

CAHIER DE

Formation

N° 14

Mai 99

Biologie médicale

**L'EXPLORATION
DE LA THYROÏDE**





Cher Confrère,

L'exploration du fonctionnement de la Thyroïde reste un sujet récurrent qui, chaque jour, réclame toute l'attention et toute la compétence du Biopathologiste.

C'est aussi un terrain de choix pour faire vivre la collaboration Clinicien / Biologiste.

L'évolution des connaissances médicales, biologiques et techniques conduit les praticiens à utiliser des procédures nouvelles.

Dans le cadre de la formation continue conventionnelle il nous a paru utile de faire un point d'étape sur cette discipline, à partir des éléments recueillis lors du Contrôle de Qualité National.

Nous vous présentons le Cahier de Formation n° 14 et nous espérons qu'il répondra à vos attentes sur ce sujet.

Nous vous en souhaitons bonne réception et vous prions d'agrèer, Cher Confrère, nos confraternelles et cordiales salutations.

**Adrien BEDOSSA
Président**

CAHIER DE

Formation

Biologie médicale



Ceci est la VERSION NUMERIQUE des CAHIERS BIOFORMA déjà parus et distribués à l'ensemble des LABORATOIRES D'ANALYSES de BIOLOGIE MEDICALE en FRANCE.

]

TOUT LE CONTENU DE CE FICHER RESTE LA PROPRIETE DE BIOFORMA.
LES DROITS D'AUTEURS SONT PROTEGES A LA B.N.F.

]

Toute reproduction, toute utilisation, partielle ou totale, des textes, schémas et photos de cet ouvrage, sans l'autorisation écrite de BIOFORMA, seront poursuivies devant les tribunaux compétents.

]

Seule une impression pour une copie personnelle (étudiant, interne, biologiste de labm) est permise.



L'EXPLORATION DE LA THYROÏDE

LISTE DES AUTEURS

- Marie-Paule BOUNAUD
Praticien hospitalier
Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire
CHU La Milétrie BP 577
86021 POITIERS CEDEX

- Françoise DURON
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Service d'Endocrinologie
Hôpital Saint-Antoine
184, rue du Faubourg-Saint-Antoine
75571 PARIS CEDEX 12

- Jacques INGRAND
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Laboratoire des Hormones et des Marqueurs
Service de Médecine Nucléaire
Hôpital Cochin
27, rue du Faubourg-Saint-Jacques
75674 PARIS CEDEX 14

- Mireille IZEMBART
Maître de Conférences des Universités-Praticien hospitalier
Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire
Hôpital Necker-Enfants Malades
149, rue de Sèvres
75743 PARIS CEDEX 15

- Marie-Liesse PIKETTY
Praticien hospitalier
Service de Médecine Nucléaire Centre hospitalier Sainte-Anne
1, rue Cabanis
75674 PARIS CEDEX 14

- Jean-Noël TALBOT
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire
Hôpital Tenon
4, rue de la Chine
75970 PARIS CEDEX 20

L'EXPLORATION DE LA THYROÏDE

PRÉFACE	9
INTRODUCTION (M. IZEMBART)	11
PHYSIOLOGIE ET BIOCHIMIE DE LA GLANDE THYROÏDE (J. INGRAND)	13
I - INTRODUCTION	13
II - RAPPELS ANATOMIQUES	13
III - RAPPELS HISTOLOGIQUES	15
IV - HORMONOGENÈSE INTRATHYROÏDIENNE	16
V - TRANSPORT PLASMATIQUE DES HORMONES THYROÏDIENNES	23
VI - PARTICULARITÉS MÉTABOLIQUES DES HORMONES THYROÏDIENNES	25
VII - MÉCANISMES D'ACTION DES HORMONES THYROÏDIENNES	27
VIII - RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION DES HORMONES THYROÏDIENNES	30
IX - EFFETS BIOLOGIQUES DES HORMONES	34
AFFECTIONS THYROÏDIENNES ET TRAITEMENT (F. DURON)	37
I - HYPERTHYROÏDIE	37
II - HYPOTHYROÏDIE	49
III - GOITRE SIMPLE	58
IV - CANCERS THYROÏDIENS	65
MATÉRIELS ET MÉTHODES	75
I - VALEUR DE RÉFÉRENCE (M. IZEMBART)	75
II - TSH (M.-L. PIKETTY ET AL.)	77

III - HORMONES THYROÏDIENNES LIBRES (M.-P. BOUNAUD)	86
IV - ANTICORPS (ANTI TPO, ANTI TG, ANTI-RÉCEPTEURS DE LA TSH) (M. IZEMBART)	95
V - LES MARQUEURS (THYROGLOBULINE, THYROCALCITONINE) (M. IZEMBART)	101
VI - IODE (M. IZEMBART)	104
IMAGERIE IN VIVO DE LA GLANDE THYROÏDE (J.-N. TALBOT ET AL.)	107
I - SCINTIGRAPHIE	108
II - ÉCHOGRAPHIE	115
III - TOMODENSITOMÉTRIE X	117
IV - IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE	118
STRATÉGIE DÉCISIONNELLE	119
I - STRATÉGIE DECISIONNELLE DEVANT UNE RECHERCHE D'HYPERTHYROÏDIE (M. IZEMBART)	119
II - STRATÉGIE DECISIONNELLE DEVANT UNE RECHERCHE D'HYPOTHYROÏDIE (M. IZEMBART)	121
III - STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE DEVANT UN GOITRE (M.-P. BOUNAUD ET AL.)	123
IV - PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE D'UN NODULE THYROÏDIEN (M.-L. PIKETTY ET AL.)	128
APPORT DU LABORATOIRE DANS LE SUIVI DES TRAITEMENTS (M. IZEMBART ET AL.)	135
I - TRAITEMENT DES HYPERTHYROÏDIÉS	135
II - TRAITEMENT DES HYPOTHYROÏDIÉS	138
III - SUIVI DES CANCERS THYROÏDIENS	140
AIDE A L'INTERPRÉTATION D'UN BILAN BIOLOGIQUE (M.-L. PIKETTY ET AL.)	141
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	145
INDEX	153

PRÉFACE

Les maladies thyroïdiennes apparaissent à l'heure actuelle de plus en plus fréquentes et continuent à poser de nombreux problèmes diagnostiques et thérapeutiques, malgré des progrès considérables en matière de physiologie, d'immunopathologie et d'exploration fonctionnelle.

En préparant ce cahier BIOFORMA, les auteurs, biologistes et cliniciens, ont eu pour objectif principal de situer l'apport des examens paracliniques lors de l'établissement du diagnostic et du suivi thérapeutique.

Si le laboratoire d'analyses médicales peut souvent jouer un rôle déterminant, il ne peut aider à résoudre les problèmes associés à des modifications anatomiques et histologiques. C'est la raison de l'introduction d'un chapitre dévolu à l'imagerie et à l'anatomie pathologique.

Le professeur Jacques Ingrand a rappelé les données essentielles de physiologie et de biochimie de la glande thyroïde.

Le professeur Françoise Duron a fait une synthèse des notions essentielles de pathologie thyroïdienne et a résumé les différents traitements.

Les docteurs M.-P. Bounaud, M. Izembart et M.-L. Piketty ont fait le point sur les méthodes de dosage de la TSH, des hormones libres, des différents marqueurs, des anticorps antithyroïdiens et de l'iode.

Le professeur Jean-Noël Talbot s'est consacré à l'apport de la scintigraphie et de l'échographie.

La dernière partie de la brochure a été rédigée par l'ensemble des auteurs qui ont voulu se mettre dans la situation du biologiste confronté à l'interprétation d'un bilan thyroïdien, à partir de résultats analytiques parfois contradictoires et de renseignements cliniques souvent pauvres.

Le cahier aborde les éléments marquants de stratégie décisionnelle dans le cas de l'hyper- et de l'hypothyroïdie, du goitre et du nodule ; il précise l'apport du laboratoire dans le suivi du traitement d'un dysfonctionnement ou d'un cancer thyroïdien.

Il se termine par un chapitre dit d'aide à l'interprétation d'un bilan analytique thyroïdien plus ou moins dissocié.

Trois tableaux tentent de synthétiser les causes de discordance entre les différents paramètres du bilan thyroïdien ; ils utilisent comme pivot de réflexion la concentration de TSH dans le plasma ou le sérum et déclinent les situations cliniques qui pourraient expliquer un tel bilan selon la position du niveau de concentration par rapport aux valeurs de référence.

Les membres du groupe de travail de l'ACORATA chargés de la rédaction de ce cahier espèrent avoir contribué à faciliter la démarche des biologistes. Ils ne peuvent qu'insister sur deux aspects essentiels de l'intervention du responsable de laboratoire, l'assurance de qualité et l'indispensable collaboration avec le clinicien.

J. Ingrand

INTRODUCTION

Des techniques de plus en plus sensibles ne cessent de faire progresser la fréquence des pathologies thyroïdiennes dépistées. Le diagnostic correct de ces pathologies, le plus souvent bénignes, nécessite la prise en compte et la coordination des informations résultant de la clinique, de l'imagerie et de la biologie.

L'exploration biologique de la thyroïde a subi des évolutions considérables qui lui donnent, à ce jour, une place incontournable dans la décision.

Des années 60, il nous reste le souvenir du TechniconTM et du dosage de l'iode, seul examen qui permettait d'appréhender la concentration de T4 totale par le dosage de l'iode hormonal. La fin des années 70 a vu la naissance de la radioimmunoanalyse et du dosage par cette technique des hormones thyroïdiennes totales et de la fraction libre évaluée par des indices. La mesure de la concentration plasmatique de TSH ne permettait à cette époque que de dépister des hypothyroïdies que l'on qualifierait actuellement de franches (rappelons que la limite de détection se situait alors vers 10 mU/l). Dans les années 80, l'immunoanalyse explose et l'utilisation des anticorps monoclonaux améliore la spécificité des dosages. En ce qui concerne l'exploration thyroïdienne, on note le dosage direct de la fraction libre des hormones thyroïdiennes, l'apparition du dosage de TSH de deuxième génération permettant de dépister les hyperthyroïdies et le dosage en routine des anticorps antirécepteurs de la TSH. La radioimmunologie reste très présente, mais les techniques dites « froides » se développent. Les années 90 sont marquées par l'explosion de ces techniques avec l'intensification de l'automatisation qui les accompagne. Le bilan thyroïdien se renforce du dosage de TSH de troisième génération et d'un bilan immunologique plus spécifique avec le dosage des anticorps antiperoxydase.

La fin de ce siècle est marquée par l'omniprésence de la biologie moléculaire. Le clonage des récepteurs, le décryptage des sites antigéniques laissent augurer de techniques ultraperformantes qui nous donneront peut être accès à la fonction biologique par des dosages utilisant les récepteurs...

Cet essor considérable de l'exploration biologique s'est accompagné de modification des structures. Les dosages, effectués au départ par les laboratoires hospitaliers qui utilisaient les radio-éléments et qui travaillaient avec des techniques manuelles ou semi-automatiques, se sont progressivement étendus à tous les laboratoires avec des techniques « froides » et entièrement automatisées. Les réflexes et les réflexions se sont totalement déplacés. La recherche de la qualité, qui ne peut plus être médiocre, s'est progressivement effacée devant la productivité, la rentabilité et la rapidité. Le temps de réflexion est diminué et le problème majeur reste souvent l'interprétation rapide d'un bilan complexe dans des situations cliniques mal connues du biologiste, les dossiers étant peu ou pas documentés.

Dans cet ouvrage, nous avons regroupé l'ensemble des informations nécessaires à cette compréhension : la physiologie avec des données actualisées, les principales pathologies thyroïdiennes et leurs traitements, les dosages pratiqués dans les laboratoires (spécialisés ou non), les techniques et leurs pièges analytiques et enfin l'interprétation qui peut être donnée des résultats obtenus.

Devant la complexité des problèmes, nous avons enfin souhaité apporter une aide quotidienne sous forme d'un tableau récapitulatif comportant les situations rencontrées et les réponses ou les hypothèses à formuler.

Ce document ne peut être exhaustif dans tous les domaines mais nous avons voulu que l'interprétation des bilans biologiques soit traitée le plus complètement possible afin que le biologiste apporte au clinicien une aide efficace pour aborder les problèmes posés et des conseils pertinents sur la façon de les résoudre. Plus que jamais cette collaboration est indispensable pour effectuer un bon diagnostic dans le meilleur contexte économique.

