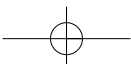


Terre Neuve - D53481 - 11/03

Merck Lipha Santé
37 rue Saint Romain
69379 Lyon Cedex 08
Tél. : 04 72 78 25 25
Fax : 04 72 75 39 05
www.merck.fr





L'EXPLORATION BIOLOGIQUE DANS LE DIAGNOSTIC ET LA SURVEILLANCE DES MALADIES DE LA GLANDE THYROÏDE

*Recommandations de consensus dans la pratique
des explorations biologiques en médecine*

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Résumé de la traduction de l'édition en langue anglaise

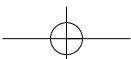
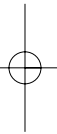
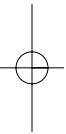
du document réalisé par la National Academy of Clinical Biochemistry



THE NATIONAL ACADEMY
OF CLINICAL BIOCHEMISTRY

Merck Endocrinologie





Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



THE NATIONAL ACADEMY
OF CLINICAL BIOCHEMISTRY

*Recommandations de consensus dans la pratique
des explorations biologiques en médecine (résumé)*

L'EXPLORATION BIOLOGIQUE DANS LE DIAGNOSTIC ET LA SURVEILLANCE DES MALADIES DE LA GLANDE THYROÏDE

SOUS LA DIRECTION DE
Pierre Carayon,

ET DU COMITÉ DE RÉDACTION FORMÉ DE
Bernard Conte-Devolx et Jean-Louis Wémeau

AVEC LE CONCOURS DE
Merck Lipha Santé (France)

SOUS L'ÉGIDE DE
SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE BIOLOGIE CLINIQUE,
SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ENDOCRINOLOGIE
GROUPE DE RECHERCHE SUR LA THYROÏDE

Traduit avec la permission de la National Academy of Clinical Biochemistry, Washington, DC, USA.



Préface

Cette monographie est la traduction en français du travail réalisé par la "National Academy of Clinical Biochemistry" (NACB) sur l'exploration biologique dans le diagnostic et la surveillance des maladies thyroïdiennes. Ce travail a été publié en anglais dans le numéro de Janvier 2003 de THYROID (volume 13, n°1 : pp 2-126). Il est accessible sur les sites de la NACB (www.nacb.org) et de la revue Thyroid (www.liebertpub.com/THY).

Cette monographie, dans la forme qui vous est proposée aujourd'hui, comprend seulement la succession des recommandations, et non le texte intégral d'où découlent ces recommandations. L'intégralité de la traduction française sera disponible sous peu sur le site internet de la Société Française d'Endocrinologie (SFE) (www.endocrino.net) à la rubrique "Groupe de Recherche sur la Thyroïde" (GRT).

S'agissant du résultat d'un travail collectif international devant aboutir à des recommandations de consensus, tels ou tels points particuliers peuvent paraître discordants avec les pratiques médicales françaises. Ces recommandations ouvrent sur d'éventuelles mises en cause des pratiques habituelles. A ce titre, elles ne doivent pas être considérées comme des recommandations issues du GRT.

La publication du texte intégral sur le site internet de la SFE fera l'objet d'un forum de discussion.

Pierre Carayon, Bernard Conte-Devolx, Jean-Louis Wemeau

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



Remerciements

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 **Toublanc**, 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 la société **Merck-Lipha-Santé** (France) et par la société **ZenTech** (Belgique) méritent des remerciements particulièrement chaleureux.

S O M M A I R E

RÉSUMÉ DES RECOMMANDATIONS (TRADUCTION DE L'ÉDITION EN LANGUE ANGLAISE)



1. Facteurs pré-analytiques

- *Recommandations 1-8* page 6



2. Explorations Thyroïdiennes pour le clinicien et le biologiste

A. Dosages de la thyroxine et de la triiodothyronine totales (T4T et T3T)

- *Recommandations 9-10* page 13

B. Dosages de la thyroxine et de la triiodothyronine libres (T4L et T3L)

- *Recommandations 11-17* page 14

C. Dosage de la thyrotropine (TSH)

- *Recommandations 18-28* page 19

D. Dosages des auto-anticorps anti-thyroïde

- *Recommandations 29-41* page 27

E. Dosage de la thyroglobuline (Tg)

- *Recommandations 42-50* page 33

F. Calcitonine (CT) et proto-oncogène ret

- *Recommandations 51-54* page 39

G. *Dosage de l'iode urinaire*

- *Recommandation 55*

page 41

H. *Cytologie après aspiration à l'aiguille fine (FNA)*

- *Recommandations 56-63*

page 42

I. *Dépistage de l'hypothyroïdie congénitale*

- *Recommandations 64-74*

page 45



3. Importance de l'Interface entre le Clinicien et le Biologiste

- *Recommandations 75-79*

page 50



1. Facteurs pré-analytiques

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

Test discordant	Résultats		Causes probables à pendres	Mesures
	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 (< 2-3 mois) 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 α 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 < 2 fois le taux de base ?)

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	Dysfonctionnement thyroïdien	Facteurs interférents
Age	Dysfonctionnement rénal ou hépatique	
Grossesse	Médications	
Variations biologiques	Maladies systémiques	

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.

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 prédéterminé 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.



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).

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 Ratio enfant/ adulte	TSH Plages mUI/L	T4T Ratio enfant/ adulte	T4L 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)



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 cancer différencié de la thyroïde (CDT) 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.



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.



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 médications 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 artefact 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.



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).



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)

2. Explorations Thyroïdiennes pour le clinicien et le biologiste

A. *Dosages de la thyroxine (T4T) et de la triiodothyronine (T3T) totales*

RECOMMANDATION 9. Pour les fabricants développant des méthodes de dosage de la T4 totale et de la T3 totale

Les divergences de méthode devraient être réduites par :

Le développement de préparations de référence pour L-T4 et L-T3 et l'établissement de méthodes internationales de référence.

S'assurer que les instruments ne sont pas sensibles aux différences entre le sérum humain et la matrice du calibrateur.

S'assurer que pendant le processus du dosage, la quantité d'hormones thyroïdiennes libérées par les protéines liantes sériques est la même que celle libérée en présence du diluant du calibrateur.



RECOMMANDATION 10.

Dosage sérique de la T4 totale et de la T3 totale

Des concentrations sériques anormales de T4T et de T3T sont plus souvent dues à des anomalies des protéines de liaison et non à des dysfonctionnements thyroïdiens.

L'utilisation de tests d'estimation de la T4L est préférable aux dosages de la T4T quand la concentration de TBG est anormale. Cependant, le dosage de la T4L peut être sans valeur diagnostique quand l'affinité de la TBG est modifiée ou des protéines liant la T4, anormales, sont présentes.

Les dosages de T4T et de T3T doivent rester disponibles afin de conserver la possibilité d'évaluer les causes de discordances des dosages de T4L et de T3L

B. Dosages de la thyroxine (T4L) et de la triiodothyronine (T3L) libres



RECOMMANDATION 11.

Nomenclature des dosages des hormones libres

Les méthodes de dosage des hormones libres utilisées le plus souvent en biologie clinique (index et dosages directs) ne pratiquent pas la séparation physique entre hormones « liées » et « libres » et ne dosent pas directement les concentrations d'hormones libres ! Ces tests sont typiquement et dans une plus ou moins grande mesure, dépendants des protéines de liaison et devraient être appelés de manière plus appropriée **“tests d'estimation de la concentration des hormones libres”**, en abrégé ET4L et ET3L.

En général, des tests d'estimation des hormones libres surestiment le niveau de T4 libre en présence de concentrations de protéines élevées et sous-estiment la T4 libre en cas de concentrations faibles de protéines.



RECOMMANDATION 12. Ratio de liaison des hormones thyroïdiennes (THBR) ou test d'adsorption

Les tests d'adsorption devraient être appelés épreuves de "ratio de liaison des hormones thyroïdiennes", abrégé : THBR et inclure l'indication de l'hormone utilisée, c'est-à-dire THBR (T4) ou THBR (T3).

Un signal de T4 est préféré à celui de la T3 pour les dosages de THBR, reflétant mieux les anomalies des protéines de liaison de la T4.

Les valeurs de THBR devraient être rapportées comme un ratio par rapport à un sérum normal, ce dernier ayant une valeur assignée de 1,00.

Les calculs de THBR devraient être basés sur la proportion du nombre de coups de l'adsorbant et ceux du total moins ceux de l'adsorbant, plutôt que sur la proportion des coups fixés à l'adsorbant et ceux du total.

Le résultat THBR devrait être rapporté en plus de la valeur de l'index des hormones totales et des hormones libres.

Les tests THBR ne devraient pas être utilisés comme une mesure indépendante de l'état thyroïdien, mais devraient être interprétés en association avec un dosage de T4T et/ou de T3T et utilisés pour calculer une estimation des hormones libres (index de T4L ou de T3L)



RECOMMANDATION 13. Pour fabricants développant des dosages des hormones libres

Les méthodes qui ne séparent pas physiquement les hormones libres de celles liées ne devraient pas extraire plus de 1-2 % de l'hormone totale liée aux protéines, afin que l'équilibre thermodynamique soit maintenu dans la mesure du possible. Minimiser les effets de la dilution qui affaiblissent l'influence de tout inhibiteur endogène présent dans l'échantillon.

Utiliser des calibrateurs sériques contenant des concentrations d'hormones libres connues qui se comportent dans le test d'une façon identique aux échantillons des patients.

Exécuter la procédure du dosage à 37°C.



RECOMMANDATION 14.

Utilité clinique du dosage de la T3 Libre sérique

Le dosage de la T3 sérique a peu de spécificité ou de sensibilité pour diagnostiquer l'hypothyroïdie, car la conversion de la T4 en T3 maintient des concentrations de T3 normales jusqu'à ce que l'hypothyroïdie devienne sévère. Les malades avec une NTI ou une privation calorique ont typiquement des valeurs de T3T et de T3 libre basses. Le dosage de la T3 sérique, interprété avec celui de la T4 libre, est utile pour diagnostiquer des présentations complexes ou inhabituelles d'hyperthyroïdie et certaines conditions rares :

Une T3 sérique élevée est souvent un signe précurseur de rechute de l'hyperthyroïdie de Basedow.

Le rapport T3T/T4T peut être utilisé pour distinguer les hyperthyroïdies liées à la maladie de Basedow et celles d'origine différente.

Spécifiquement, un rapport de T3T/T4T ($> 20 \text{ ng}/\mu\text{g}$ ou $> 0,024 \text{ mol/L}$) élevé suggère une stimulation thyroïdienne comme dans la maladie de Basedow.

Le dosage de la T3 sérique peut être utilisé pour surveiller la réponse aiguë à un traitement de la thyrotoxicose de Basedow.

Une T3 sérique élevée ou paradoxalement normale peut indiquer une hyperthyroïdie chez un patient atteint d'une NTI avec une TSH indétectable ($< 0,01 \text{ mUI/L}$).

Une T3 sérique élevée ou paradoxalement normale peut être l'indice d'une hyperthyroïdie induite par l'amiodarone.

Chez les malades porteurs d'un goitre vivant en régions de carence en iode, il est indiqué de doser la T3L en plus de la TSH pour détecter une thyrotoxicose à la T3 causée par une autonomie focale ou multifocale.