M. Izembar

PHYSIOLOGIE ET BIOCHIMIE DE LA GLANDE THYROÏDE

J. INGRAND

CAHIER DE **BIOFORMA**
Formation
version numérique

■ I. INTRODUCTION

L'interprétation d'un bilan d'analyses concernant la sphère thyroïdienne passe par une bonne connaissance des facteurs susceptibles de modifier la concentration (ou l'activité) des paramètres impliqués, molécules circulantes, médiateurs ou récepteurs cellulaires.

Les rappels effectués vont concerner plusieurs grands secteurs :

- la thyroïde et l'hormonogénèse ;
- les relations dans l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien ;
- le transport sanguin des hormones ;
- l'activité biologique et le métabolisme périphérique des hormones.

N.B. La bibliographie concernant la physiologie et la biochimie de la thyroïde est trop importante pour qu'une liste exhaustive puisse être fournie. Ce chapitre ne fait référence qu'à des revues de synthèse (Bartalena, 1990 ; Behrends 1998 ; Braverman, 1993 ; Collectif, 1989 ; Combarrous, 1992 ; Degroot, 1995 ; Fisher, 1996 ; Langurtz, 1996 ; Leclère, 1994).

Nous insisterons essentiellement sur les points qui illustrent soit l'intérêt de certains dosages soit les limites de quelques autres.

■ II. RAPPELS ANATOMIQUES

- Situation générale : la thyroïde est située en avant de la trachée à la partie moyenne du cou, sous la peau et les muscles : c'est une glande superficielle facilement palpable.
- Forme : la thyroïde a la forme d'un papillon avec deux lobes latéraux réunis par un isthme. Les lobes latéraux ont la forme d'une pyramide arrondie et sont plaqués contre la trachée : il s'étendent depuis le cartilage thyroïde jusqu'à 2 cm au-dessus du sternum. L'isthme recouvre les 2^e, 3^e et 4^e anneaux trachéaux. Il peut s'en détacher une petite languette de parenchyme glandulaire qui monte devant la trachée : la pyramide de Lalouette.
- Dimension : les lobes thyroïdiens sont hauts d'environ 6 cm et larges de 2,5 à 3 cm chacun. L'isthme est large de 1 cm et haut de 1,5 cm.
- Poids : 25 à 30 g à l'état normal.

La glande thyroïde est contenue dans une loge et entre en rapport avec les organes voisins (fig. 1 et 2).

La glande thyroïde est très richement vascularisée et innervée.

- Artères : cinq artères irriguent la thyroïde :
 - 2 artères thyroïdiennes supérieures ;
 - 2 artères thyroïdiennes inférieures ;
 - 1 artère thyroïdienne moyenne.

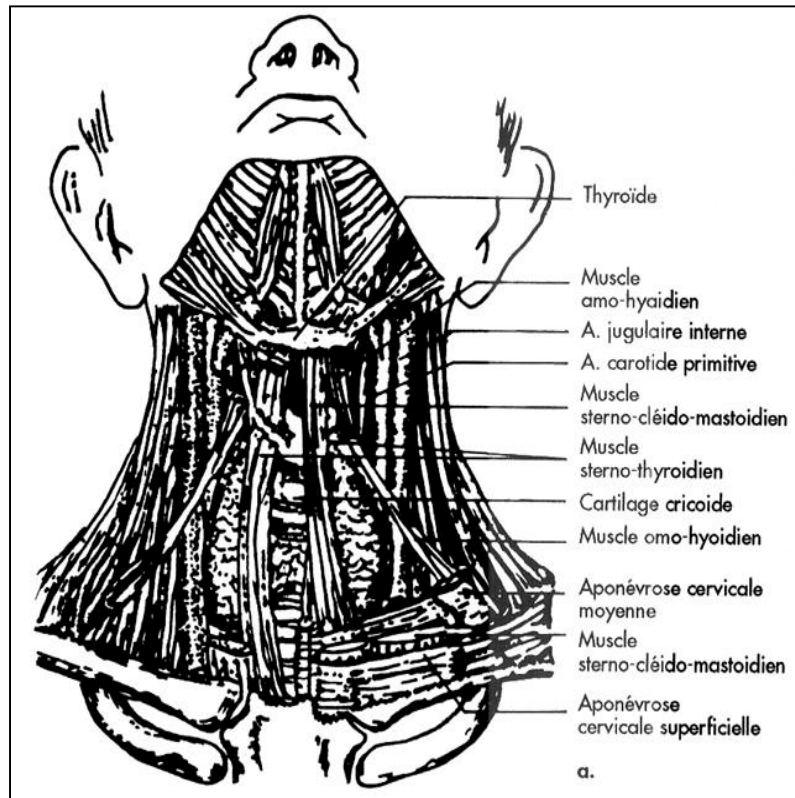


Figure 1 : Rapports antérieurs de la thyroïde.

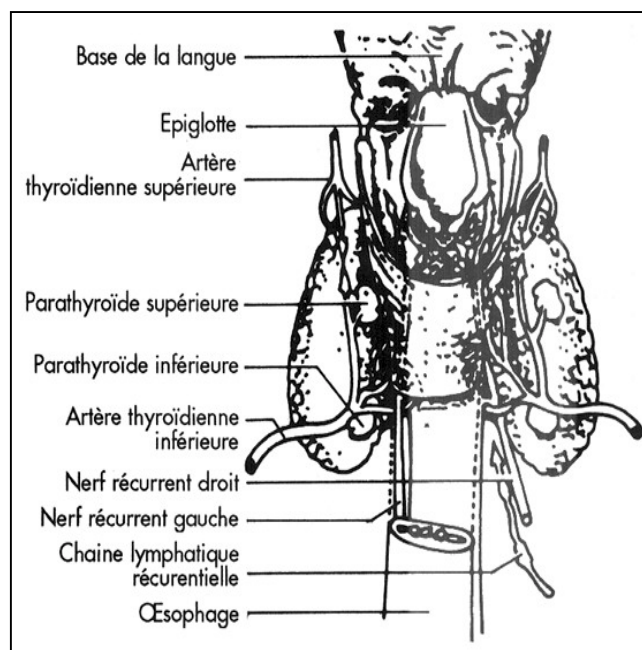


Figure 2 : Rapports postérieurs de la thyroïde.

- Veines : elles sont volumineuses ; seules les veines supérieures accompagnent les artères.
- Les lymphatiques : ils sont très nombreux et se répartissent en trois directions principales vers le haut, le bas et en arrière. Ce fait explique que, lors de l'atteinte de la thyroïde (par une infection ou un cancer), tous les ganglions de cou puissent être atteints.
- Les nerfs : ce sont essentiellement les plexus sympathiques qui innervent la thyroïde.

N.B. Lors du développement de l'embryon, on peut observer des anomalies de position de la glande thyroïde, avec des localisations ectopiques (fig. 3).

■ III. RAPPELS HISTOLOGIQUES

L'unité de base anatomique et fonctionnelle est le follicule (fig. 4 et 5), vésicule sphérique de diamètre 50 à 500 μm , délimitée par une couche épithéliale (thyrocytes). La forme des cellules épithéliales reflète leur état d'activation : stimulées, les cellules présentent un aspect cubique sinon parallépipédique ; inactives, les cellules sont au contraire aplaties.

Les cellules épithéliales sont polarisées. On distingue clairement le pôle basal, en contact avec la membrane basale qui sépare l'épithélium du réseau capillaire, et le pôle apical de la cellule qui borde la colloïde et présente des microvillosités qui s'étendent dans la lumière folliculaire, d'autant plus importantes que la cellule est plus stimulée. Les cellules présentent les caractéristiques de cellules sécrétoires avec un réticulum endoplasmique et

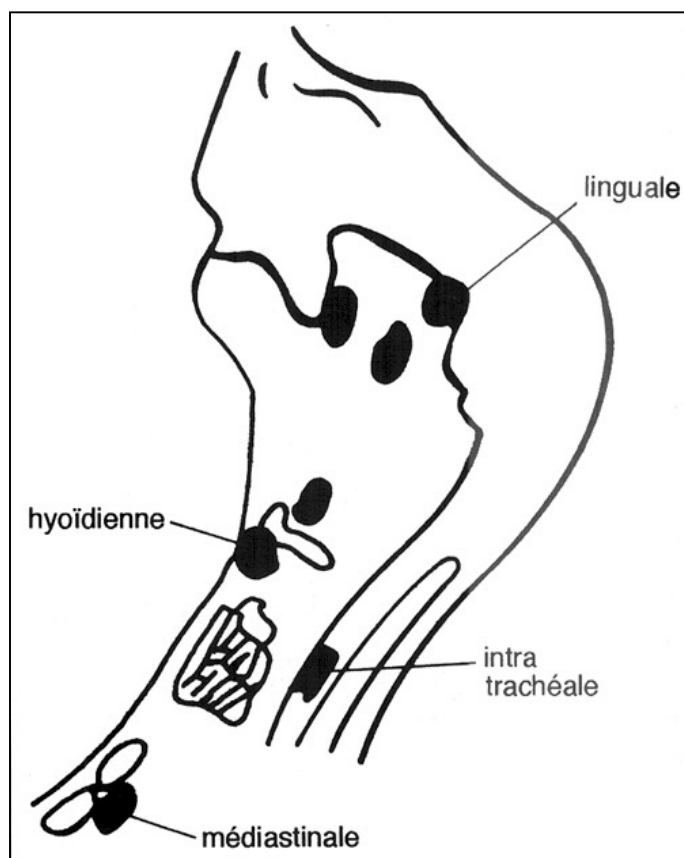


Figure 3 : Localisations ectopiques thyroïdiennes.

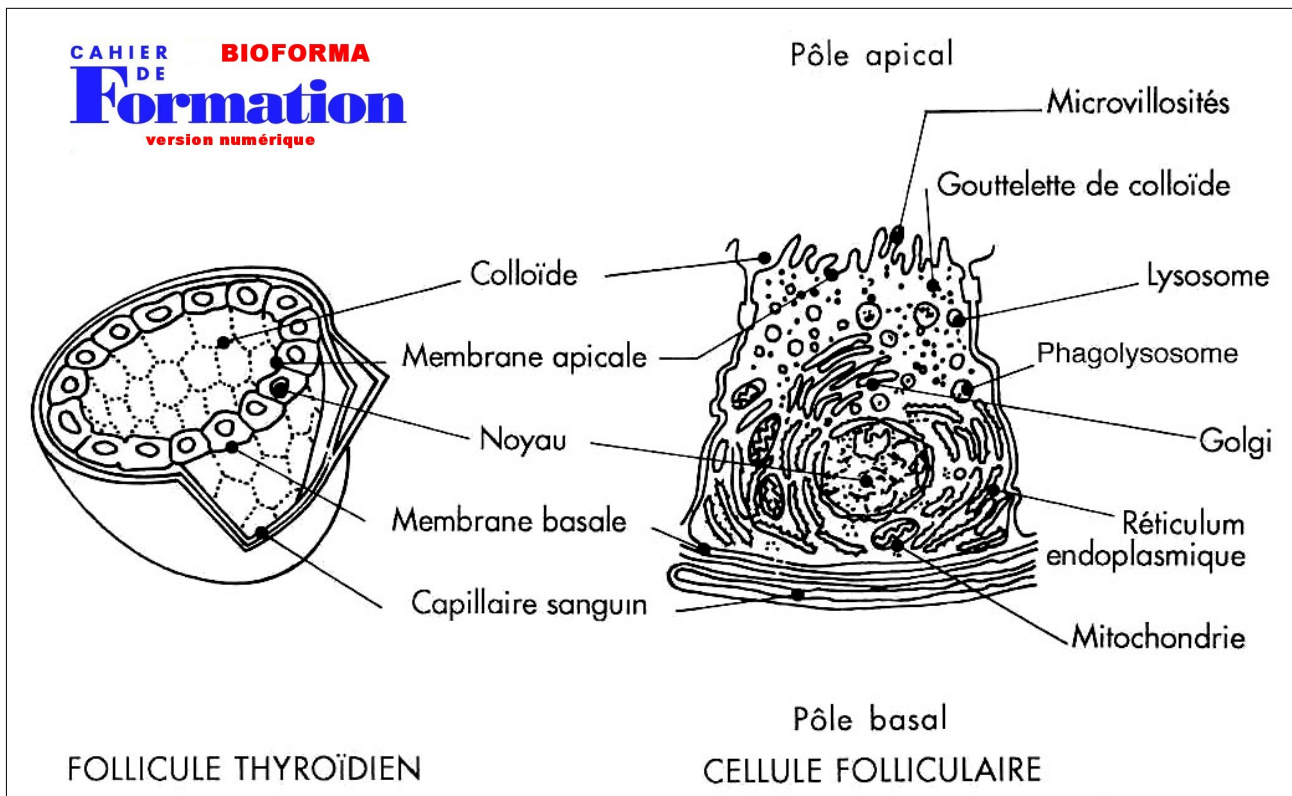


Figure 4 : Follicule thyroïdien et thyrocyte (schéma).

un appareil de Golgi très développés d'où sont issues les vésicules d'exocytose. Ces vésicules sont impliquées dans la sécrétion de la thyroglobuline dans la lumière folliculaire. S'y ajoutent les vésicules d'endocytose ou gouttelettes colloïdes qui résultent de la phagocytose de la colloïde par les cellules. Ces vésicules fusionnent avec les lysosomes pour former les phagolysosomes.

La glande thyroïde contient aussi des cellules claires ou cellules C dispersées dans le parenchyme péri-folliculaire. Ces cellules sont responsables de la synthèse et de la sécrétion de thyrocalcitonine, hormone polypeptidique non iodée. Cette hormone intervient dans l'homéostasie calcique et la régulation des cellules osseuses. Son dosage ne fait pas partie de ce que l'on appelle habituellement le « bilan thyroïdien ». Rappelons cependant que cette hormone se comporte comme un remarquable marqueur tumoral des cancers médullaires de la thyroïde, développés au dépend des cellules C qui la produisent. Des concentrations sériques élevées peuvent être également retrouvées en cas de tumeur(s) de la lignée neuroendocrine.

■ IV. HORMONOGENÈSE INTRATHYROÏDIENNE

Les processus métaboliques mis en jeu dans la formation des hormones thyroïdiennes sont complexes. Ils font appel à plusieurs constituants de la glande, dont les plus notables sont la thyroglobuline (Tg) et la thyroperoxydase (TPO), auxquelles il convient d'ajouter le sys-

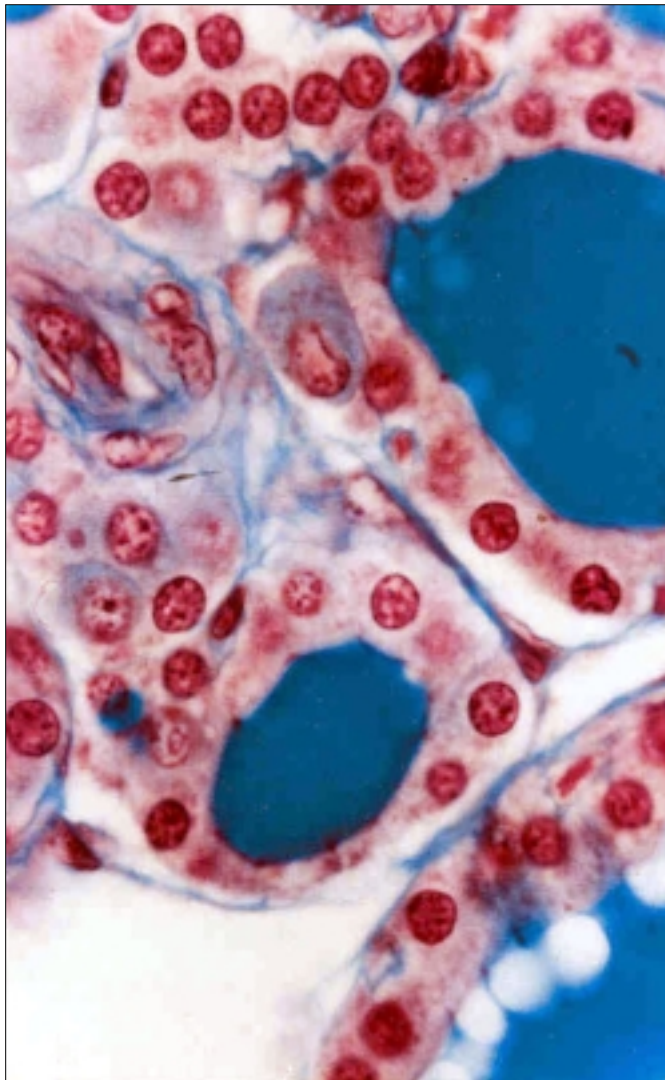


Figure 5 : Follicule thyroïdien (image agrandie)
 (Document confié par le service d'Histologie-embryologie-cytogénétique du CHU Cochin).

tème produisant H_2O_2 et la pompe à iodure. On distingue plusieurs étapes dans la biosynthèse des hormones thyroïdiennes

1) transport de l'iode dans la thyroïde ; 2) oxydation puis fixation de l'iode à des résidus de tyrosines de la Tg grâce à la TPO permettant la formation de mono-et di-iodotyrosines (MIT et DIT) ; 3) couplage de résidus d'iodotyrosines en iodothyronines catalysé aussi par la TPO ; 4) protéolyse de la Tg et libération des hormones thyroïdiennes ainsi que des iodotyrosines. Le cycle de l'iode se poursuit avec la désiodation des iodotyrosines et le recyclage de l'iode libéré. Il est important de souligner que chacune de ces étapes se produit dans un endroit bien précis de la cellule thyroïdienne.

La structure des acides aminés iodés, de la Tg et de la TPO est connue, au contraire de celles du système produisant H_2O_2 et de la pompe à iode.

IV.1- Les iodotyrosines et les iodothyronines

La structure des hormones thyroïdiennes est caractérisée par la présence d'une fonction diphenyléther avec, en position para de l'oxygène, une fonction phénol sur l'un des cycles

benzéniques et une chaîne alanyl sur l'autre (fig. 6). Les atomes d'iode sont au nombre de trois pour la 3, 5, 3'-tri-iodothyronine (T3) et de quatre pour la 3, 5, 3', 5'-tétra-iodothyronine ou thyroxine (T4). On décrit d'autres iodothyronines qui sont des dérivés de désiodation de la T4 ; la plus connue est la 3, 3', 5'-tri-iodothyronine ou T3-inverse (rT3). La formation de rT3 ainsi que de di-et mono-iodothyronines n'a vraisemblablement pas lieu au cours du couplage.

L'iodation de la Tg aboutit par contre à la formation de deux acides aminés iodés : la 3 mono-iodotyrosine (MIT) et la 3, 5-di-iodotyrosine (DIT) qui sont les précurseurs des hormones thyroïdiennes. Hormis la T3 et la T4, aucun des acides aminés iodés ne possède d'activité hormonale.

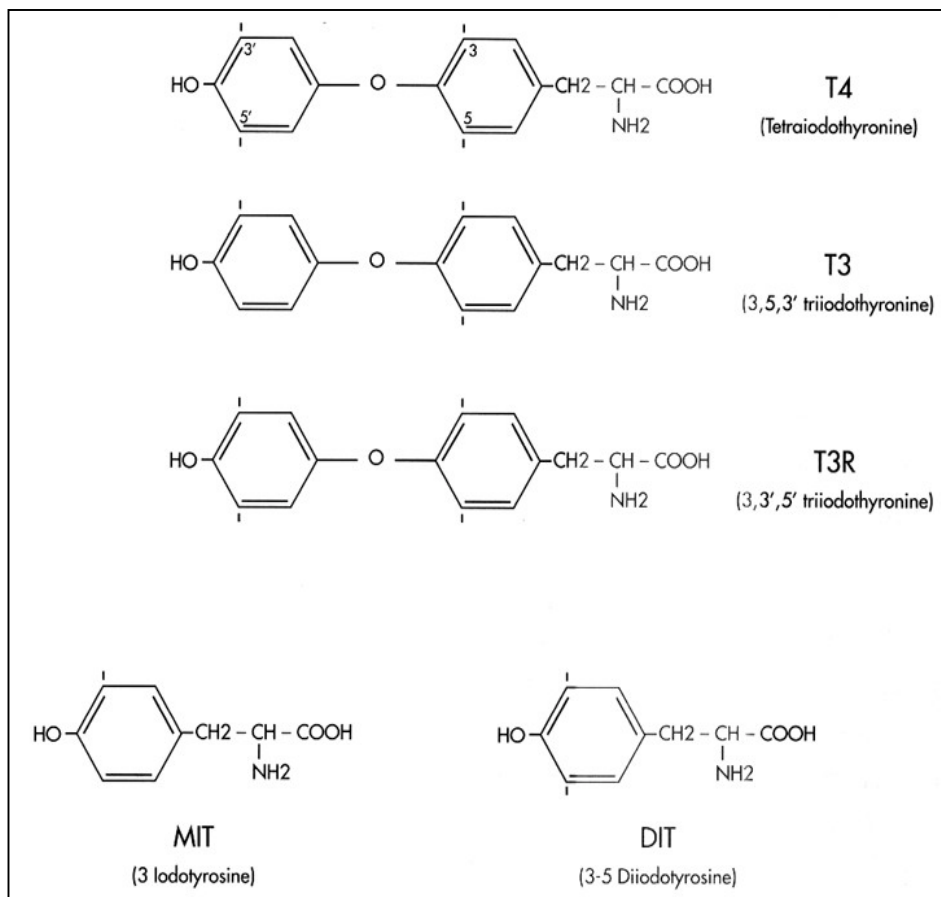


Figure 6 : Structure des iodotyrosines et des iodothyronines.

IV.2- Cycle de l'iode

• Captation et transport de l'iode (fig.7)

L'iode est d'origine alimentaire, avec un apport soumis à de grandes variations quantitatives selon les habitudes alimentaires ou l'habitat.

La dose de 200 µg/jour paraît optimale. La forme absorbable de l'iode est l'iodure ; l'absorption est réalisée au niveau de la muqueuse intestinale. Outre cette origine alimentaire, les iodures du sang peuvent avoir une origine endogène, par action des enzymes de désiodation tissulaires qui permettent la récupération d'une partie de l'iode métabolisé.

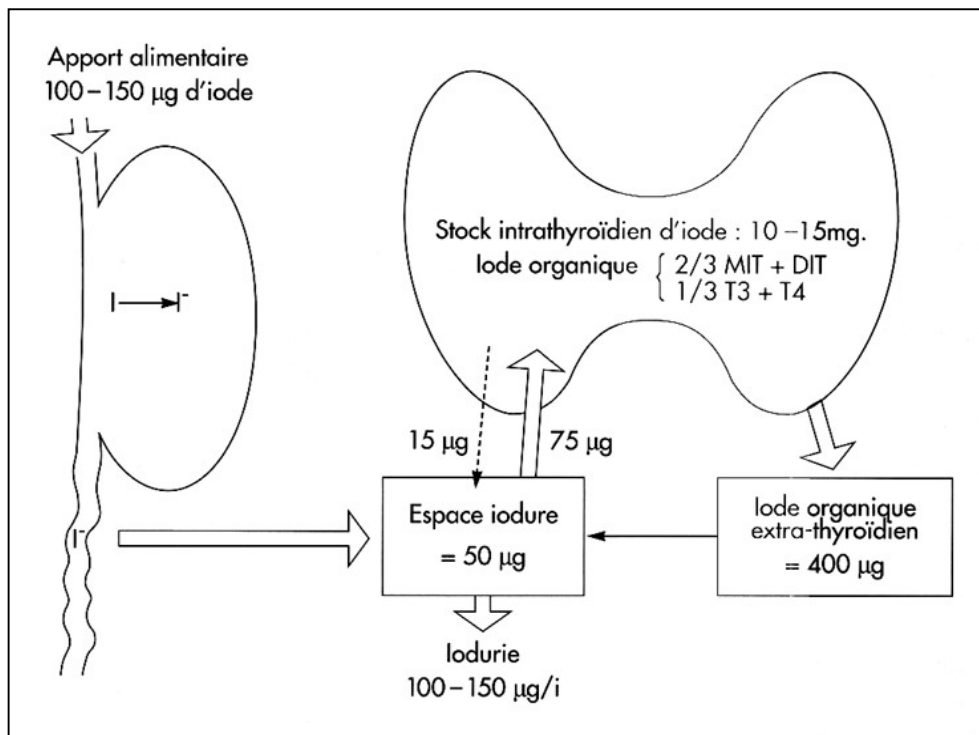


Figure 7 : Bilan de l'iode dans l'organisme.