Une T3 sérique élevée est fréquemment observée en présence d'un goitre congénital, du fait d'un défaut d'organification de l'iode (anomalie de la TPO) ou d'une anomalie de la synthèse de la thyroglobuline.

Une T3 sérique élevée précède généralement une thyrotoxicose induite par l'iodure chez les malades atteints d'un goitre multi-nodulaire ancien.

Une T3 sérique élevée est souvent constatée lors de la sécrétion excessive de TSH par une tumeur de l'hypophyse.

Une T3 sérique augmentée est souvent constatée dans les syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes qui habituellement se présentent sans signes d'hyperthyroïdie clinique.

Le dosage de la T3 sérique est utile pour s'assurer de la compli-ance à un traitement freinateur par la T3 avant une scintigraphie à l'Iode 131 pour cancer thyroïdien différencié.

Le dosage de la T3 sérique est utile pour distinguer une hyperthyroïdie (sub-clinique) légère (TSH basse/T4L normale) d'un état de thyrotoxicose à T3, quelquefois provoquée par des aliments diététiques contenant de la T3.

Le dosage de la T3 sérique est utile pour détecter une carence en iode (caractérisée par T4 basse/T3 élevée).

Le dosage de la T3 sérique peut être utile dans la surveillance d'un traitement par antithyroïdiens de synthèse pour corriger un excès persistant de T3, en dépit de valeurs de T4 sériques normales ou basses.

Le dosage de la T3 sérique peut être utilisé pour détecter une rechute précoce de thyrotoxicose après arrêt d'un traitement par anti-thyroïdiens.

Le dosage de la T3 sérique peut être utilisé pour établir l'ampleur de l'excès de T3 lors d'une thérapie suppressive par la T4 ou après un surdosage intentionnel de T4.



RECOMMANDATION 15. Effets d'anomalies des protéines porteuses des hormones thyroïdiennes dans les dosages de T4L

Les anomalies des protéines porteuses provoquent des artéfacts pré-analytiques ou analytiques dans les dosages de T4L. La fonction thyroïdienne devrait être évaluée à partir du rapport TSH/T4T quand :

- la liaison du traceur du test à l'albumine est anormale (ex : FDH),
- le malade prend des médicaments qui déplacent la T4 de la TBG, ex : phénytoïne, carbamazépine ou furosémide,
- le malade a une maladie non thyroïdienne critique ou sévère.



RECOMMANDATION 16. Pour les fabricants : estimation de l'exactitude diagnostique des méthodes de dosage de la T4L

L'exactitude diagnostique de la méthode devrait être testée en utilisant des échantillons identifiés de patients ambulants avec des anomalies des protéines porteuses suivantes :

- anomalies de la TBG (œstrogènes élevés, excès et déficit congénital de TBG)
- hyperthyroïdisme dysalbuminémique familiale (FDH),
- affinité de la transthyrétine (TTR) augmentée,
- auto-anticorps anti-T4 et anti-T3,
- facteur rhumatoïde.

Tester la méthode pour interférences avec des échantillons sériques normaux enrichis de concentrations pertinentes d'inhibiteurs habituels aux concentrations qui provoquent le déplacement des hormones des protéines liantes dans le sérum non dilué, effets qui disparaissent après dilution c'est-à-dire :

- furosémide 30 µM
- acide disalicylique 300 µM
- phénytoïne 75 µM
- carbamazépine 8 µM

Relever toutes les interférences connues avec l'importance et le sens des erreurs qui en résultent.

Documenter les effets *in vitro* de l'héparine sur la génération d'acides gras libres pendant l'incubation du dosage.



RECOMMANDATION 17. Pour les laboratoires réalisant des dosages de T4L et de T3L

Les cliniciens devraient avoir un accès aisé aux renseignements sur les effets de médicaments et l'exactitude diagnostique du test utilisé pour évaluer l'état thyroïdien de patients avec diverses anomalies des protéines porteuses et celui de malades sévèrement atteints.

En cas de demande du clinicien, le biologiste devrait être à même de confirmer un résultat mis en question en exécutant une mesure des hormones totales ou une vérification de la T4L par une méthode de référence dans laquelle les hormones libres et liées sont physiquement séparées, telle que la dialyse à l'équilibre directe ou ultrafiltration.

Des résultats mis en question devraient faire l'objet, pour vérification, d'une recherche d'interférences en répétant le dosage avec une méthode différente (envoi à un laboratoire différent si nécessaire).

C. Dosage de la thyrotropine (TSH)



RECOMMANDATION 18. Investigation des valeurs sériques de TSH discordantes chez des patients ambulatoires

Une valeur de TSH discordante pour un patient ambulatoire, en état de stabilité thyroïdienne, peut être une erreur technique. La perte de spécificité peut résulter : d'une erreur de laboratoire, de substances interférentes (anticorps hétérophiles), ou de l'existence d'isoformes inhabituelles de TSH (Recommandation 7 et Tableau 1). Les cliniciens peuvent demander à leur laboratoire les vérifications suivantes : Confirmer l'identité du prélèvement (éliminer une substitution d'échantillon).

Quand le taux de TSH est élevé de façon inattendue, demander de diluer l'échantillon de préférence dans un sérum thyrotoxique pour vérifier le parallélisme.

Demander de doser l'échantillon par une autre méthode (fabricant différent, envoi à un autre laboratoire si nécessaire). Si la variabilité du résultat est > à 50 %, une substance interférente peut être présente.

Lorsque les différents problèmes techniques ont été éliminés, des aides peuvent être apportées par les tests biologiques :

- pour vérification d'une TSH basse discordante, réalisation d'un test de stimulation par le TRH. On attend une multiplication par 2 du taux de TSH pour une réponse normale (augmentation $\geq 4,0$ mUI/L),
- pour vérification d'une TSH élevée discordante, réalisation d'un test de freinage par les hormones thyroïdiennes. Une réponse normale à 1 mg de L-T4 ou 200 mg L-T3 *per os* induira une diminution de plus de 90 % du taux de TSH en 48 heures.



RECOMMANDATION 19. Définition de la sensibilité fonctionnelle

La sensibilité fonctionnelle doit être utilisée pour déterminer la limite de détection la plus faible du dosage.

La sensibilité fonctionnelle du dosage de TSH est définie pour un coefficient de variation inter-séries de 20 % déterminé par le protocole recommandé (Recommandation 20).



RECOMMANDATION 20. Protocole pour déterminer la sensibilité fonctionnelle et la précision inter-séries d'un dosage de TSH

La sensibilité fonctionnelle du dosage de TSH est définie par la mesure, au moins 10 fois, de pools de sérums humains couvrant la gamme de mesure du dosage. La valeur du pool le plus bas doit être 10 % au-dessus de la limite de détection et la valeur du pool le plus élevé à 90 % de la limite supérieure de mesure.

La contamination croisée doit être testée par mesure du pool à concentration la plus faible juste après le pool à concentration la plus élevée.

Utilisez le même test pour les pools et les sérums de patients (c'est-à-dire en simple ou en double).

L'opérateur de l'automate doit ignorer l'utilisation de pools de sérum comme contrôle. Les contrôles des dosages de TSH doivent être espacés dans un intervalle représentatif de la pratique clinique (c'est-à-dire 6 à 8 semaines pour des patients en ambulatoire).

Utilisez au moins 2 lots différents de réactifs et deux lots différents de calibrateurs pendant la période de contrôle.

Si on utilise le même kit de dosage sur deux automates différents, des contrôles doivent être réalisés périodiquement et en aveugle pour s'assurer de la corrélation entre les résultats obtenus avec chacun des automates.



RECOMMANDATION 21. Pour les laboratoires réalisant des dosages de TSH

La sensibilité fonctionnelle est le critère de performance le plus important dans le choix d'un dosage de TSH. Les facteurs pratiques comme l'instrumentation, les temps d'incubation, le coût, l'assistance technique bien qu'importants constituent des considérations secondaires. Les laboratoires devraient utiliser des intervalles de calibration qui optimisent la sensibilité fonctionnelle, même si la recalibration doit être plus fréquente qu'il n'est recommandé par le fabricant.

Sélectionner un dosage de TSH ayant une sensibilité fonctionnelle inférieure ou égale à 0,02 mUI/L.

Etablir la sensibilité fonctionnelle, en suivant la Recommandation 20, indépendamment de celle du fournisseur.

Il n'y a pas de justification scientifique à utiliser un dosage moins sensible plutôt qu'un dosage plus sensible (le manque de sensibilité a pour conséquence des valeurs faussement élevées, pas faussement basses).



RECOMMANDATION 22. Intervalles de référence pour la TSH

Les intervalles de référence pour la TSH doivent être établis avec un intervalle de confiance à 95 % venant de la transformation logarithmique des valeurs de TSH d'au moins 120 volontaires normaux, euthyroïdiens rigoureusement choisis et qui n'ont :

Aucun anticorps anti-thyroïdien détectable : pas d'anticorps anti-thyroperoxydase ou d'anticorps anti-thyroglobuline (mesurés par un immuno-dosage sensible).

Aucun passé de dysfonction thyroïdienne personnel ou familial.

Aucun goitre visible ou palpable.

Aucune médication (sauf les œstrogènes).



RECOMMANDATION 23. Thérapie substitutive par la L-T4 de l'hypothyroïdie primaire

La L-T4, et non plus les extraits de thyroïde desséchée, est la médication préférée pour la substitution au long terme de l'hypothyroïdie.

Un état d'euthyroïdie est habituellement atteint avec une dose moyenne de 1,6 µg/kg/jour. La dose initiale et le moment pour atteindre la substitution totale devraient être individualisés

en fonction de l'âge, du poids et du statut cardiaque. Une dose initiale est habituellement de 25 à 50 µg/jour. La mesure du taux de TSH après six semaines indiquera la nécessité d'ajuster la dose par incréments de 25 – 50 µg.

Les enfants ont besoin de doses de L-T4 plus élevées, jusqu'à 4 µg/kg/jour du fait d'un métabolisme plus rapide. Les deux dosages de TSH et T4L doivent être réalisés et interprétés en utilisant des intervalles de référence spécifiques de l'âge et de la méthode (Tableau 3).

Un taux de TSH compris entre 0,5 et 2 mUI/L est généralement considéré comme la zone thérapeutique optimale pour un traitement substitutif par la L-T4 de l'hypothyroïdie primaire.

A la suite d'un changement de posologie de L-T4, la TSH s'adapte lentement (Recommandation 2). Six à huit semaines sont nécessaires, après un ajustement thérapeutique, avant de réévaluer le taux de TSH.

Une compliance intermittente ou négative avec la thérapie de remplacement de levothyroxine (L-T4) donnera des valeurs de TSH et de T4L discordantes (TSH élevée/T4L élevée) à cause d'un état thyroïdien instable persistant (Recommandation 2). TSH et T4L devraient être utilisées pour surveiller de tels malades.

Les besoins en thyroxine décline avec l'âge. Les individus âgés peuvent nécessiter moins de 1,0 mg/kg/jour et peuvent avoir besoin d'être dosés lentement. Certains cliniciens préfèrent doser ces malades progressivement. Une dose initiale de 25 µg est recommandée pour les malades avec des signes d'insuffisance coronarienne suivi par une augmentation de la dose de 25 µg toutes les 3-4 semaines jusqu'à la dose de substitution complète. Quelques-uns pensent qu'une valeur cible de TSH plus élevée (0,5-3,0 mUI/ml) peut être appropriée pour les malades âgés.