• Concentration des iodures dans la glande thyroïde

Les iodures sont captés par la glande thyroïde grâce à un mécanisme membranaire de transport actif, établissant un gradient de concentration compris entre 20 et 40 fois. En quelques minutes, les iodures captés sont transformés en iode organique, si bien qu'il n'y a pas d'accumulation thyroïdienne d'iodures. La capacité d'accumulation de l'iode par la thyroïde est de 1 à 5 nanomoles/gramme de tissu frais. Dans l'ensemble, la glande capte environ 100 µg d'iode par jour. Elle en contient de l'ordre de 9 à 12 mg sur les 25 mg de l'ensemble du corps humain.

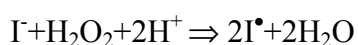
Puisque le transport intraglandulaire des iodures nécessite de l'énergie, comme tout transport actif, les inhibiteurs de la respiration, les agents de découplage, (2, 4 dinitrophénol), l'ouabaïne (qui inhibe les ATP. rics $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ dépendantes) lui sont défavorables. D'autres ions de même charge comme le bromure, le perchlorate, le thiocyanate s'opposent également à la captation des iodures.

A l'opposé, le transport intrathyroïdien des iodures est fortement stimulé par la thyrostimuline (TSH), relayée par un mécanisme à AMP-cyclique. Il existe en outre un système proprement thyroïdien auto-régulateur, entrant en jeu dès que la quantité d'iodures organiques intraglandulaires diminue.

Iv.3- Oxydation des iodures et iodation de la thyroglobuline

• Oxydation des iodures

La forme active de l'iode dans les réactions ultérieures d'iodation est un radical libre, apparaissant en présence de H_2O_2 et d'une peroxydase thyroïdienne selon la réaction :



H₂O₂ nécessaire résulte de l'action de la NADPH-cytochrome c réductase microsomique ou de la monoamine oxydase. Dans d'autres modèles, on a proposé l'intervention de l'ion iodinium I⁺.

Le potentiel d'oxydo-réduction mis en jeu est tel que seule H₂O₂ est suffisamment puissante pour oxyder I⁻. La forme active de l'iode est le plus vraisemblablement une forme radicalaire liée à la TPO. En même temps, l'oxydation du groupement phénolique d'une tyrosine aboutit aussi à une forme radicalaire. C'est l'interaction entre ces deux radicaux libres qui permet la fixation de l'iode sur la tyrosine et la formation de MIT. La fixation d'un deuxième atome d'iode et la formation de DIT obéissent au même mécanisme.

L'organification de l'iodure est inhibée par un excès d'iodure. C'est l'effet Wolff-Chaikoff qui peut s'expliquer par l'occupation conjointe des deux sites de la TPO par des atomes d'iode.

• La thyroperoxydase (TPO)

L'étude de la structure de la TPO a bénéficié d'un renouveau d'intérêt dû à son identification à l'antigène microsomal thyroïdien. La structure primaire de la TPO a été déterminée à partir des séquences d'ADN complémentaires d'ADN messagers. Deux séquences légèrement différentes ont été observées, ce qui suggère que l'ARN messager de la TPO est l'objet d'un épissage différentiel et que deux isoformes de la TPO coexistent dans la cellule thyroïdienne. Cette possibilité est à mettre en relation avec l'observation que la TPO présente deux bandes contiguës de masse moléculaire 95 000 et 100 000 Da après migration électrophorétique en gel de polyacrylamide. Comme la Tg, la TPO est une glycoprotéine dont les résidus oligosaccharidiques représenteraient 5 à 10 % de son poids. À la différence de la Tg toutefois, la TPO présente deux sites enzymatiques distincts : l'un nécessaire à l'oxydation de l'iodure, l'autre à celle du résidu tyrosyl de la Tg, accepteur de l'iodure. L'activité enzymatique de la TPO est catalysée par un groupement hémique.

Les inhibiteurs de la TPO les plus puissants sont le cyanure, l'acide et le bisulfite. Moins toxiques, les thionamides ou « antithyroïdiens de synthèse » tels que le propylthiouracile et le mercaptoimidazole sont utilisés en thérapeutique. Des antithyroïdiens naturels sont présents dans les végétaux et peuvent se retrouver dans l'alimentation.

• Iodation de la thyroglobuline (Tg)

La thyroglobuline est une molécule de masse moléculaire apparente de 660 000 daltons (19 S), (2 800 aminoacides), résultant de l'association de deux sous-unités de 330 000 daltons (12 S). Elle représente 95 % de la substance colloïde des follicules thyroïdiens, le reste étant composé de tétramères (1 300 000 daltons, 27 S) et d'hexamères (2 000 000 daltons, 37 S). Le protomère 12 S est fait d'une unique séquence polypeptidique à laquelle sont unis deux types de séquences glycaniques (A = N acétyl-glucosamine + mannose ; B = structure bi ou tri-antennée correspondant à A, à laquelle sont associés des résidus de galactose, fucose et acide sialique).

Un ARNm polyadénylé (2, 8-10⁶ daltons, 8 500 bases, 33 S) codant pour la thyroglobuline a été isolé des polyribosomes. La N-glycosylation débute immédiatement après la synthèse peptidique, sur des résidus asparaginyl inclus dans des séquences Asn-X-ser (Thr), X étant

un résidu amino-acyl quelconque. Glucosylation et élagage suivent les procédures traditionnelles de la biosynthèse des glycoprotéines.

La Tg contient 120 résidus tyrosyls dont 30 à 40 seulement peuvent être iodés formant ainsi de la MIT et de la DIT ; parmi ces iodotyrosines, seulement 6 à 8 peuvent se coupler et former 3 à 4 molécules d'hormones thyroïdiennes par molécule de Tg. La structure primaire et la localisation sur la chaîne des 4 sites hormonogéniques sont connues. Un de ces site (tyr 5) est situé à proximité de l'extrémité N-terminale de la chaîne et apparaît être le site préférentiel de formation de T4. Un autre site (Tyr 2746) est situé à proximité de l'extrémité C-terminale de la chaîne et apparaît être le seul site formant de la T3 . Les deux autres sites (tyr 2553 et Tyr 2567) semblent jouer un rôle secondaire car ils ont pour l'iode une affinité plus faible que celle des autres sites. Le nombre d'atomes d'iode incorporés par molécule de Tg dépend uniquement de l'apport alimentaire iodé et peut donc être en moyenne largement inférieur à un atome d'iode par molécule de Tg. Même dans ce cas cependant, de la thyroxine contenant 4 atomes d'iode par molécule peut être formée. Ceci illustre la grande hétérogénéité de l'iodation de la Tg mais aussi la très grande efficacité de la Tg à former des hormones thyroïdiennes même dans le cas de carence relative en iode.

La Tg est synthétisée sur des polysomes de très grande taille fixés à la membrane du réticulum endoplasmique rugueux. Ces polysomes contiennent un ARN polyadénylé de constante de sédimentation 33 s et de masse moléculaire de 2 800 000 Da. Cet ARN est traduit en une chaîne polypeptidique de 300 000 Da.

L'addition des résidus oligosaccharidiques débute dans le réticulum endoplasmique lisse et se poursuit dans l'appareil de Golgi. L'établissement des ponts Bisulfures serait contemporain de l'épissage des résidus oligosaccharidiques et se poursuivrait dans les vésicules d'exocytose qui assurent le transport de la Tg néosynthétisée vers la membrane apicale. La fusion de la membrane des vésicules d'exocytose avec la membrane plasmique de la cellule permet le passage de la Tg dans la lumière folliculaire où elle est stockée. L'iode extracellulaire est transféré à l'intérieur de la cellule grâce à la pompe à iodure située sur les membranes basales et basolatérales. L'iode est alors acheminé par un mécanisme inconnu vers la membrane apicale.

L'iodation de la Tg se produit dans la lumière folliculaire, au contact de la membrane apicale de la cellule thyroïdienne. La TPO est surtout présente sur la surface externe de la membrane des microvillosités et dans une moindre mesure sur celle des pseudopodes. Elle réagit avec la Tg et l'iodure pour engager le processus d'organification de l'iode. Le couplage des iodotyrosines a lieu au même endroit mais se déroule plus lentement. L'iodation de la Tg a été aussi observée dans la lumière folliculaire à distance de la membrane apicale ainsi qu'à l'intérieur des cellules.

L'iodation de la thyroglobuline se traduit essentiellement par la synthèse de résidus d'iodotyrosine.

- 1) Iodation d'un résidu tyrosyl en résidu mono-iodo-tyrosyl (MIT) : l'enzyme qui catalyse cette réaction est l'iodure peroxydase.
- 2) Transformation par iodation du MIT en DIT, catalysée par le même enzyme.
- 3) Passage à la thyroxine (T4) par condensation d'un résidu de DIT et apparition d'un résidu alanyl : cette étape exige une conformation convenable de la thyroglobuline compa-

tible avec le transfert intramoléculaire d'un résidu de DIT d'un point à un autre. Mais la présence des résidus de DIT sur une même chaîne polypeptidique n'est pas obligatoire. L'intervention d'un intermédiaire quinoléther a été mentionnée.

4) Passage à la tri-iodo-thyronine (T3) par condensation intra-moléculaire entre un résidu de DIT et un résidu de MIT, et apparition d'un résidu alanyl comme en 3.

5) Possibilité de désiodation de T4 en T3 par une désiodase thyroïdienne.

Bien que cet ensemble de mécanismes soit le plus probable, il est possible de condenser les mêmes résidus « intra-thyroglobuline » avec des résidus « libres » :

- soit de MIT ou de MIHPPA (acide 3-mono-iodo-4-hydroxy-phénylpyruvique) ;

- soit de DIT ou de DIHPPA (acide 3,5-di-iodo-4-hydroxy-phénylpyruvique) MIHPPA et DIHPPA résultent de la transamination respectivement de MIT et de DIT.

Enfin, si l'iodation des résidus tyrosyls est un processus rapide (quelques minutes), les réactions de condensation des résidus iodés entre eux sont très lentes (plusieurs heures).

• Protéolyse de la thyroglobuline

L'hydrolyse de la Tg et la libération des acides aminés iodés se déroulent exclusivement à l'intérieur de la cellule. Les pseudopodes du pôle apical enserrant du matériel colloïde qui, après fusion des membranes, se retrouve à l'intérieur de vésicules d'endocytoses ou gouttelettes colloïdes. Ce phénomène de macropinocytose se produit essentiellement sous l'effet d'une forte stimulation par la TSH. À l'état basal, la Tg est endocytée par micropinocytose, les vésicules étant formées par invagination de la membrane cellulaire. Il faut noter que la TPO est absente des vésicules d'endocytose.

Cinq à dix minutes après leur formation, les vésicules d'endocytoses fusionnent avec les lysosomes pour former les phagolysosomes qui contiennent la Tg et les enzymes nécessaires à son hydrolyse et à la libération des acides aminés iodés. À la fin du processus de digestion, les phagolysosomes sont recyclés. Les différents constituants se séparent et forment les lysosomes primaires alors que les composants de la membrane apicale sont utilisés pour former les vésicules d'exocytose. Il est maintenant démontré que les composants membranaires impliqués dans l'endocytose sont recyclés dans l'exocytose, assurant un couplage entre endocytose et exocytose.

• Recyclage intrathyroïdien de l'iode

T3 et T4 ne subissent pas de désiodation sur place. À l'opposé, les nombreux résidus d'iodo-tyrosyls (MIT et DIT) sont très rapidement désiodés par une iodotyrosine-déshalogénase microsomique. C'est une excellente économie de l'iode intrathyroïdien, d'où son nom de cycle intrathyroïdien de l'iode. On connaît même des goitres avec hypothyroïdie dus à l'absence congénitale de l'enzyme.

Après digestion enzymatique de la Tg, les iodotyrosines sont désiodées à l'intérieur de la cellule alors que les iodothyronines sont sécrétées dans la circulation. De ce fait 80% de l'iode préalablement lié à la Tg demeure à l'intérieur de la cellule alors que 20% seulement est sécrété sous forme de T4 essentiellement. La sécrétion de T3 n'a lieu que dans des circonstances exceptionnelles telles que la carence sévère en iode dans l'alimentation.

Le trafic de la Tg et de l'iodure est très étroitement contrôlé par la TSH. Le circuit de l'iode et celui de la thyroglobuline dans le follicule thyroïdien sont schématisés dans la fig.8.

■ V. TRANSPORT PLASMATIQUE DES HORMONES THYROÏDIENNES

Dès leur sortie des cellules thyroïdiennes, les hormones sont liées par des protéines plasmatiques. La concentration des ces protéines est très différente, de même que leur affinité pour les hormones thyroïdiennes.

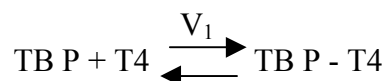
Tableau I : Hormones thyroïdiennes et protéines porteuses

	TBG Thyroxine binding globuline	TBPA Thyroxine binding Prealbumine transthyréline	ALBUMINE	FRACTION LIBRE
T4				0,03 %
% Hormone liée	75 à 80 %	15 à 20 %	5 à 10 %	
Affinité	$2 \cdot 10^{10} \text{ M}^{-1}$	10^8 M^{-1}	$2 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$	
T3				0,3 %
% Hormone liée	75 à 80 %	< 10 %	10 %	
Affinité	10^8 M^{-1}	$5 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$	$4 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$	

• Liaison entre protéine et hormone : hormones libres

L'effet physiologique de l'hormone thyroïdienne sur les tissus nécessite le passage de T3 ou de T4 dans les cellules. Les molécules de T3 ou de T4 ne peuvent franchir les parois vasculaires et cellulaires que lorsqu'elles sont libres, c'est à dire non liées à des protéines vectrices. Ce sont donc les concentrations de T3 et T4 libres et non celles de T3 et de T4 totales du plasma qui régissent la disponibilité hormonale pour les tissus.

Il existe dans le plasma entre les hormones libres et liées un équilibre du type :



où T4 désigne la thyroxine libre, TBP (thyroxine binding proteins) les protéines vectrices de thyroxine ayant des sites libres et (TBP - T4), le complexe de T4 lié aux TBP.

à l'équilibre . $V_1 = V_2$

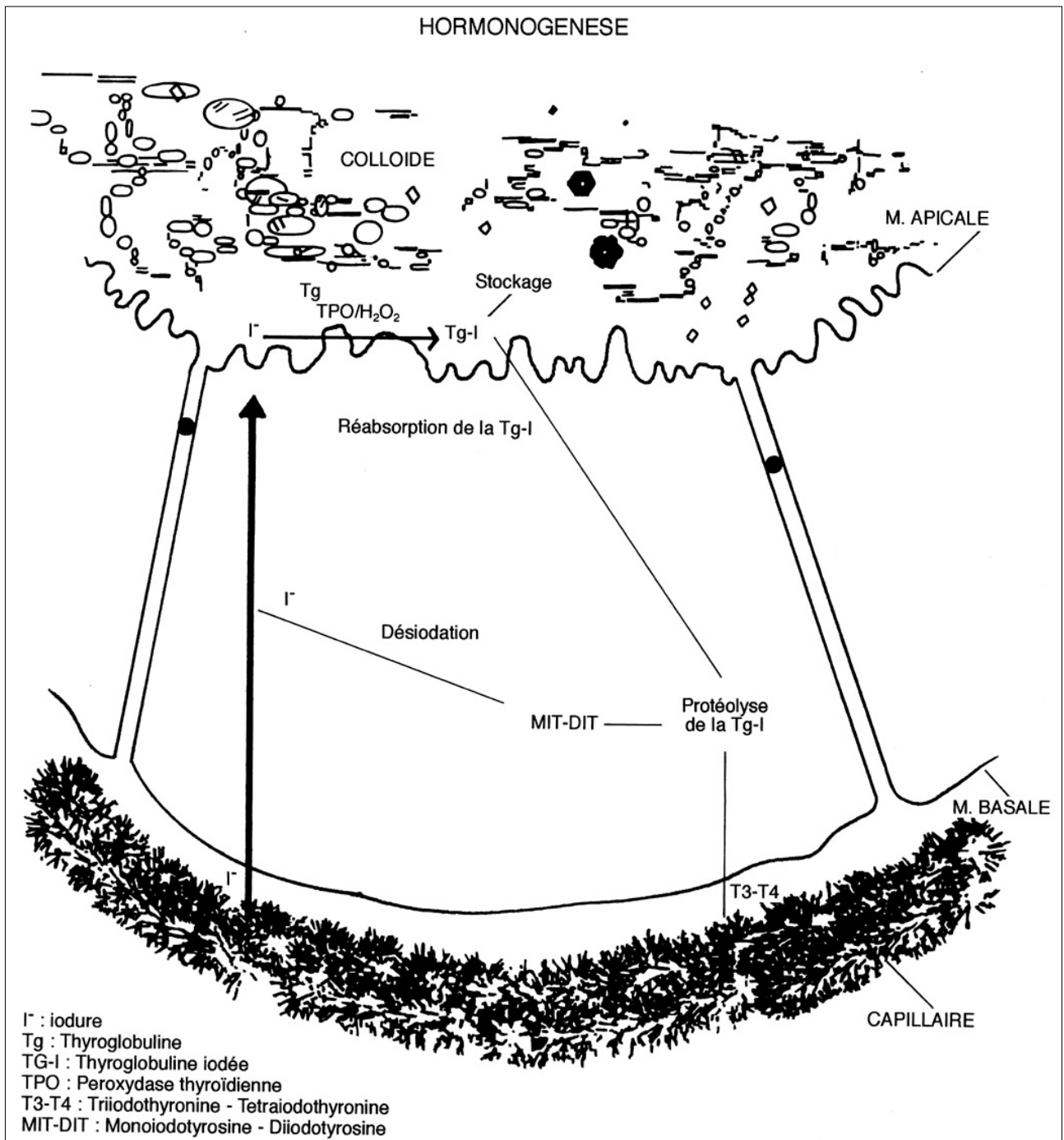


Figure 8 : Circuits de l'iode et de la thyroglobuline dans le follicule thyroïdien

$$V1 = + \frac{dm}{dt} = K_1 [TBP][T4] \text{ (association)}$$

$$V2 = - \frac{dm}{dt} = K_2 [TBP - T4] \text{ (dissociation)}$$

$$K = \frac{K_1}{K_2} = \frac{[TBP - T4]}{[TBP][T4]} \text{ , où K (constante d'affinité ou d'équilibre) est exprimée en L.mole}^{-1}$$

On voit qu'on peut déterminer la concentration molaire de la T4 libre

$$[T4 \text{ libre}] = \frac{K_2}{K_1} \frac{[TBP - T4]}{[TBP]}$$

Ce raisonnement est à la base d'une analyse pratiquée dans les années 1980, l'index de thyroxine libre.

■ VI. PARTICULARITÉS MÉTABOLIQUES DES HORMONES THYROÏDIENNES

T4 et T3 diffèrent par de nombreuses caractéristiques qualitatives et quantitatives (voir tableau II) .

Il faut noter en particulier pour la T3 une plus grande diffusibilité un catabolisme plus rapide et l'importance de la production périphérique à partir de T4.

Tableau II : Caractéristiques métaboliques de T3 et T4

	T4	T3
Concentration plasmatique (n mol/l)	100	2
Volume de distribution (litres) (sujets de 60 kg)	9	37
Quantité totale d'hormone dans l'organisme (n moles)	900	74
Période biologique (jours)	6	1
Constante d'épuration (% par jour)	11	69
Production (dégradation) journalière (n moles)	100	51

VI.1 Monodésiodation de la thyroxine (T4)

C'est un mécanisme enzymatique, microsomique d'une très grande importance biologique et largement ubiquitaire, qui amène à considérer la T4 comme simple pro-hormone. Cette réaction entraîne l'apparition, au niveau périphérique, de deux produits tri-iodés différents, selon l'emplacement de la désiodation :

- soit de la T3 ou 3, 5, 3'-tri-iodo-thyronine, dont l'activité biologique est 5 fois supérieure à celle de T4 ;

- soit de la T3 « inverse » ou 3, 3', 5'-tri-iodo-thyronine (rT3), dont l'activité biologique est nulle.

Ce mécanisme de production de T3 dans les tissus périphériques est quantitativement beaucoup plus important que la biosynthèse de T3 dans la glande thyroïde elle-même (fig. 9).

En tout état de cause, la production de T3 ou de T3 « inverse » n'est pas laissée au hasard mais dépend étroitement des conditions métaboliques, comme l'ont montré les travaux sur le jeûne, certaines maladies fébriles, l'étude de sa corrélation avec le développement, l'exposition au froid, l'emploi de divers antithyroïdiens, etc.

Trois types de désiodases ont été identifiées ; elles diffèrent par leur localisation et leur site d'action (tableau III).

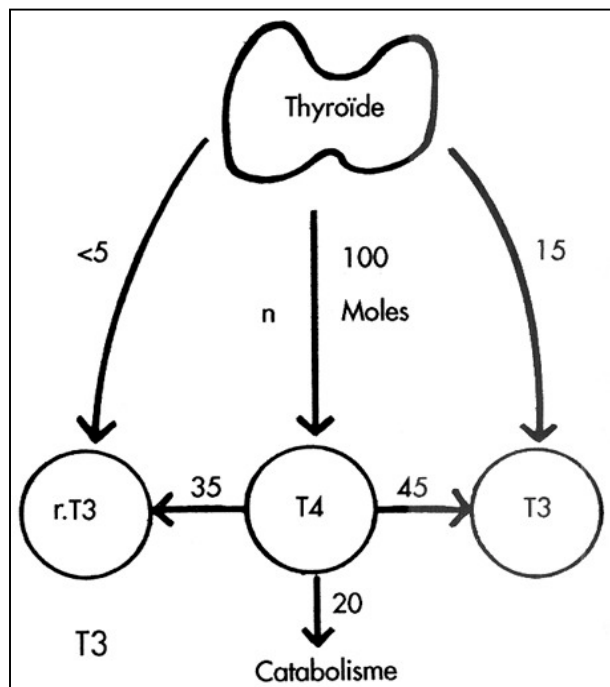


Figure 9 : Désiodation de la thyroxine comme cause majeure de production de la T3 et de la rT3.

Tableau III : Les désiodases (voir fig. 10 pour les molécules mentionnées)

TYPE I

Présence : Foie (réticulum endoplasmique)
Rein (membrane)
Thyroïde et système nerveux central (SNC) (fraction microsomale)

Site d'action : 5' et 5'
T4 \Rightarrow T3, rT3 \Rightarrow T2, T3 \Rightarrow 33' T2

TYPE II

Présence : Surtout SNC, hypophyse

Site d'action : Uniquement 5'
T4 \Rightarrow T3, T3 \Rightarrow 33' T2

TYPE III

Présence : Tous les tissus

Site d'action : Uniquement 5'
T4 \Rightarrow rT3, T3 \Rightarrow 33' T2

VI2- Les autres voies du catabolisme

Si une très petite partie de T3 et T4 est éliminée sans transformation, l'essentiel subit plusieurs types de réaction (fig. 11)

- Glycurono (surtout T4) ou sulfo (surtout T3) conjugaison sur la fonction phénolique ;
- Transamination sur les chaînons alanyl qui conduit aux dérivés pyruviques, puis acétiques (après décarboxylation) correspondants.

■ VII. MECANISMES D'ACTION DES HORMONES THYROÏDIENNES

Les hormones thyroïdiennes pénètrent dans le noyau des cellules-cibles (fig. 12) et se fixent réversiblement sur une protéine nucléaire non-histone de 50 000 daltons.

Ce récepteur a une affinité 4 fois plus importante pour T3 que pour T4 ($K_D = 10^{-9}$ M). Il s'ensuit une activation de la transcription et l'augmentation de l'activité spécifique des RNA-polymérase et des protéines-kinases. La diversité des réponses cellulaires tiendrait surtout à la variabilité de leur différenciation. Les mitochondries contiennent également des récepteurs de la T3. La liaison de la T3 au récepteur entraînerait une modification au niveau de la chromatine avec activation des ARN polymérase I et II puis augmentation de la synthèse des ARN messagers et ribosomiaux. Les événements ultérieurs demeurent mal connus. Dans le cas particulier des cellules hypophysaires à prolactine, la T3 entraîne une diminution de la concentration de l'ARN messager codant pour la prolactine. Ce résultat a été obtenu grâce à l'analyse par hybridation de l'ARN messager de cellules hypophysaires en culture.