Pour une hypothyroïdie sévère, une charge initiale de L-T4 est le moyen le plus rapide pour retrouver un niveau thérapeutique de T4L parce que l'excès de sites de liaison inoccupés peut amoindrir la réponse T4L au traitement.

Les besoins en thyroxine augmentent pendant la grossesse. L'état thyroïdien devrait être vérifié par TSH + T4L chaque trimestre de la grossesse. La dose de L-T4 devrait être augmentée (habituellement de 50 µg/jour) pour maintenir la TSH entre 0,5 et 2,0 mUI/L et une T4L dans le tiers supérieur de l'intervalle de référence normal.

Les femmes commençant après leur ménopause une thérapie hormonale substitutive peuvent avoir besoin d'une augmentation de leur dose de L-T4 pour garder la TSH sérique dans la zone thérapeutique.

Le contrôle de la TSH de malades qui reçoivent une dose de L-T4 stable est recommandé sur une base annuelle. Le meilleur moment pour le faire n'est pas influencé par le moment de la prise de L-T4 dans la journée.

Idéalement, la L-T4 devait être prise avant de manger, toujours au même moment de la journée et au moins à 4 heures d'intervalle de tout autre médicament ou vitamine. La prise au coucher devait être à 2 heures après le dernier repas.

Les malades qui commencent une thérapie chronique avec cholestyramine, sulfate ferreux, carbonate de calcium, protéine de soja, sucralfate et anti-acide contenant de l'hydroxyde d'aluminium qui influence l'absorption de L-T4 peuvent nécessiter une dose de L-T4 plus importante pour maintenir la TSH dans la zone thérapeutique.

Les malades qui prennent de la rifampicine et des anti-convulsivants qui influence le métabolisme de la L-T4 peuvent aussi avoir besoin d'une dose de L-T4 augmentée pour maintenir la TSH dans la zone thérapeutique.

RECOMMANDATION 24. Thérapie frénatrice par la Lévothyroxine (L-T4)

La TSH est considérée comme un facteur de croissance potentiel pour le cancer différencié de la glande thyroïde. La dose de L-T4 classiquement utilisée pour freiner la TSH sérique, est de 2,1 µg/kg/jour pour les patients atteints de cancer.

Le niveau cible du taux de TSH sérique, dans ce contexte, doit être individualisé par rapport à l'âge, à l'état clinique du patient, en tenant compte du statut cardiaque et des facteurs de risque de récurrence.

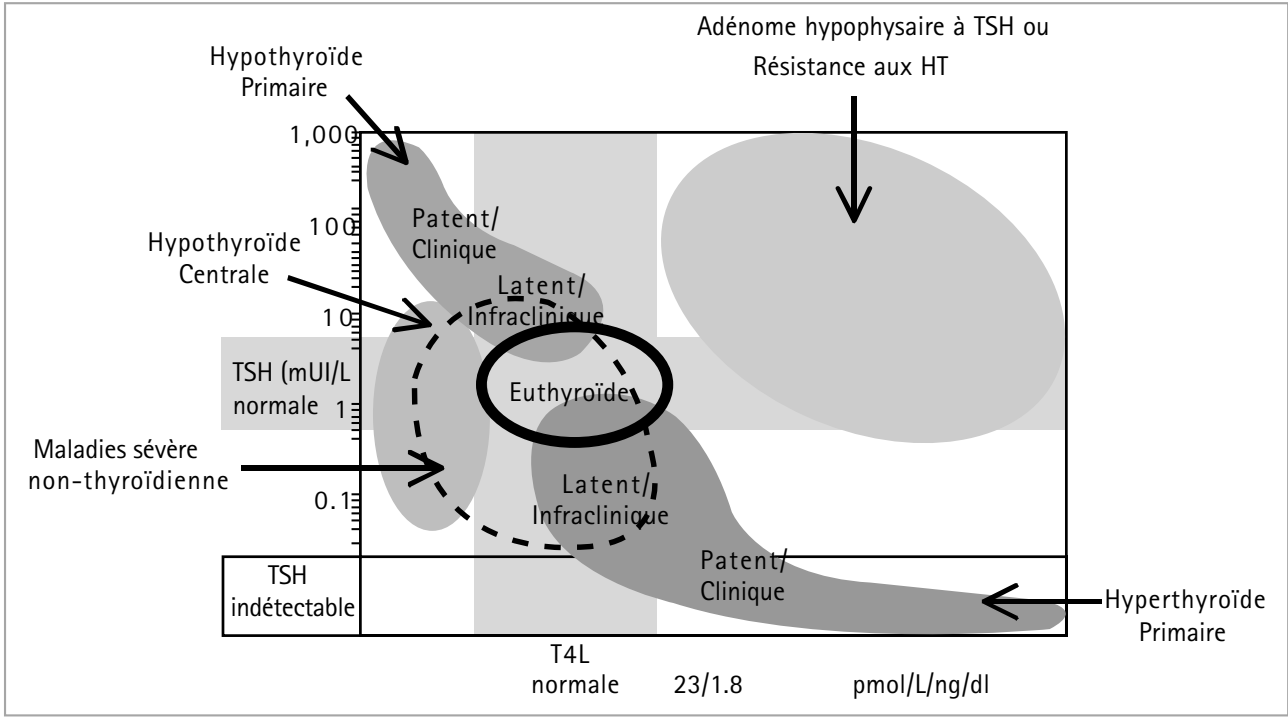
Beaucoup de médecins ciblent une valeur de TSH entre 0,05 et 0,1 mUI/L pour des patients à faible risque et une TSH < 0,01 mUI/L pour des patients à haut risque de récurrence.

Certains ciblent la plage normale basse des normes de TSH, quand les patients présentent un taux de Tg sérique indétectable et aucune récurrence dans les 5-10 ans après thyroïdectomie.

Si l'apport iodé est suffisant, la thérapie frénatrice par la L-T4 est rarement une stratégie de traitement efficace pour réduire les dimensions des goitres anciens et organisés.

Avec le temps, les goitres multi-nodulaires développent typiquement une autonomie caractérisée par un taux sub-normal de TSH. Chez de tels patients, la TSH sérique devrait être vérifiée avant la mise sous thérapie frénatrice par L-T4.

Figure 1. Relation entre les concentrations en TSH et en T4 libre dans différentes situations cliniques





RECOMMANDATION 25. **Mesure de la TSH chez les patients hospitalisés**

C'est la combinaison des dosages de TSH + T4L ou T4T qui est la plus performante pour rechercher une dysfonction thyroïdienne chez les patients hospitalisés.

L'intervalle de référence élargi de 0,05 à 10 mUI/L pour la TSH est le plus approprié dans le cadre hospitalier. Les taux de TSH peuvent devenir transitoirement sub-normaux, lors de la phase aiguë d'une maladie, puis s'élèveront lors de la phase de récupération.

Un état d'euthyroïdie amènera un taux de TSH compris entre 0,05 et 10 mUI/L.
Une anomalie thyroïdienne mineure sera détectée lors d'un re-dosage après amélioration de la pathologie (si les patients ne prennent pas de médication comme la dopamine qui inhibe directement la sécrétion de TSH par l'hypophyse).

Un taux de TSH bas associé à une T4T et une T3T basses peuvent refléter une hypothyroïdie d'origine centrale consécutive à une maladie prolongée dont le traitement immédiat est actuellement controversé.

La recherche d'anticorps anti-thyroperoxydase contribue à la distinction entre une maladie thyroïdienne auto-immune et une NTI.



RECOMMANDATION 26. Thérapie substitutive par la Lévothyroxine (L-T4) de l'hypothyroïdie centrale

Le traitement par la L-T4, d'une hypothyroïdie centrale due à une insuffisance hypophysaire ou hypothalamique, visera à amener le taux de T4L sérique dans le 1/3 supérieur de l'intervalle de référence.

Le critère d'évaluation thérapeutique du traitement d'une hypothyroïdie centrale est le dosage de T4L. Le jour de la mesure de la concentration de T4L, la prise journalière de L-T4 sera différée (pendant les 9 heures qui suivent l'ingestion de L-T4, la T4L augmente d'environ 13 % au-dessus du niveau basal).



RECOMMANDATION 27. Utilité clinique des dosages de TSH (sensibilité fonctionnelle inférieure ou égale à 0,02 mUI/L)

La mesure du taux de TSH sérique est le test le plus sensible pour détecter une hypo- ou hyperthyroïdie sub-clinique comme une hypothyroïdie primaire patente chez les patients ambulatoires.

La majorité (> 95 %) des sujets euthyroïdiens, en bonne santé, ont une concentration de TSH sérique < 2,5 mUI/L. Pour les patients ambulatoires présentant un taux de TSH > 2,5 mUI/L, cette valeur doit être confirmée par une autre mesure réalisée 3-4 semaines plus tard. Ceci peut correspondre à un stade précoce d'une dysfonction thyroïdienne, surtout si des anticorps anti-thyroperoxydase sont détectés.

La mesure de la TSH sérique est le critère d'évaluation thérapeutique d'un traitement substitutif d'une hypothyroïdie primaire (Recommandation 23) et d'un traitement freinateur pour cancer différencié de la glande thyroïde (Recommandation 24).

Les mesures de TSH sérique sont plus fiables que celles de T4L chez les patients hospitalisés avec NTI ne recevant pas de dopamine. Les deux tests TSH et T4L ou T4T doivent être réalisés chez les patients hospitalisés (Recommandations 6 et 26).

La mesure de TSH ne peut être utile pour le diagnostic d'hypothyroïdie centrale car les dosages actuels de TSH mesurent des isoformes de TSH biologiquement inactives.

L'hypothyroïdie centrale est caractérisée par un taux de TSH inapproprié normal ou légèrement élevé et par une réponse émoussée à la stimulation par la TRH (élévation < 2 fois, incrément ≤ 4 mUI/L).

Quand la T4L sérique est basse et que celle de TSH est modérément augmentée (< 10 mUI/L), un diagnostic d'hypothyroïdie centrale doit être envisagé.

Les mesures de TSH sérique sont des tests importants de dépistage en période pré-natale et pendant le premier trimestre de grossesse pour détecter une hypothyroïdie sub-clinique chez la mère (Recommandation 4).

Dans le contexte d'un goitre multi-nodulaire, un taux de TSH bas suggère l'existence d'une hyperthyroïdie sub-clinique due à une autonomisation thyroïdienne.

Une mesure de TSH sérique est nécessaire pour confirmer qu'un taux élevé d'hormone thyroïdienne est dû à une hyperthyroïdie et pas à une anomalie de protéine de liaison (cf FDH).

Une mesure de TSH sérique est le premier test à réaliser pour détecter une dysfonction thyroïdienne induite par l'amiodarone (Recommandation 5).



RECOMMANDATION 28. **Pour les fabricants de trousse de dosage de la TSH**

Il est demandé aux fabricants qui commercialisent des kits de dosages de la TSH avec différentes sensibilités, l'arrêt de la commercialisation des produits moins sensibles.

Il n'y a pas de justification à indexer le prix des dosages de TSH sur la sensibilité !
Il n'y a pas de justification scientifique à utiliser un test moins sensible plutôt qu'un test plus sensible.