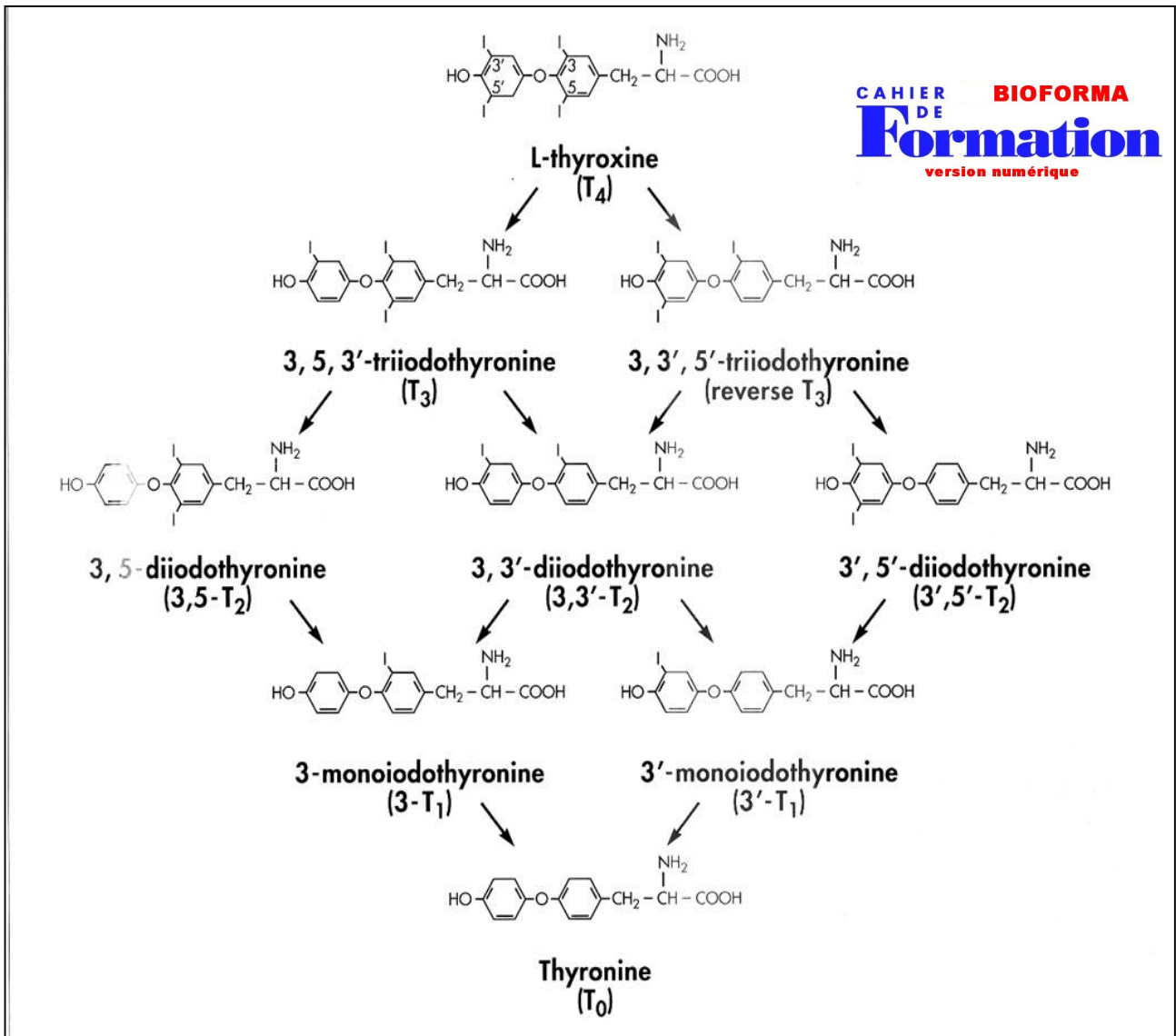


Figure 10 : Molécules obtenues par désiodation de la thyroxine.

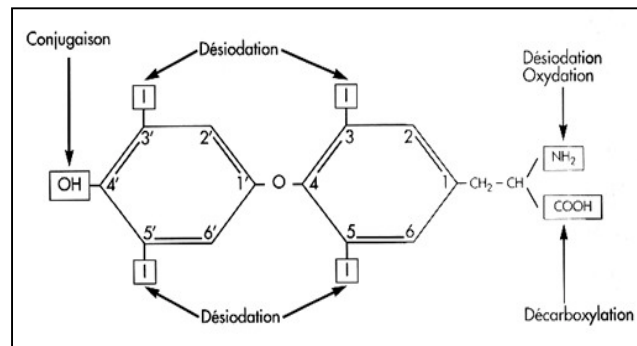


Figure 11 : Dégradation des hormones thyroïdiennes ; site d'action.

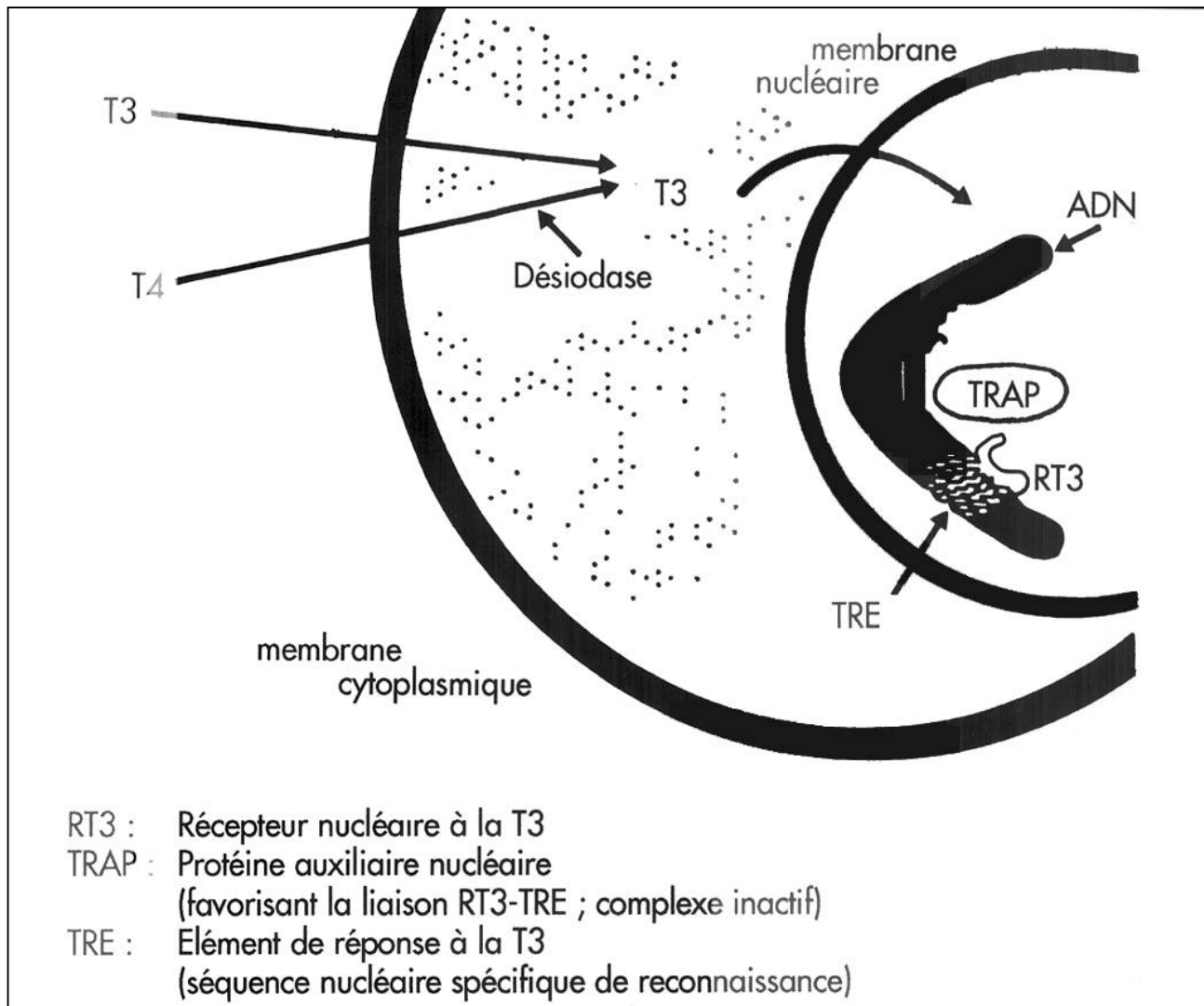


Figure I2 : Fixation intranucléaire des hormones thyroïdiennes.

Un oncogène de l'érythroblastose, l'ERB a, se comporte comme un récepteur de la T3 . L'activation de cet oncogène bloque la maturation des érythroblastes en érythrocytes ; un autre oncogène, l'ERB b qui est une tyrosyl-kinase, est nécessaire à la prolifération des érythroblastes. D'autres sites d'action des hormones thyroïdiennes sont possibles mais restent discutés : contrôle du transport transmembranaire du sodium et des acides aminés et découplage des réactions de phosphorylation oxydative dans la mitochondrie, ce qui entraîne un accroissement de la dépense énergétique.

NB. Il faut signaler que certains médicaments ou certaines situations pathologiques peuvent modifier l'action des hormones thyroïdiennes (tableau IV).

Tableau IV : Modification de l'action des hormones thyroïdiennes par certains médicaments ou certaines situations pathologiques

<p>1. PASSAGE CELLULAIRE</p> <p>INHIBITION DU TRANSPORT MEMBRANAIRE</p> <p>Amiodarone, affections sévères non thyroïdiennes</p> <p>2. MÉTABOLISME INTRACELLULAIRE</p> <p>INHIBITION DE LA 5' DÉSIODASE</p> <p>Jeûne, diminution des hydrates de carbone</p> <p>Amiodarone, thiouracile</p> <p>AUGMENTATION DE LA CLAIRANCE MÉTABOLIQUE</p> <p>Inducteurs enzymatiques (barbituriques, hydantoïnes)</p> <p>ACTION SUR LA LIAISON AUX RÉCEPTEURS</p> <p>Hydantoïnes (action sur la liaison aux récepteurs hypophysaires)</p> <p>Amiodarone (action sur la liaison aux récepteurs hypophysaires, hépatiques cardiaques)</p>
--

■ VIII. RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION DES HORMONES THYROÏDIENNES

La régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes se fait à trois niveaux: l'hypothalamus, l'hypophyse et la thyroïde.

VIII.1- Les neurones hypothalamiques

Producteurs de libérines ou de statines, ils sont soumis à la régulation d'autres neurones et intègrent des informations provenant d'autres parties du système nerveux central. Par exemple, le froid induit une stimulation de la thyrolibérine (TRH) alors que le stress l'inhibe. La stimulation s'effectue par des voies alpha noradrénergiques et l'inhibition par des voies dopaminergiques. La TRH (fig. 13) est un tripeptide synthétisé au niveau des noyaux paraventriculaires de l'éminence médiane, mais aussi en de nombreuses autres parties du cerveau et du tube digestif. La TRH d'origine centrale migre le long des axones dans des granules et est stockée au niveau de l'éminence médiane de l'hypothalamus. Delà, elle est sécrétée dans le système porte hypophysaire et transportée vers l'hypophyse antérieure.

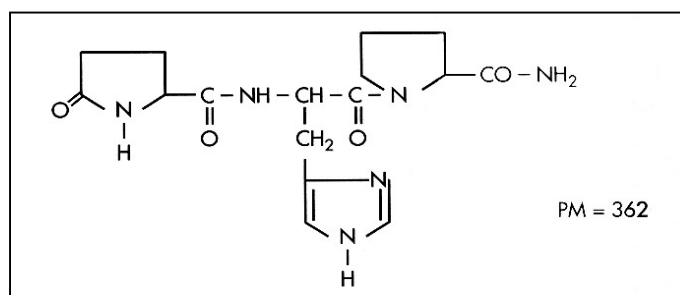


Figure 13 : Structure de la TRH.

Son action sur l'hypophyse thyroïdienne est très rapide ; elle s'exerce, après liaison de la TRH à un récepteur spécifique. L'étape suivante peut être une activation de l'adénylcyclase mais également un mécanisme impliquant l'hydrolyse calcium-dépendante de phosphatidyl inositol avec phosphorylation de protéines kinases. Il en résulte l'augmentation de la sécrétion et de la synthèse de TSH. Une action directe de la TRH sur la glande thyroïde a été évoquée par certains auteurs. Un rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes sur l'hypothalamus a été également évoqué.

VIII.2- Stimulation de la thyroïde par l'hypophyse

La TSH est une glycoprotéine (PM = 28 000 Da) comprenant plus de 200 acides aminés et constituée de deux sous-unités protéiques α et β . La sous-unité α est la même que celle des hormones gonadotropes tandis que la sous-unité β est spécifique. La fraction glucidique atteint 12 p. cent du poids moléculaire.