Les fabricants devraient aider les laboratoires à établir, indépendamment, la sensibilité fonctionnelle en fournissant, si nécessaire, des pools de sérums humains à concentration basse en TSH.

Les fabricants doivent conseiller l'usage de préparations de calibrateurs, particulièrement si ces préparations sont variables d'un pays à l'autre.

Les fabricants doivent fournir le pourcentage de récupération de la préparation de référence de TSH à la concentration indiquée comme sensibilité fonctionnelle.

Les notices des kits devraient :

- documenter la sensibilité fonctionnelle réelle de la méthode établie selon le protocole indiqué dans la Recommandation 20
- citer la sensibilité fonctionnelle qui peut être atteinte par un ensemble de laboratoires cliniques utilisant le même kit
- exposer le profil de précision inter-séries à atteindre dans un laboratoire clinique
- recommander l'usage de la sensibilité fonctionnelle et non de la sensibilité analytique pour déterminer la limite la plus basse réalisable (la sensibilité analytique incite les laboratoires à adopter une limite de détection irréaliste).

D. *Dosages des auto-anticorps anti-thyroïde*



RECOMMANDATION 29. Différences de sensibilité et de spécificité dans les dosages des anticorps anti-thyroïdiens

Reconnaître et comprendre que les résultats des dosages d'anticorps anti-thyroïdiens dépendent de la méthode de dosage utilisé.

Les méthodes de dosages ne reconnaissent pas tous les paratopes parmi ceux qui sont présents dans les populations hétérogènes d'anticorps sériques.

Les différences dans les dosages d'anticorps anti-thyroïdiens reflètent des différences dans les préparations d'antigènes, de récepteurs (dosages des récepteurs) ou de cellules (dosages biologiques) utilisées pour le dosage.

Les différences dans les dosages peuvent provenir d'une contamination du réactif antigénique par d'autres auto-antigènes.

Les différences dans les dosages peuvent provenir du principe de dosage (c'est-à-dire dosage immunologique compétitif ou non compétitif) aussi bien que du système de détection utilisé.

Les différences dans les dosages peuvent provenir de l'utilisation de standards secondaires différents.



RECOMMANDATION 30. Sensibilité fonctionnelle des dosages d'anticorps anti-thyroïdiens

La sensibilité fonctionnelle des dosages d'auto-anticorps anti-thyroïdiens doit :

- être déterminée avec des mélanges sériques humains qui contiennent une faible concentration d'auto-anticorps,
- être déterminée en utilisant le protocole décrit pour la TSH (Recommandation 20) mais avec l'estimation de la précision inter-essais faite sur une période de 6 à 12 mois pour être compatible avec la fréquence des dosages cliniques.



RECOMMANDATION 31. Pour la standardisation des dosages d'anticorps anti-thyroïdiens par les fabricants

Les essais devraient être standardisés avec les préparations de référence internationale MRC : MRC 65/93 pour les TgAb, MRC 66/387 pour les TPOAb et MRC 90/672 pour les TRAb.

De nouvelles préparations de référence internationale devraient être préparées pour les TgAb et les TPOAb.

Les standards secondaires devraient être totalement caractérisés pour éviter les biais entre dosages différents.

Les préparations de référence ou les préparations d'antigènes recombinants devraient être utilisées lorsqu'elles sont disponibles.



RECOMMANDATION 32. Dosages conseillés pour les TPOAb

Des dosages immunologiques de TPOAb sensibles, spécifiques, utilisant des préparations appropriées de TPO humaine native ou recombinante très pures comme antigène, devraient remplacer les anciens tests d'agglutination peu sensibles et semi-quantitatifs des anticorps anti-microsomaux (AMA). (Niveau du consensus 90 %).

La signification clinique d'une faible concentration de TPOAb exige plus d'étude.



RECOMMANDATION 33. Limites de référence pour les dosages d'anticorps anti-thyroïdiens

Les limites de référence pour les dosages d'anticorps anti-thyroïdiens devraient être établies à partir de 120 sujets "normaux", n'ayant jamais eu de maladies thyroïdiennes : la sélection des sujets devrait minimiser l'inclusion de personnes avec une prédisposition pour une maladie thyroïdienne auto-immune. Les sujets normaux devraient être :

- De sexe masculin,
- Jeunes (< 30 ans),
- Avec des taux de TSH sérique entre 0,5 et 2,0 mUI/L,
- Sans goitre,
- Sans passé personnel ou familial de maladie thyroïdienne,
- Sans maladie auto-immune non thyroïdienne (par exemple lupus ou diabète).



RECOMMANDATION 34. **Utilisation du dosage des TPOAb**

Pour le diagnostic de AITD.

Comme facteur de risque pour une AITD.

Comme facteur de risque d'hypothyroïdie pendant une thérapie à base d'Interféron α , d'Interleukine-2 ou de Lithium.

Comme facteur de risque pour un dysfonctionnement thyroïdien pendant une thérapie à l'amiodarone (Recommandation 5).

Comme facteur de risque d'hypothyroïdie chez les patients atteints de trisomie 21.

Comme facteur de risque pour un dysfonctionnement thyroïdien pendant la grossesse et pour la thyroïdite du *post-partum*.

Comme facteur de risque pour faire une fausse-couche et pour l'échec de la fécondation *in vitro*.



RECOMMANDATION 35. **Mise au point des dosages de TgAb par les fabricants**

La spécificité épitopique des dosages de TgAb devrait être large et non restreinte, puisque la spécificité épitopique des TgAb de patients positifs en TgAb ayant un DTC peut être plus étendue que celle de patients ayant une AITD.



RECOMMANDATION 36. **Dosage des TgAb dans les conditions non néoplasiques**

Dans les régions avec un apport suffisant en iode, il n'est pas toujours nécessaire ou rentable de prescrire à la fois le dosage des TPOAb et des TgAb, parce que les patients négatifs en TPOAb avec des TgAb détectables présentent rarement un dysfonctionnement thyroïdien.

Dans les régions pauvres en iode, le dosage des TgAb sériques peut être utile pour détecter une AITD quand les patients ont un goitre nodulaire.

Pour suivre une thérapie à base d'iode dans les cas de goitres endémiques.



RECOMMANDATION 37. Dosage des TgAb dans les cancers thyroïdiens différenciés (DTC)

La concentration en TgAb devrait être mesurée POUR CHAQUE SERUM DE PATIENT avant le dosage de la Tg parce que des taux faibles en TgAb peuvent interférer dans les dosages de la Tg sérique provoquant soit des valeurs faussement basses ou indétectables, soit des valeurs élevées selon le type de dosage de la Tg utilisé.

Les TgAb devraient être mesurés dans chaque échantillon sérique envoyé au laboratoire pour le dosage de la Tg.

Des mesures en série de TgAb devraient être faites sur tous les patients positifs en TgAb ayant un DTC en utilisant la même trousse de dosage parce que l'évolution du taux de TgAb a une signification pronostique pour le suivi d'une réponse à un traitement pour DTC.

Les dosages pour TgAb devraient être immuno-métriques et non par agglutination, parce que des taux faibles en TgAb peuvent interférer avec les mesures de Tg sériques dans la plupart des dosages, et les dosages en série doivent être quantitatifs et non qualitatifs.

Le test de récupération de la Tg sérique ne détecte pas de manière fiable la présence de TgAb et devrait être déconseillé comme méthode pour détecter les TgAb (Recommandation 46).

Avant de changer le dosage des TgAb, le laboratoire devrait en informer les cliniciens demandeurs et évaluer le rapport entre les valeurs obtenues par l'ancien et le nouveau dosage. Le taux de la Tg sérique des patients devraient être re-évalué si la différence entre les deux méthodes a un CV > 10 %.



RECOMMANDATION 38. Dosage des anticorps anti-récepteur de la TSH (TRAb)

Les dosages des TRAb en laboratoire clinique sont soit :

Des dosages de l'inhibition de la fixation de la TSH à son récepteur (TBII) qui ne mesurent pas directement une activité de stimulation mais détectent des immunoglobulines dans l'échantillon sérique qui bloquent *in vitro* la fixation d'une préparation de TSH marquée à une préparation de récepteur de la TSH. Ces dosages de TRAb sont les plus communément utilisés dans les laboratoires cliniques.

Des dosages biologiques d'anticorps anti-récepteur de la TSH (TSAb) utilisant des cellules (cellules FRTL-5 ou, plus récemment, cellules CHO transfectées avec le récepteur de la TSH

humaine) pour détecter les immunoglobulines qui stimulent la thyroïde (TSAb) en augmentant soit le AMPc, soit la capture de l'iode. Ces épreuves ne sont pas disponibles de manière courante dans tous les pays.

En général, il y a une faible corrélation entre les résultats de TSAb et de TBII (60-75 %). Les dosages de TSAb affichent une positivité de 80 à 100 % et ceux de TBII une positivité de 70 à 90 % pour les patients ayant une hyperthyroïdie de Basedow non traitée. Aucun des tests n'a une grande spécificité ou sensibilité pour pronostiquer la rémission de l'hyperthyroïdie de Basedow.

La production normale ou anormale de hCG par un choriocarcinome est connue pour interagir avec le dosage des anticorps anti-récepteur de la TSH ce qui pourrait entraîner de faux résultats positifs. Cela peut être observé dans de rares cas de choriocarcinomes mais pas pendant une grossesse normale ou une môle hydatiforme traitée dans lesquelles le niveau d'hCG n'est pas assez élevé pour provoquer un faux résultat positif.



RECOMMANDATION 39. **Utilisations cliniques des dosages des TRAb**

Explorer l'étiologie de l'hyperthyroïdie quand le diagnostic clinique n'est pas évident.

Une concentration en TRAb déclinante pendant une thérapie médicamenteuse anti-thyroïdienne au long cours suggère une rémission. Cependant, les mesures de TRAb peuvent être erronées chez 25 % de ces patients.

Les dosages de TRAb sont utiles pour diagnostiquer des patients atteints de la maladie de Basedow et pour mettre en relation les taux de TRAb avec un algorithme de traitement.

Évaluer des patients suspectés "d'ophtalmopathie par euthyroïdie basedowienne". Cependant, des TRAb indétectables n'excluent pas cette pathologie.

Bien que les dosages des TSAb présentent des avantages théoriques, quelques-uns croient que les dosages des TBII qui détectent les anticorps stimulants (TSAb) et les rares cas d'anticorps bloquants (TBAb/TSBAb) sont d'une utilité égale.

Pour les femmes enceintes ayant ou ayant eu une maladie de Basedow. Il est à noter que les femmes enceintes euthyroïdiennes, après avoir reçu un traitement médicamenteux anti-thyroïdien pour la maladie de Basedow antérieurement à leur grossesse, présentent un risque négligeable pour développer une hyperthyroïdie du fœtus ou du nouveau-né. Les femmes enceintes euthyroïdiennes (avec ou sans traitement par la L-T4) qui ont eu un

traitement à l'iode radioactif pour la maladie de Basedow antérieurement à leur grossesse devraient avoir un dosage des TRAb aussi bien au début de leur grossesse où une valeur élevée est un facteur de risque d'hyperthyroïdie pour le fœtus (2-10 %), que pendant le troisième trimestre de leur grossesse afin d'évaluer le risque d'hyperthyroïdie pour le nouveau-né.