Elle est sécrétée par certaines cellules basophiles hypophysaires. Leurs grains présentent les réactions des glycoprotéines et sont de petite taille au microscope électronique (150 nm).

La TSH stimule toutes les étapes de l'hormonosynthèse thyroïdienne et, en premier lieu, la protéolyse de la thyroglobuline et la sécrétion hormonale ; à plus haute concentration, elle provoque une multiplication des cellules thyroïdiennes et une hyperplasie de la glande. Elle agit en se fixant sur la membrane des cellules thyroïdiennes au niveau de sites dont le nombre semble être de quelques milliers. La proportion de sites occupés est fonction de la concentration de TSH plasmatique. La fixation de TSH au niveau de ces sites récepteurs active un système enzymatique adénylcyclase qui transforme l'ATP en AMP-cyclique ; ce dernier est l'agent médiateur des principaux effets de la TSH : stimulation de la synthèse protéinique et de l'ARN, phosphorylation des histones, apparition de gouttelettes de colloïde dans les cellules et hormonosynthèse.

Le système TSH-adénylcyclase et l'accumulation d'AMPc est influencé par une autorégulation interne : l'iodure intrathyroïdien ainsi que le T3 et le T4, c'est-à-dire les produits du métabolisme thyroïdien, le ralentissent ou l'inhibent. Dans certains cancers de la thyroïde, le nombre de sites récepteurs de la TSH-adénylcyclase AMPc peut être perturbé.

La sécrétion de la TSH est sous la dépendance de la TRH. La sécrétion de TRH par l'hypothalamus est modulée par la concentration de T3 et T4 libres du plasma mais elle est aussi influencée par l'activité corticale, donc par des facteurs psychiques, par la température, etc .

À côté de ce principal système de régulation TRH-TSH, d'autres mécanismes ont été mis en évidence qui compliquent considérablement le schéma simple admis antérieurement (fig. 14 et 15).

En particulier, les agents adrénérgiques activent le système adénylcyclase bien que cet effet soit plus faible que celui de la TSH. Cette activation est inhibée par les β -bloquants, tel le propranolol et il semble exister des sites récepteurs des catécholamines sur la membrane de la cellule thyroïdienne. Le système sympathique thyroïdien permettrait une adaptation rapide de la sécrétion thyroïdienne à certains stimulus. L'acétylcholine favorise la pénétration de Ca^{2+} qui influence l'hydrolyse de l'AMPc par l'intermédiaire du système

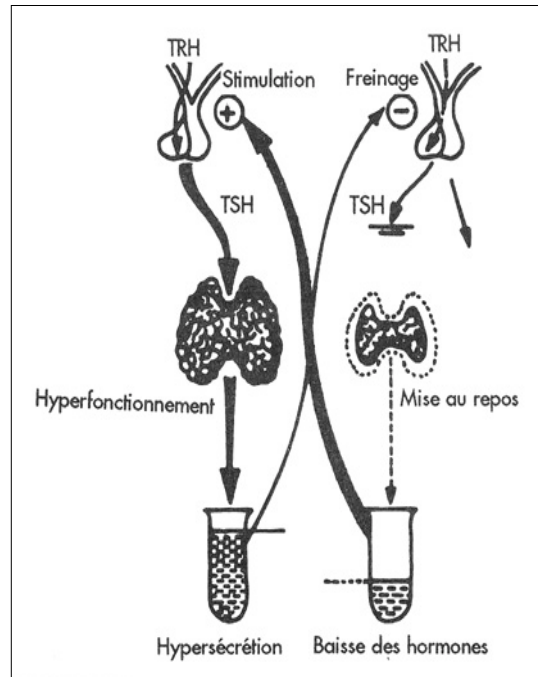


Figure 14 : Schéma simplifié de régulation dans l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien.

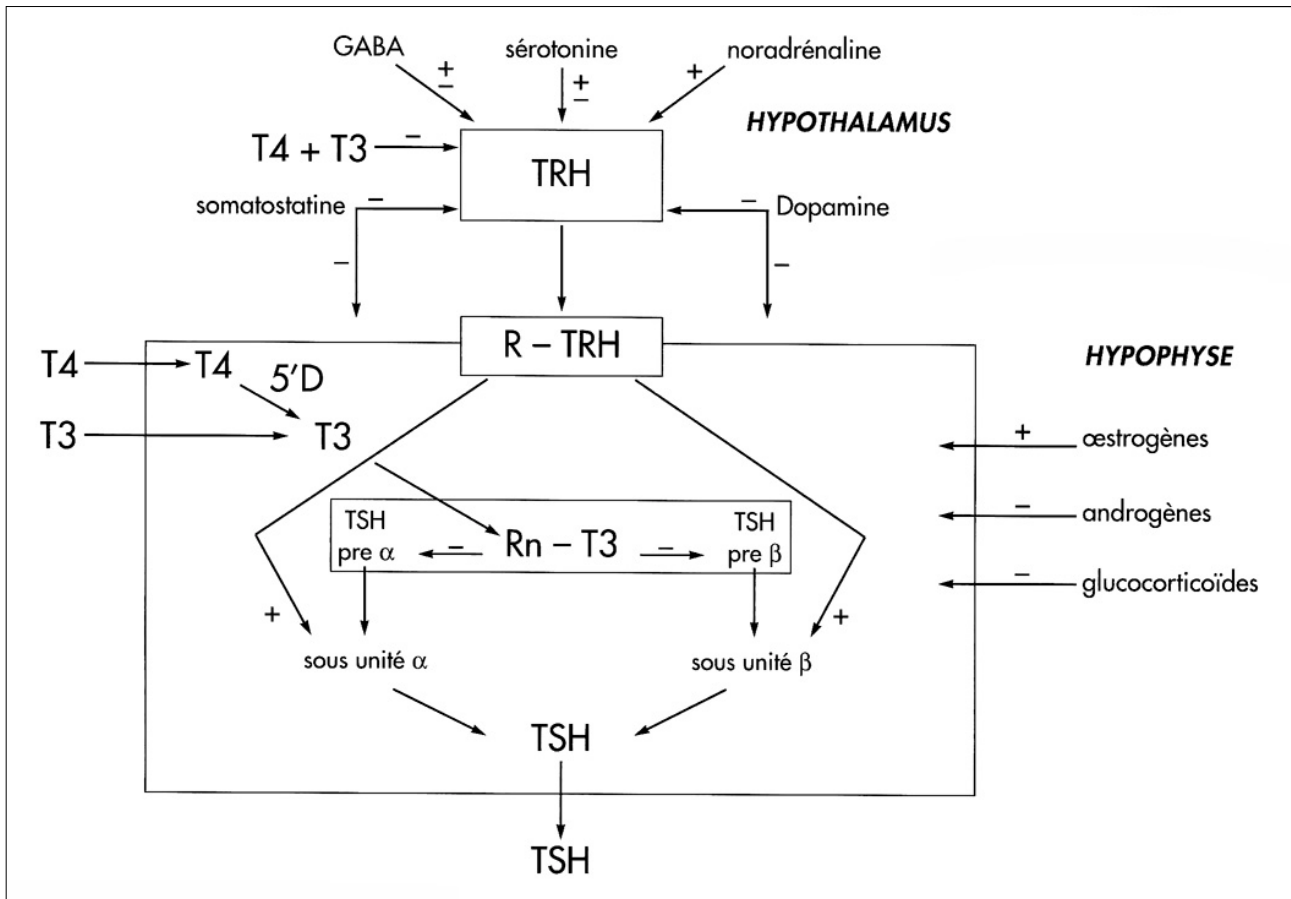


Figure 15 : Éléments de la régulation hypothalamo-hypophysaire thyroïdienne.

R = récepteur
 Rn = récepteur nucléaire
 5'D = 5' désiodase

guanylate cyclase-GMPc, mais inversement active l'iodation de la thyroglobuline. Enfin, l'ion iodure, T3 et T4 ont une action directe sur le métabolisme de l'iode intrathyroïdien.

Le contrôle hypothalamique a en particulier pour conséquence la variation circadienne de la concentration sérique de TSH avec un maximum à l'endormissement ou dans la première partie de la nuit. Le rétrocontrôle négatif est exercé par la fraction libre sérique des hormones thyroïdiennes. Il existe, au niveau hypophysaire, une 5' monodésiodase « de type II », très active, qui convertit la T4 en T3 ; celle-ci se lie à son récepteur nucléaire.

VIII.3- Phénomènes intrathyroïdiens

Au niveau de la glande thyroïde elle-même, aux deux facteurs de régulation majeurs que sont la TSH et les iodures viennent s'ajouter de nombreux autres facteurs.

Après fixation de la TSH sur son récepteur, on observe une activation de l'adénylcyclase et une augmentation de l'AMPc intracellulaire par l'intermédiaire d'une protéine de régulation non spécifique dite « guanine nucléotide régulation protein ». Pour éviter une stimulation continue de la cellule, il existe au moins trois phosphodiesterases : l'une hydrolyse l'AMPc et le GMPc et est activée par la calmoduline ; l'autre hydrolyse l'AMPc et GMPc et est activée par le GMPc, la troisième est spécifique de l'AMPc. L'élévation de l'AMPc entraîne une activation de protéines kinases A qui phosphorylent plusieurs protéines spécifiques en particulier des histones.

Au niveau du thyrocyte, le résultat immédiat est une stimulation de la pynocytose de la sécrétion des hormones thyroïdiennes et du métabolisme cellulaire général. Les résultats plus tardifs sont une augmentation du débit sanguin thyroïdien, de la captation des iodures, une croissance et une division des cellules folliculaires. Les réactions de synthèse des hormones thyroïdiennes sont alors accélérées.

D'autres agents stimulent la formation d'AMPc. La noradrénaline le fait par le jeu de récepteurs bêta-adrénergiques ; il existe des fibres orthosympathiques qui innervent la glande. Les prostaglandines de type E₂ peuvent également stimuler cette formation. Ce rôle ne semble pas très important en physiologie ou en pathologie, sauf peut-être dans certaines poussées de thyroïdite.

La formation d'AMPc est inhibée par l'ion iodure. À fortes doses, l'iode inhibe la plupart des réactions de biosynthèse des hormones thyroïdiennes depuis la captation des iodures jusqu'à la sécrétion de T4 et de T3 . C'est l'effet Wolff-Chaikoff. Si on poursuit l'apport iodé excessif, un échappement se produit et la synthèse reprend.

Les hormones thyroïdiennes pourraient (car les résultats expérimentaux sont contradictoires) exercer un effet d'inhibition sur l'accumulation d'AMPc. Il s'agirait d'une « boucle courte » de régulation.

L'acétylcholine facilite la pénétration de calcium ionisé qui favorise la cyclisation de GMP. Cependant, chez l'homme, le GMPc semble peu influencer l'hydrolyse de l'AMPc.

La somatostatine est également capable d'inhiber la sécrétion d'hormones thyroïdiennes induite par la TSH ; le peptide intestinal vasoactif (VIP) peut stimuler cette sécrétion.

Certaines molécules inhibent la biosynthèse des hormones: ce sont les antithyroïdiens. On en connaît deux groupes distincts : certains inhibent le transport intrathyroïdien des iodures, comme les thiocyanates et les perchlorates ; d'autres inhibent l'iodation des résidus tyrosyls et le couplage des iodotyrosyls, le plus souvent par action sur les peroxydases : c'est le cas du propyl-thio-uracile, du méthyl-mercapto-imidazole, du thio-uracile ou de la thio-urée, ou encore de la pro-goitrine, un thioglycoside extrait du rutabaga.

■ IX. EFFETS BIOLOGIQUES DES HORMONES

Tous les tissus de l'organisme sont sensibles à l'action des hormones thyroïdiennes : il n'y a pas d'organe-cible privilégié. Les effets en sont multiples.

L'hormone thyroïdienne active est la T3 (dans les cellules cibles, la T4 est désiodée en T3). Cette hormone thyroïdienne a une action biologique importante mais dont le mécanisme est encore mal connu.

Elle agit sur les mitochondries en stimulant la respiration. Elle agit également sur la croissance générale et sur la différenciation, elle est en particulier indispensable à la métamorphose des batraciens.

On a montré que T3 peut se combiner spécifiquement à une protéine de la chromatine du foie. Ceci rapproche cette hormone des hormones stéroïdes.

La différence réside dans le fait que c'est la T3 libre qui se fixe aux protéines de la chromatine, alors que les hormones stéroïdes se combinent à un récepteur cytoplasmique et c'est le complexe hormone-récepteur qui va dans la chromatine.