Les femmes enceintes qui prennent des médicaments anti-thyroïdiens (ATD) pour la maladie de Basedow afin de maintenir un état euthyroïdien pendant la grossesse devraient avoir un dosage de TRAb pendant le troisième trimestre de leur grossesse. Une valeur de TBII élevée devrait inciter à une évaluation clinique et biochimique du nouveau-né pour hyperthyroïdie, aussi bien à la naissance (sang du cordon) que 4 à 7 jours après, lorsque que les effets du passage trans-placentaire d'ATD ont été perdus.

L'estimation du risque de dysfonctionnement thyroïdien pour le fœtus et le nouveau-né nécessite la détection de TRAb bloquants ou stimulants quand les mères n'ont plus leur thyroïde intacte après une thérapie antérieure pour l'hyperthyroïdie de Basedow.

Identifier les nouveau-nés avec une hypothyroïdie transitoire due à la présence d'anticorps bloquant le récepteur de la TSH.



RECOMMANDATION 40. Les améliorations nécessaires dans les dosages des anticorps anti-thyroïdiens

Les dosages des auto-anticorps anti-thyroïdiens actuels devraient être soumis à une étude comparative de leurs performances analytiques et cliniques.

Une étude comparative des préparations d'antigènes actuellement utilisées faciliterait l'identification du (des) dosage (s) d'auto-anticorps anti-thyroïdiens convenant le mieux pour une utilisation clinique.

Les caractéristiques des préparations d'antigènes utilisées dans les dosages devraient être précisées pour tous les dosages d'auto-anticorps anti- thyroïdiens.

Des préparations d'antigènes de référence devraient être rendues disponibles.



RECOMMANDATION 41. Pour les fabricants développant des dosages d'anticorps anti-thyroïdiens

Des méthodes absolues ou "standards de référence" restent un objectif pour le futur.

La notice de la trousse de dosage devrait documenter les méthodes utilisées pour produire les réactifs antigéniques, le principe du dosage et toutes les conditions expérimentales qui ont trait aux interactions antigène - anticorps.

La spécificité des standards secondaires devrait être sélectionnée par rapport aux interactions entre les auto-anticorps dans le sérum des patients et leur antigène spécifique.

Les dosages immunologiques des TPOAb et des TgAb devraient être testés pour l'effet crochet en utilisant ~20 échantillons avec des concentrations d'anticorps > 1 000 kUI/L et ~20 échantillons avec des taux au-dessus de 10 000 kUI/L.

Les dosages des TgAb devraient être testés pour les effets dus à une forte présence d'antigène (Tg) en leur confrontant une gamme de sérums contenant une concentration faible en TgAb avec des taux de Tg compris entre > 10 000 et > 100 000 µg/L (ng/mL).

E. Dosage de la thyroglobuline (Tg)



RECOMMANDATION 42. Pour les fabricants développant des méthodes de dosage de la Tg

Le diluant utilisé pour les étalons devrait idéalement être du sérum humain libre de Tg et d'anticorps anti-Tg. Les matrices non-sériques devraient être sélectionnées pour produire un signal (coups radioactifs, unités légères relatives, etc...) identique à celui de sérum humain libre de Tg et d'anticorps anti-Tg pour éviter des biais en rapport avec la matrice.



RECOMMANDATION 43. Pour les laboratoires envisageant le changement de leur méthode de dosage de la Tg

Sélectionnez une méthode de dosage de la Tg d'après ses caractéristiques de performance et pas pour son coût ou par opportunité. Avant de changer de méthode pour mesurer la Tg, le laboratoire devrait consulter les cliniciens utilisateurs et comparer les résultats entre les deux méthodes, l'ancienne et celle proposée en utilisant des échantillons de patients sans et avec anticorps anti-Tg.

Pour les patients sans anticorps anti-Tg : si les différences entre les deux méthodes (l'ancienne et la nouvelle) sont $> 10 \%$, les cliniciens doivent en être informés et avoir un temps suffisant pour redéfinir les taux de base pour les patients.

Pour les malades ayant des anticorps anti-Tg positifs : le laboratoire doit prévenir les cliniciens sur le sens de la variation la plus probable du fait de la présence d'anticorps anti-Tg (augmentation ou diminution des valeurs mesurées).

Si les valeurs de Tg sérique étaient rapportées pour des échantillons ayant des anticorps anti-Tg, un commentaire d'avertissement approprié devrait être présent sur chaque rapport de laboratoire :

POUR LES METHODES IMA :

Les méthodes IMA peuvent donner des niveaux de Tg sérique improprement bas / sous-estimés en présence d'anticorps anti-Tg. Des résultats de Tg sérique indétectable ne peuvent pas être utilisés pour certifier l'absence de tumeur chez un malade TgAb positif. Un niveau de Tg détectable indique que la Tg est présente, mais les concentrations peuvent être sous-estimées.

POUR LES METHODES RIA :

Les méthodes RIA peuvent donner des valeurs de Tg sérique improprement élevées ou abaissées (selon la méthode) en présence de TgAb. Les résultats de Tg sérique détectable ne devraient pas être utilisés comme seul facteur pour affirmer la présence de tissu thyroïdien résiduel ou de tissu tumoral.



RECOMMANDATION 44. Sensibilité & précision inter-essais des méthodes pour mesurer la Tg

La sensibilité et la précision inter-essais devraient être établies en utilisant le même protocole que pour la TSH (Recommandation 20) avec trois recommandations importantes :

Utiliser des pools de sérum humain qui ne contiennent aucun anticorps anti-Tg, état déterminé par un immuno-essai suffisamment sensible.

Les valeurs-cibles sont recommandées pour des étalons sériques de valeur faible, moyenne et élevée :

- étalon faible : (utilisé pour déterminer la sensibilité) il devrait avoir une valeur de Tg sérique qui soit de 30 à 50 % plus élevée que la limite de la sensibilité attendue (FS).
[Si FS = 1,0 µg/L (ng/mL) le seuil de sensibilité pour une valeur faible devrait être 1,3 à 1,5 µg/L (ng/mL)]
- étalon moyen : ~10 µg/L (ng/mL) c'est-à-dire près de la valeur moyenne de la normale.
- étalon pour valeur élevée : ~ 90 % de la limite supérieure suggérée par le fabricant.

La période d'évaluation pour la précision inter-essais devrait être d'au moins 6 mois. C'est plus représentatif de l'intervalle clinique utilisé pour surveiller les malades avec CTD que les 6-8 semaines d'intervalle recommandé dans la Recommandation 20 concernant la TSH.



RECOMMANDATION 45. Mesures à prendre en cas d' "effet crochet"

Une manipulation en deux étapes est recommandée pour minimiser les effets crochets. Les essais à une étape qui sont plus enclins à des effets crochets devraient mesurer chaque échantillon avec deux dilutions (non dilué et 1:10) pour rechercher une incohérence entre les deux résultats.

Tout essai (à une ou deux étapes) devrait être validé pour un effet crochet avant diffusion par le fabricant.

Pour vérifier la présence d'un effet crochet, mesurer successivement 10 fois des dilutions de ~ 20 échantillons différents dépourvus d'anticorps anti-Tg avec des concentrations de Tg sérique au-dessus de 10 000 µg/L (ng/mL) et de ~ 20 échantillons différents sans anticorps anti-Tg avec des valeurs de Tg sérique au-dessus de 100 000 µg/L jusqu'à ce que le parallélisme soit démontré.



RECOMMANDATION 46. Interférences créées par les anticorps anti-Tg et épreuves de récupération

Les tests de récupération ne détectent pas les anticorps anti-Tg de manière fiable et devraient être déconseillés et supprimés. Des études antérieures ont montré que des taux faibles de récupération observés en l'absence d'anticorps anti-Tg ont été faussés par l'insensibilité des méthodes anciennes de mesure des anticorps anti-Tg. Quand les tests immunologiques sensibles sont utilisés, les anticorps anti-Tg peuvent toujours être détectés quand le test de récupération est faible.

Des discordances entre tests IMA et RIA pour la détection d'échantillons avec anticorps anti-Tg positifs suggèrent une interférence liée à la présence de TgAb (si les valeurs observées sont strictement concordantes pour les échantillons ne contenant pas d'anticorps).

Les laboratoires ne devraient pas donner des résultats de Tg sérique indétectables pour les malades TgAb positifs si la méthode donne des valeurs de Tg sérique faussement basses ou indétectables pour les malades avec CTD documenté et évolutif qui ont des anticorps anti-Tg.



RECOMMANDATION 47. Pour les fabricants et les laboratoires

Les encarts décrivant les méthodes pour mesurer la Tg devraient donner des caractéristiques de résultats réalistes pour la méthode (c'est-à-dire des résultats qui puissent être reproduits à travers un ensemble de laboratoires de biologie clinique).

Les essais devraient être standardisés par rapport à la préparation de référence CRM-457. Les essais non standardisés devraient fournir un facteur de correction.

Le niveau moyen de la Tg et les 2 déviations standards de la valeur de référence pour des sujets euthyroïdiens normaux sans anticorps anti-Tg (établis en utilisant la Recommandation 48) devrait être cité dans toutes les publications pour permettre une comparaison de valeurs absolues.

Les essais qui ne peuvent pas détecter la Tg dans tous les sérums normaux ont une sensibilité insuffisante pour surveiller des malades avec CTD.

La matrice utilisée pour diluer les étalons devrait être vérifiée pour la recherche de biais d'analyse (Recommandation 42).

La sensibilité et la précision intra- et inter-essais devraient être établies en utilisant les protocoles décrits dans la Recommandation 44.

L'interférence liée à la présence d'anticorps anti-Tg devrait être évaluée en vérifiant l'existence de discordances RIA/IMA dans les sérums TgAb positif [niveaux de TgAb 100 à > 1 000 kUI/L (UI/mL)].

Les mesures par immuno-dosage des TgAb et non les études de récupération de Tg exogène devraient être utilisées pour détecter une interférence par TgAb (Recommandation 46).

Les valeurs de Tg sérique pour les échantillons TgAb positifs ne devraient pas être publiées si la méthode donne des valeurs faussement indétectables chez des malades ayant des CTD documentés et évolutifs.



RECOMMANDATION 48.

Intervalles de référence normaux pour la Tg sérique

Les normes de référence pour la Tg devraient être déterminées localement parce que les concentrations de Tg sérique sont influencées par les apports iodés :

- pays avec apport d'iode adéquat : l'intervalle de référence pour la Tg sérique pour une population de sujets euthyroïdiens sans anticorps anti-Tg qui utilise la norme CRM-457 est environ de 3 à 40 µg/L (ng/mL),
- pays avec carence en iode : la valeur moyenne de la Tg pour la population et la limite de référence supérieure de la Tg peuvent être augmentées en rapport avec le degré de la carence en iode.

Les laboratoires devraient valider leurs normes pour la Tg indépendamment du fabricant.

Les normes de référence pour la Tg devraient être établies après transformation logarithmique à partir des valeurs de 120 sujets normaux, non-fumeurs, euthyroïdiens (TSH 0,5 à 2,0 mUI/L) âgés de moins de 40 ans sans passé personnel ou familial de maladie thyroïdienne et sans anticorps anti-Tg ou anti-TPO.

Il est trompeur de citer la norme de sujets euthyroïdiens normaux quand on utilise des valeurs de Tg sérique chez des patients avec CTD ayant subi une thyroïdectomie. Les valeurs de référence devraient être en rapport avec les limites de référence de l'euthyroïdie pour la méthode utilisée, la masse thyroïdienne et le taux de la TSH.

Par exemple, les normes ci-dessous seraient appropriées pour une méthode de dosage de la Tg avec une norme de référence en euthyroïdie de 3-40 µg/L (ng/mL) :

Tg µg/L (ng/ml)	Condition
3-40	intégrité thyroïdienne (TSH 0,4-4,0 mUI/L)
1,5-20	intégrité thyroïdienne (TSH < 0,1 mUI/L)
< 10	lobectomie thyroïdienne (TSH < 0,1 mUI/L)
< 2	thyroïdectomie quasi-totale (TSH < 0,1 mUI/L)



RECOMMANDATION 49. Mesure de la Tg sérique dans des situations non-néoplasiques

Des concentrations de Tg sérique anormalement élevées résultent d'anomalies de la masse thyroïdienne, d'une stimulation thyroïdienne excessive, ou d'un dommage physique subi par la thyroïde suite à une chirurgie, une cytoponction ou une thyroïdite. Les dosages de Tg sérique sont utiles :

- pour diagnostiquer une thyrotoxicose factice qui est caractérisée par une non élévation de la Tg sérique,
- pour explorer l'étiologie d'une hypothyroïdie congénitale détectée lors d'un dépistage néonatal,
- pour évaluer l'activité d'une thyroïdite inflammatoire, ex. : thyroïdite subaiguë ou thyroïdite due à l'amiodarone.



RECOMMANDATION 50. Mesure de la Tg sérique en cas de carcinome thyroïdien différencié (CTD)

Malades sans anticorps anti-Tg :

Les valeurs sériques préopératoires (prélevées avant ou plus de 2 semaines après la cytoponction) sont utiles pour déterminer la capacité de sécrétion de Tg par la tumeur.

La diminution rapide postopératoire de la Tg sérique reflète l'étendue de la chirurgie avec une demi-vie de 3 à 4 jours pour la Tg (si de la L-T4 est donnée pour prévenir l'élévation de la TSH).

Il n'y a pas de "valeur normale" pour un malade ayant subi une thyroïdectomie !

Les malades avec thyroïdectomie totale devraient avoir un taux de Tg indétectable dans leur sérum, même si la TSH est élevée.

Point de référence utile : un gramme de tissu thyroïdien normal libère ~ 1 µg/L (ng/mL) de Tg dans le sérum quand la TSH est normale, et ~ 0,5 µg/L (ng/mL) quand la TSH est freinée à < 0,1 mUI/L.

Quand la Tg sérique est détectable sous traitement par L-T4 (TSH stable), les changements de masse tumorale peuvent être surveillés par des mesures répétées de la Tg sérique sans retrait de l'hormone thyroïdienne ou sous rhTSH.

Quand la Tg sérique est indétectable sous traitement par L-T4 (et que les anticorps anti-Tg sont absents), une Tg sérique stimulée par la TSH est plus sensible pour détecter une maladie résiduelle cervicale que la Tg sérique mesurée pendant le freinage de la TSH.

Il y a normalement une augmentation > 5 fois des taux de base de la Tg sérique observés sous traitement par L-T4 après stimulation par TSH (endogène ou rhTSH). Des études en parallèle montrent que les valeurs de Tg stimulée par rhTSH sont approximativement la moitié de celles constatées avec la TSH endogène après arrêt de l'hormone thyroïdienne.

Les malades avec anticorps anti-Tg :

Montrent typiquement des réponses inhibées voire absentes de la Tg après stimulation par TSH.

Les mesures répétées des anticorps anti-Tg (par tests immunologiques) constituent des indicateurs pronostiques précieux à la place du marqueur tumoral habituel (Tg).

F. Calcitonine (CT) et proto-oncogène ret



RECOMMANDATION 51. Dosages de la calcitonine (CT)

La CT mature (32 acides aminés) est le principal marqueur des CMT.

Les dosages de la CT utilisés pour le diagnostic et le suivi des CMT doivent être effectués par les techniques immuno-métriques reconnaissant la CT mature monomérique de 32 acides aminés.

Actuellement, les valeurs de CT inférieures à 10 pg/mL (ng/L) sont considérées comme normales.

Le seuil de normalité de la CT pourrait être redéfini en fonction de la mise au point de nouvelles troupes de dosage plus sensibles.



RECOMMANDATION 52. Utilisation clinique des dosages de la CT sérique pour diagnostiquer un CMT

Les dosages de la calcitonine (CT) sont dépendants de la méthode utilisée. Cela peut avoir un impact sur l'interprétation des résultats de CT.

Des niveaux de calcitonine augmentés dans le sérum peuvent être constatés chez des malades avec maladies thyroïdiennes auto-immunes (thyroïdite de Hashimoto ou maladie de Basedow).

L'hyperplasie des cellules C (HCC) est le premier stade histologique pathologique avant le développement d'un micro-carcinome. Une CT normale peut être trouvée malgré une HCC dans les premières stades du développement de CMT.

Une élévation de CT au-dessus de 10 pg/mL (ng/L) suggère un CMT au stade du micro-carcinome.

Il y a une corrélation positive entre les niveaux de CT et la masse tumorale.



RECOMMANDATION 53. Suivi post-opératoire des CMT

La CT et l'ACE sériques devraient être mesurés juste avant et 6 mois après une chirurgie pour CMT. Les valeurs de CT décroissent lentement chez certains malades. La première mesure de CT post-opératoire ne devrait pas être faite dans un délai de moins de 2 semaines après chirurgie.

On ne peut exclure la présence de tissus résiduels ou une récurrence de CMT que si les valeurs de CT basales et après stimulation par pentagastrine ou calcium sont indétectables.



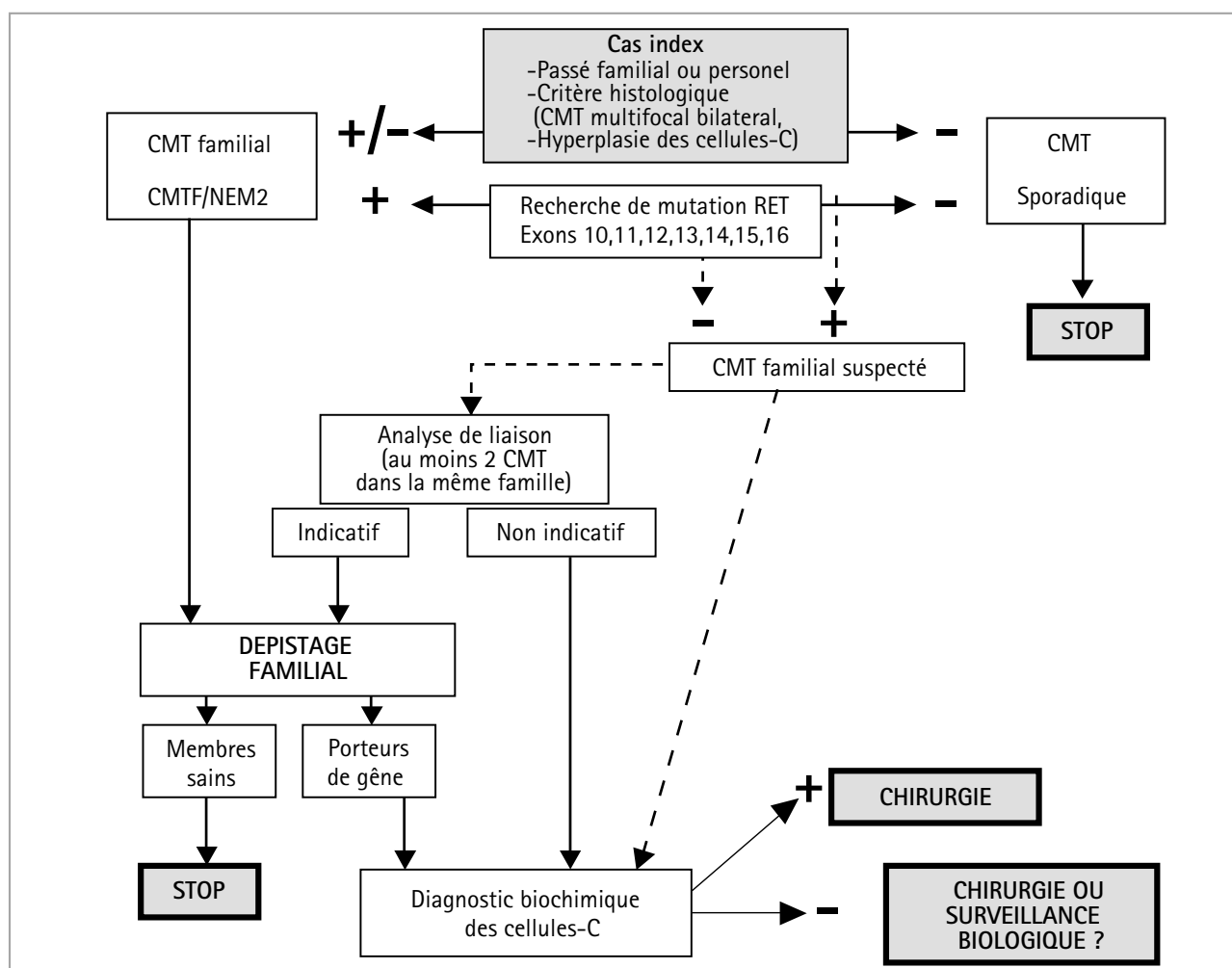
RECOMMANDATION 54. Risque génétique de CMT

Dans les NEM2, 50 % des membres de la famille sont potentiellement affectés par la maladie.

Presque tous les malades qui portent des mutations de RET développeront un CMT (les mutations qui inactivent le gène du RET provoquent également la maladie de Hirschsprung).

5-10 % des CMT considérés sporadiques sont en fait des FMTC avec des mutations germinales de RET. Par conséquent, l'analyse de RET est justifiée chez tous les malades avec CMT apparemment sporadique.

Figure 1. Algorithme pour le diagnostic et le traitement des CMT



G. Dosage de l'iode urinaire

RECOMMANDATION 55. Mesure de l'iode urinaire

L'Auto-analyseur "Technicon" n'est, en principe, plus commercialement disponible. Dès lors, les laboratoires qui désirent entreprendre le dosage de l'iode devront développer des méthodes internes manuelles.

La spectrométrie de masse est une méthode simple et reproductible qui peut être recommandée si de tels équipements sont déjà disponibles sur place.

Beaucoup de méthodes de minéralisation simplifiée qui incorporent la colorimétrie SK ont été décrites.

L'acide perchlorique, utilisé comme réactif de minéralisation par voie humide, ainsi que le chlorate du potassium sont potentiellement explosifs et leur usage exige la disponibilité d'une hotte aspirante dont le coût est relativement élevé. Un système moins aléatoire basé sur l'emploi de persulfate d'ammonium peut être préférable.

La mesure de l'iode dans des échantillons autres que les urines (ex : tissus, produits alimentaires) peut encore exiger les techniques plus conventionnelles de minéralisation par voie sèche ou humide.

Les CV inter- et intra-essais devraient être < 10 % et la récupération de l'ajout d'iode devrait être compris entre 90 et 100 %.

Dans les pays industrialisés, il est fréquemment demandé aux laboratoires de biologie d'exécuter des dosages de l'iode urinaire pour déterminer la surcharge d'iode. Une des méthodes simplifiées décrites ci-dessus, ou un kit semi-quantitatif sera la méthode de choix.

Pour faciliter l'uniformité des unités de mesure de l'iode urinaire, celles-ci devraient être exprimées en μg d'iodure /L d'urine ($\mu\text{g/L}$).

H. *Cytologie après aspiration à l'aiguille fine (FNA)*



RECOMMANDATION 56.

Utilisation de la Cytologie à l'Aiguille Fine (FNA) de la Thyroïde

La FNA est recommandée pour tous les nodules palpables solitaires ou prédominants, indépendamment de la dimension.

La FNA est préférée à la scintigraphie et à l'échographie thyroïdiennes comme méthode initiale diagnostique des nodules thyroïdiens. Cependant, une échographie préalable peut aider le médecin qui exécute la FNA.

Quand la TSH est freinée ou s'il y a une hyperthyroïdie, une scintigraphie peut être indiquée avant la FNA. Cependant, le résultat de la scintigraphie ne devrait pas exclure la nécessité de la FNA.

Les nodules "chauds" détectés par scintigraphie sont moins enclins à être malins que les nodules "froids".



RECOMMANDATION 57. **Pour les cliniciens**

Il est important que les endocrinologues, chirurgiens, médecins de médecine nucléaire et cytopathologistes agissent de concert pour intégrer les classifications dans le protocole thérapeutique et la surveillance à long terme.

De préférence, les cliniciens responsables de la prise en charge à long terme du malade devraient être associés au cytopathologiste pour interpréter avec lui les résultats et établir les meilleures stratégies thérapeutiques.



RECOMMANDATION 58. **Sélection des cliniciens qui pratiquent la FNA**

Les aspirations à l'aiguille fine appliquées à la glande thyroïde doivent être pratiquées par des cliniciens qui :

- maîtrisent la technique et font fréquemment des aspirations thyroïdiennes à l'aiguille fine,
- comprennent l'interprétation des résultats de la cytologie,
- sont capables d'indiquer le traitement approprié en fonction des résultats de l'aspiration.



RECOMMANDATION 59. **Sélection du cytopathologiste**

Les cytopathologistes doivent être spécialisés et avoir l'expérience de la cytologie thyroïdienne. Si un cytopathologiste expérimenté n'est pas disponible localement, les lames doivent être envoyées à un autre cytopathologiste, compétent en thyroïdologie.

Les cytopathologistes devraient être disposés à examiner les lames avec le médecin du malade sur demande.



RECOMMANDATION 60. **Les Caractéristiques cytopathologiques**

L'interprétation de la cytologie thyroïdienne peut être difficile et être sujette à débat. La quantité de matériel présent sur les lames peut dépendre de la méthode d'aspiration (écho-guidée ou non). L'évaluation doit prendre en compte :

- la présence ou l'absence de follicules (micro-follicules ou follicules de tailles variables),
- la dimension cellulaire (uniforme ou variable),
- les caractéristiques de coloration des cellules,
- la polarité des cellules (sur bloc cellulaire seulement),
- la présence d'incisures nucléaires, de noyaux clairs,
- la présence de nucléoles,
- la présence et le type de colloïde (fluide et transparente ou épaisse et visqueuse),
- une population uniforme de cellules folliculaires ou de cellules de Hürthle,
- la présence de lymphocytes.



RECOMMANDATION 61. **Pour les laboratoires & cliniciens**

En plus de la cytologie habituelle, le laboratoire doit pouvoir effectuer les techniques d'immuno-marquage pour CT, Tg, TPO ou Galectin-3 dans les cas difficiles (envoyer à un laboratoire différent si nécessaire).

Les laboratoires doivent archiver convenablement toutes les lames et les blocs de tissus des malades et les mettre à disposition pour un deuxième avis.

Les laboratoires de cytopathologie doivent utiliser un compte rendu de FNA standardisé. Le plus simple est d'utiliser quatre catégories de diagnostics : (1) bénin, (2) malin, (3) indéterminé/suspect, et (4) prélèvement non-analysable ou inadéquat. Cela devrait permettre des comparaisons des résultats entre les divers laboratoires.

Les laboratoires de cytopathologie devraient confronter leurs résultats de FNA avec les cliniciens en citant leurs taux de vrais et faux positifs ou négatifs.



RECOMMANDATION 62. **Suivi des malades ayant une lésion bénigne**

Certains préconisent de refaire une deuxième FNA plusieurs mois après pour confirmation.

D'autres ne la recommandent pas, si la première FNA était significative, si le nodule était inférieur à 2 centimètres et si son volume est resté stable sur un suivi d'un an. Dans ce cas, la surveillance par un examen clinique annuel et mesure de la dimension du nodule, de préférence par échographie, est recommandée. Si l'échographie n'est pas disponible, les variations des dimensions du nodule peuvent être faites à partir des calques ou des mesures à la règle.

Il est recommandé de refaire une FNA si les lésions augmentent de volume ou si le nodule devient cliniquement suspect.



RECOMMANDATION 63. **Malades ayant une FNA inadéquate ou sans diagnostic possible**

Répéter la FNA sur les petits nodules permet souvent d'obtenir suffisamment de matériel pour permettre un diagnostic. La deuxième FNA doit de préférence être écho-guidée. L'écho-guidage de la FNA réduit la proportion de prélèvements inadéquats de 15-20 % à 3-4 %.

La FNA écho-guidée est aussi indiquée pour les nodules < 1,5 centimètre, les nodules kystiques (et mixtes), pour assurer un prélèvement dans la partie charnue, les nodules postérieurs ou situés en arrière du manubrium sternal ou tout nodule supra-centimétrique difficile à palper, surtout chez les patients obèses, musclés ou trapus. Le(s) nodule(s) prédominant(s) au sein d'un goitre multi-nodulaire doivent faire l'objet d'un prélèvement écho-guidé.

I. *Dépistage de l'hypothyroïdie congénitale*



RECOMMANDATION 64. Laboratoires réalisant des dépistages d'hypothyroïdie congénitale chez les nouveau-nés

Seuls les laboratoires ayant l'expérience des tests immunologiques automatisés, des technologies de l'information, disposant de l'informatisation et d'un personnel convenablement formé peuvent entreprendre les importants volumes d'activité que représente le dépistage de l'hypothyroïdie congénitale.



RECOMMANDATION 65. Pour laboratoires pratiquant des dosages thyroïdiens pour nouveau-nés et enfants

Les résultats des dosages thyroïdiens de nouveau-nés doivent être rapportés à des normes de référence spécifiques prenant en compte respectivement la durée de la gestation et l'âge de l'enfant.

Chaque laboratoire devrait établir ses propres normes en fonction de la méthode utilisée.



RECOMMANDATION 66. Prématurité et sortie précoce des nouveau-nés

L'afflux de TSH qui suit la coupure du cordon ombilical et qui dure les 24 premières heures peut être différé chez des prématurés et peut conduire à des résultats faux positifs pour la TSH plus nombreux quand les nourrissons sont testés dans les 24 heures suivant la naissance.

En utilisant la TSH pour le dépistage de nourrissons prématurés, la collecte d'un deuxième prélèvement 2 à 4 semaines après la naissance est recommandée, car dans quelques cas il y a une montée différée de la TSH, peut-être due à l'immaturation du mécanisme de rétro-contrôle hypophysio-thyroïdien.

L'approche primaire par la T4T peut offrir des avantages pour les nourrissons au poids de naissance très bas ou quand le dépistage ne peut être exécuté que dans les 24 heures suivant la naissance.



RECOMMANDATION 67. Pays présentant une carence en iode

Le dosage de la TSH seule est recommandé de préférence à celui de T4T avec évaluation secondaire de la TSH pour les pays ayant une carence faible ou modérée en iode.



RECOMMANDATION 68. Critères d'efficacité pour le dépistage par mesure de la TSH sur taches de sang chez les nouveau-nés

La sensibilité fonctionnelle du dosage de la TSH devrait être au moins de 1,0 mUI/L.

Le coefficient de variation entre passages devrait être idéalement < 10 % et non supérieur à 20 %.

Les prélèvements internes du contrôle de qualité devraient couvrir toutes les plages possibles de dosages et doivent être inclus à chaque passage.

Au moins un des matériels utilisés pour le contrôle de qualité devrait être fourni par un fabricant différent de celui du réactif de la TSH.

Les niveaux devraient être établis pour le sang total, c'est-à-dire être identiques aux prélèvements testés.

Utiliser le même papier buvard pour les prélèvements, les normes et les contrôles.

La participation à des programmes externes nationaux et/ou internationaux de contrôle de qualité est indispensable (Appendice B).



RECOMMANDATION 69. Valeurs seuils de TSH pour le dépistage de nouveau-nés de plus de 48 heures d'âge

Les valeurs rapportées devraient être fournies soit en unités de sang total soit de sérum. Il est nécessaire d'augmenter les unités de sang entier de 30-50 % pour se rapprocher des unités sériques.

La TSH de la tache du sang initiale :

- < 10 mUI/L unités de sang total - aucune action supplémentaire,
- entre 10 et 20 mUI/L unités de sang total - répétition du dosage sur une nouvelle tache de sang,
- > 20 mUI/L unités de sang total - rappel de l'enfant pour être examiné par un pédiatre endocrinologue.



RECOMMANDATION 70.

Les mesures d'éluats sur papier buvard

Les résultats obtenus sur éluats sur papier buvard n'ont pas de valeur diagnostique. Les valeurs sont au mieux semi-quantitatives et aident à l'identification des individus potentiellement affectés d'une hypothyroïdie congénitale. Tout résultat anormal chez un nouveau-né doit être confirmé avec des dosages thyroïdiens sériques quantitatifs.



RECOMMANDATION 71.

Dosages de confirmation pour dépistages anormaux (T4T ou TSH)

Les prélèvements de sang de "confirmation" du nouveau-né devront être obtenus par ponction veineuse.

Quelques programmes européens préconisent des dosages de surveillance seulement chez le nourrisson ; dans certains cas l'état thyroïdien de la mère est également vérifié avec des dosages de T4L, TSH et TPOAb sériques.

Vérifier chez la mère la présence d'anticorps bloquants les récepteurs de la TSH.

Utiliser des normes de référence spécifiques pour l'âge et pour la méthode de dosage de T4T et de TSH pour nouveau-nés.



RECOMMANDATION 72.

Détection de l'hypothyroïdie congénitale transitoire (HC)

Comme l'HC peut être transitoire par suite du passage trans-placentaire d'anticorps bloquant les récepteurs de TSH, il est recommandé que le diagnostic soit réévalué dans tous les cas à l'âge de 2 ans.

À l'âge de 2 ans, un échantillon du sang devrait être obtenu pour un dosage basal de T4L/TSH sériques. Interrompre le traitement par L-T4 et re-doser les T4L/TSH sériques après 2 semaines et une autre fois après 3 semaines. Presque 100 % des enfants ayant une vraie HC ont des taux de TSH élevés après une interruption de 2 semaines du traitement.



RECOMMANDATION 73. Traitement et suivi de nourrissons ayant une hypothyroïdie congénitale

En Europe, une dose standard de L-T4 de 50 µg/jour est utilisée pour minimiser le risque de sur-traitement en comparaison avec les changements de dose plus fréquents.

Aux USA, le traitement est généralement commencé avec du L-T4 à une dose de 10-15 µg/kg/jour. Le but est d'élever la T4 circulante au-dessus de 10 µg/dL à la fin de la première semaine.

Pendant la première année de vie, la T4T est habituellement maintenue dans la moitié supérieure des normes pour l'âge (cible thérapeutique 10-16 µg/dL ou 127-203 nmol/L) ou si la FT4 est utilisée, la cible thérapeutique est entre 1,4 et 2,3 ng/dL (18 et 30 pmol/L) (Tableau 3).

Les nourrissons et les enfants ayant une hypothyroïdie congénitale diagnostiquée devraient être très fréquemment suivis pendant les deux premières années de vie en utilisant la TSH sérique comme paramètre de surveillance primaire et avec la T4L comme paramètre secondaire, en référence à des normes appropriés pour l'âge.

La surveillance devrait avoir lieu chaque 1-2 mois pendant la première année de vie, chaque 1-3 mois pendant les seconde et troisième années et chaque 3-6 mois jusqu'à la fin de la croissance.

Si les niveaux de T4 circulante restent constamment bas et ceux de TSH restent hauts en dépit d'une dose de traitement par L-T4 progressivement augmentée, il est important d'éliminer la possibilité d'une compliance faible en premier lieu.

La raison la plus fréquente de l'échec de réponse au traitement de remplacement a été l'interférence avec l'adsorption d'aliments à base de soja. La L-T4 ne devrait pas être administrée en combinaison avec toutes substances à base de soja ou avec des médicaments qui contiennent du fer.



RECOMMANDATION 74. **Pour les cliniciens**

Répéter les épreuves quand le tableau clinique est en conflit avec les résultats biologiques !

Les pièges potentiels dans le dépistage sont omniprésents et aucun laboratoire n'est à l'abri d'une erreur !

Maintenir un haut degré de vigilance. En dépit de toutes les sauvegardes et automatisations des systèmes, les programmes de dépistage manqueront parfois des nourrissons ayant une hypothyroïdie congénitale. Rester vigilant si un résultat de laboratoire indique des valeurs normales de la fonction thyroïdienne.



3. Importance de l'Interface entre le Clinicien et le Biologiste.



RECOMMANDATION 75. **Pour les laboratoires et les cliniciens**

Il est essentiel que les biologistes développent une collaboration étroite avec les cliniciens qui utilisent leurs services de laboratoire afin de sélectionner les dosages thyroïdiens présentant les caractéristiques les plus appropriées pour servir la population de patients ciblée.

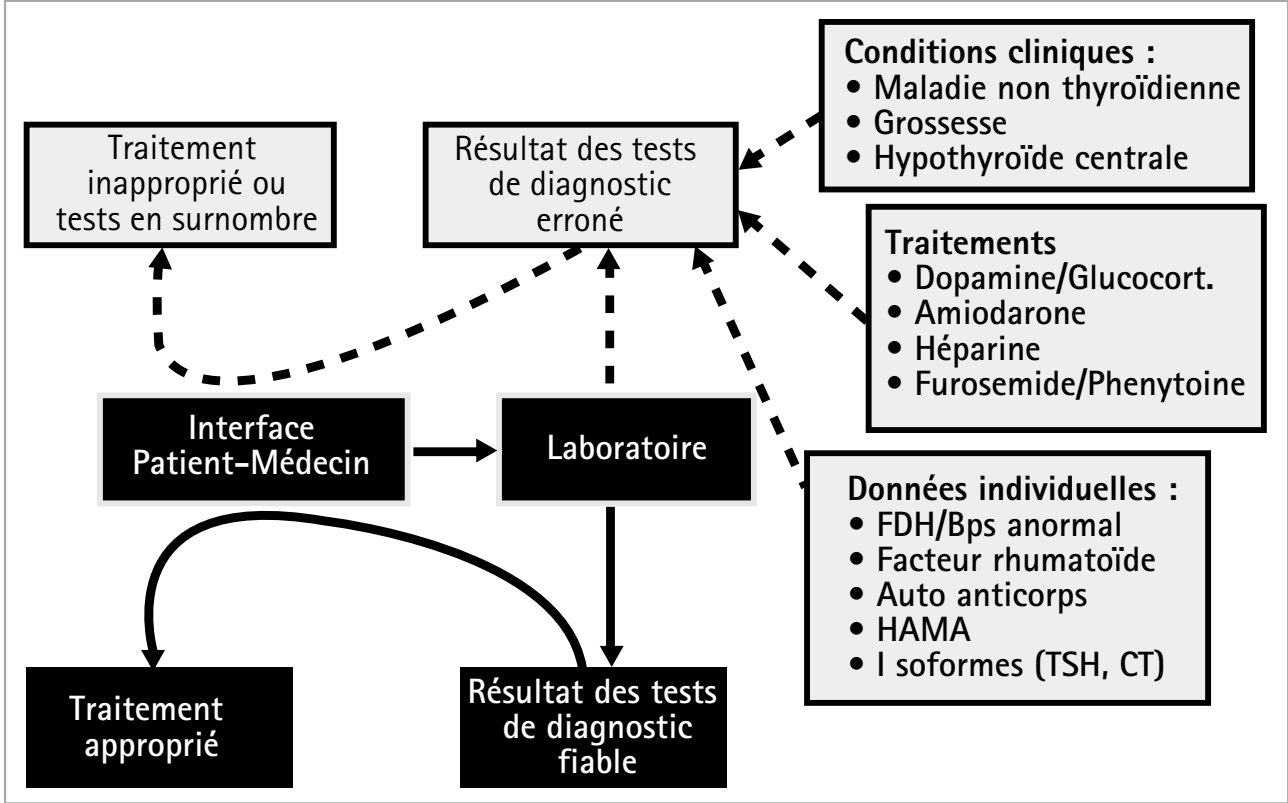
Une collaboration active entre le laboratoire et le clinicien garantit des dosages de haute qualité, avec un bon rapport coût-efficacité, utilisés suivant une séquence logique, pour évaluer les présentations anormales de maladies thyroïdiennes et examiner les résultats de dosages thyroïdiens discordants.

RECOMMANDATION 76. Les "droits" du malade

Les médecins devraient avoir le droit d'envoyer des échantillons à des laboratoires non contractuels quand ils peuvent prouver que les résultats des dosages thyroïdiens du laboratoire contractuel ne sont pas diagnostiquement valables ou pertinents.

Les médecins devraient avoir le droit de demander à leur laboratoire d'envoyer un échantillon à un autre laboratoire pour être mesuré par la méthode d'un fabricant différent si les résultats du dosage sont en désaccord avec la présentation clinique.

Figure 12. Conséquences possibles de tests thyroïdiens erronés





RECOMMANDATION 77.

Pour les fabricants

Les fabricants devraient coopérer étroitement avec les laboratoires qui utilisent leurs produits.

Les fabricants devraient informer immédiatement tous les utilisateurs de problèmes concernant les réactifs ou des interférences méthodologiques, et faire des recommandations sur la façon de minimiser leurs impacts cliniques.

Sans en informer préalablement les clients, ils devraient s'abstenir de changer la composition des kits de dosages, même si le but est de minimiser les interférences. Si la procédure devait être changée, ceci devrait être indiqué sur l'étiquette du kit (c'est-à-dire par un numéro de version).



RECOMMANDATION 78.

Pour les laboratoires

Chaque laboratoire clinique devrait collaborer avec un autre laboratoire qui utilise la méthode d'un fabricant différent. Le contrôle des dosages avec résultats discordants par une méthode alternative est essentiel pour déterminer si un résultat discordant est causé par une substance interférente présente dans l'échantillon ou suite à une "vraie" maladie (Tableau 1).

Les laboratoires devraient être en mesure de fournir aux cliniciens les détails sur les principes fondamentaux de la méthode de dosage thyroïdien utilisée avec la sensibilité, la précision inter-séries, les interférences et tout biais relatif à leur méthode ou à d'autres méthodes, et si les dosages sont exécutés localement ou sont envoyés à un laboratoire de référence.



RECOMMANDATION 79.

Erreurs d'interprétation qui peuvent mener à de graves erreurs

Quand les cliniciens ou les biologistes ne sont pas informés des limites des méthodes de dosages, des erreurs médicales graves peuvent survenir :

- une thyroïdectomie injustifiée sur la base d'un taux élevé d'hormones thyroïdiennes lié à FDH, à la présence d'auto-anticorps anti-hormones thyroïdiennes ou à une résistance aux hormones thyroïdiennes,
- un diagnostic manqué de "T3-toxicose" chez un malade âgé fragile avec une NTI,
- un traitement inapproprié pour hypo- ou hyperthyroïdie chez un malade hospitalisé, suite à des dosages thyroïdiens anormaux provoqués par une NTI ou une interférence médicamenteuse,
- un diagnostic d'hypothyroïdie centrale manqué, parce que le taux de TSH immuno-réactif a été rapporté comme normal dû à la mesure d'isoformes de TSH biologiquement inactives,
- un diagnostic manqué de récurrence ou de métastase chez un patient avec un cancer thyroïdien parce que la Tg sérique était inopportunistement basse ou indétectable dû à une interférence des TgAb ou à un effet de "crochet" avec une mesure IMA,
- un traitement inapproprié pour cancer différencié de la thyroïde en raison d'une Tg sérique anormalement élevée due à des interférences des TgAb avec une méthode Tg RIA.

Un diagnostic manqué de thyrotoxicose néo-natale, dû au passage trans-placentaire de médicaments anti-thyroïdiens donnés à la mère pour une maladie de Basedow.

Les cliniciens devraient prendre en compte que des anomalies dans les résultats de test thyroïdiens de laboratoire peuvent provenir de certains traitements et que l'exactitude diagnostique des tests thyroïdiens utilisés pour les patients avec une NTI dépend de la méthode utilisée. Sans recul clinique, il est impossible à un laboratoire de connaître les conséquences d'une erreur diagnostique (191). Une mauvaise interprétation de résultats de tests, suite à un déséquilibre transitoire entre la TSH et T4L après une thérapie récente pour hypo- ou hyperthyroïdisme, peut avoir des conséquences non négligeables.



Notes

A series of horizontal dotted lines for taking notes, spanning the width of the page.



Notes

A series of horizontal dotted lines for taking notes, spanning the width of the page.

Copyright 2002 National Academy of Clinical Biochemistry. L'impression de copies individuelles de tout ou parties du document, pour un usage personnel est permise à partir de sources Internet autorisées telles que la page d'accueil de la NACB (www.nacb.org), étant assuré que l'utilisateur imprime également la page de couverture des parties concernées, ou mentionne clairement que le texte est une production du NABC. La traduction du document en une autre langue ne peut être faite qu'avec l'autorisation écrite de L'Académie Nationale de Biochimie Clinique (NACB, 2101 L Rue, Ns.W., Washington, DC 20037-1526). Une telle autorisation est ordinairement accordée sous réserve de la présence du logo du NACB et de l'avis suivant apparaissant distinctement au début du document : reproduit ou traduit avec la permission de la National Academy of Clinical Biochemistry, Washington, DC, USA.