Les hormones thyroïdiennes ont des actions cellulaires et viscérales. On peut les classer schématiquement comme suit (fig. 16).

IX. 1 - Elles accélèrent le métabolisme général de l'organisme entraînant une augmentation de la consommation d'oxygène (oxydation) au niveau de toutes les cellules.

On observe une élévation de la lipolyse qui semble due à une activation de l'adénylcyclase membranaire.

Elles interviennent également à toutes les étapes du métabolisme des glucides, en relation avec les catécholamines, probablement par augmentation du nombre des récepteurs adrénérgiques, en relation avec l'insuline dont elles potentialisent l'effet mais dont elles augmentent la dégradation et en relation avec le glucagon par augmentation du nombre des récepteurs hépatiques.

Quant à la stimulation de la synthèse protidique, elle semble bien être un mode d'action privilégié des hormones thyroïdiennes. La perte de poids et le bilan azoté négatif de l'hyperthyroïdie déclarée semblent dus à un accroissement de la néoglucogenèse pour faire face à des dépenses énergétiques accrues.

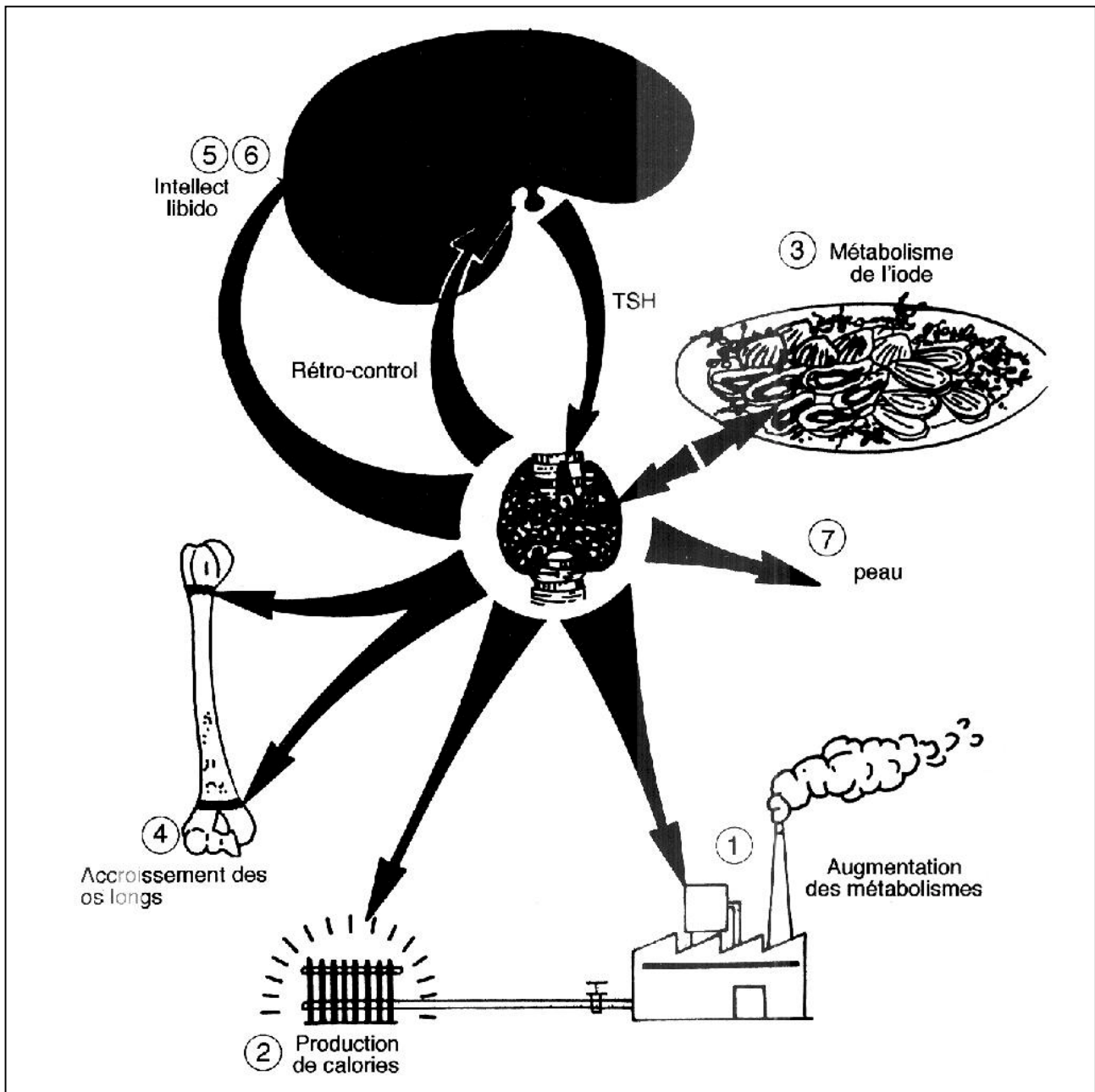


Figure 16 : Effets biologiques des hormones thyroïdiennes.

Cette action sur la synthèse ou le catabolisme protidique a permis de proposer certains acides aminés particuliers ou certaines enzymes comme marqueurs périphériques de l'effet des hormones thyroïdiennes.

Par exemple, les hormones thyroïdiennes augmentent les concentrations sériques de la globuline vectrice des stéroïdes sexuels (SHBG), du procollagène III, de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I qui influe sur l'activité rénine plasmatique, elle aussi influencée par l'état thyroïdien. L'élimination urinaire de 3 méthyl-histidine est également augmentée. La transcortinémie (CBP) est diminuée.

Les hormones thyroïdiennes entraînent une élévation du métabolisme de base et président donc à la régulation de ce métabolisme qu'elles peuvent faire varier, dans les limites pathologiques, de 1 à 4.

La mesure du métabolisme de base a constitué longtemps un moyen d'apprécier le fonctionnement thyroïdien.

Cette augmentation des métabolismes a certains effets secondaires importants à connaître. Au niveau du cœur, il y a augmentation du travail cardiaque pour satisfaire aux besoins accrus de l'organisme, avec élévation du débit et du rythme cardiaque (tachycardie). Au niveau du cerveau, il y a hyperexcitabilité et hypersensibilité avec exagération des réflexes, augmentation de la vigilance, tendance au tremblement des muscles (hyperexcitabilité neuro-musculaire). Au niveau du tube digestif, il y a accélération des processus de la digestion et du transit.

Les hormones thyroïdiennes augmentent les besoins en vitamines hydrosolubles et liposolubles ; par exemple, elles favorisent la transformation du carotène en vitamine A.

IX. 2 - Elles jouent un rôle dans la thermorégulation en zone froide. Cette action est la conséquence directe de leur première propriété. Étant hypermétabolisantes, elles sont, par définition, calorigènes.

IX. 3 - Elles président à la régulation du métabolisme de l'iode dans le corps. La thyroïde représente un véritable réservoir à iode renfermant à elle seule plus de 25 % de toute l'iode de l'organisme, du fait de sa très grande avidité pour ce composé. La carence d'apport alimentaire, qui est très rare, entraîne une hypertrophie compensatrice du corps thyroïde : le goitre carenciel endémique de certaines régions de montagnes (eau de source dépourvue d'iode, pas d'apport de produits alimentaires marins, utilisation alimentaire de viandes d'animaux eux-mêmes carencés en iode). Cette affinité de la thyroïde pour l'iode explique la possibilité de l'étude fonctionnelle de cette glande par un marqueur radioactif.

IX. 4 - Elles interviennent sur la croissance osseuse et surtout au niveau de l'accroissement en longueur des os longs par action au niveau des points d'ossification et des cartilages en conjugaison. Par contre, l'action sur l'ossification sous périostée (os plat, croissance en épaisseur des os longs) est peu marquée. Chez les invertébrés, les hormones thyroïdiennes interviennent dans la métamorphose (têtard, axolotl).

IX. 5 - Elles interviennent sur le développement et le dynamisme intellectuels, facilitant le développement des comportements instinctifs (innés) et l'obtention de comportements acquis, entretenant un fonctionnement cérébral correct du point de vue comportemental et idéatif.

IX. 6 - Elles interviennent sur le comportement sexuel et notamment sur la libido.

IX. 7 - Enfin, elles ont une action trophique au niveau de la peau.

L'action des hormones thyroïdiennes iodées au niveau des organes est mise en évidence dans le tableau clinique de l'hyperthyroïdie, en particulier : augmentation de la fréquence cardiaque, tremblements, retentissement musculaire à type d'asthénie, aménorrhée, sueurs et thermophobie, irritabilité, plus rarement accès maniaques, ostéoporose et hypercalcémie. Notons que les effets cardiaques sont, au moins en partie, liés à une potentialisation de l'action cardiaque des catécholamines du fait d'une augmentation du nombre des récepteurs bêta-adrénergiques.

I. HYPERTHYROÏDIES

I.1 - Définition

Hypersécrétion non freinable d'hormones thyroïdiennes par le corps thyroïde : le rétrocontrôle est inefficace.

II.2- Étiologies, physiopathologie

II.2.1.- Maladie de *BASEDOW* (*GRAVES' disease*)

- Cause la plus fréquente des hyperthyroïdies.
- Prévalence : 2 % de la population générale. Sexe ratio F/H = 10. Se rencontre surtout chez la femme jeune.
- Maladie *auto-immune*, parfois associée à d'autres maladies auto-immunes : ophtalmopathie surtout, mais aussi maladie de Biermer, diabète insulino-dépendant, vitiligo, syndrome de Gougerot-Sjögren, etc. (Gossage, 1985).
- Survient sur un terrain génétiquement prédisposé : associée parfois (mais non constamment) aux groupes HLA B8, DR3 .
- Due à un défaut de surveillance des lymphocytes T suppresseurs conduisant à la production par les lymphocytes B d'immunoglobulines stimulant la glande thyroïde (TSI : thyroid stimulating immunoglobulins). Ces anticorps se fixent sur le récepteur de la TSH et miment l'action de la TSH (Utiger, 1995).
- Rôle déclenchant possible du stress (peut-être par diminution de la fonction des lymphocytes T suppresseurs).
- Evolution spontanément cyclique, par poussées et rémissions.

I.2.2- *Nodules hype~sécrétants*

- Unique (adénome toxique : AT) ou multiples (goitres multinodulaires toxiques GMNT).
- Adénomes vésiculaires sécrétant une quantité excessive d'hormones thyroïdiennes : ils freinent la TSH et l'activité du parenchyme sain.
- Des mutations somatiques (au niveau du nodule) du récepteur de la TSH ou de la protéine G^s α couplée au récepteur, entraînant son activation constitutive (récepteur activé sans l'intervention de la TSH) ont été récemment mises en évidence dans des adénomes toxiques et seraient, dans la plupart des cas, la cause de cette affection.

- Les GMNT pourraient être dus à la réplication préférentielle de cellules thyroïdiennes plus actives que les autres et, de fait, l'évolution naturelle des goitres nodulaires se fait souvent vers la thyrotoxicose. Cette dernière peut aussi être déclenchée par un apport massif d'iode, surtout dans les régions de carence iodée.

- Les AT et GMNT surviennent surtout chez la femme, à un âge plus avancé que la maladie de Basedow.

1.2.3- Hyperthyroïdies iatrogènes

a) Induites par l'iode

L'amiodarone (Cordarone*) est le plus souvent en cause. D'autres médicaments iodés, ou produits de contraste, peuvent être à l'origine d'une hyperthyroïdie. Souvent ces produits ne font que révéler une thyropathie sous-jacente, l'apport important d'iode entraînant la toxification d'un ou plusieurs nodules. L'amiodarone pourrait également, sur une glande thyroïde saine, jouer un rôle toxique et entraîner des lésions semblables à celles des thyroïdites subaiguës.

b) Toxicoses « factices »

- Dues à la prise, souvent cachée, d'hormones thyroïdiennes pour maigrir.

1.2.4- Thyroïdites subaiguës

La lyse des cellules thyroïdiennes peut entraîner, au début de la maladie, une thyrotoxicose transitoire, habituellement suivie d'une phase d'hypothyroïdie avant la récupération qui se fait en environ 3 mois.

1.2.5- Hyperthyroïdies par mutations du récepteur de la TSH

Des mutations somatiques entraînant une activation spontanée du récepteur ont été décrites au cours des adénomes toxiques (cf), mais il existe aussi des mutations germinales responsables d'hyperthyroïdies diffuses familiales, ressemblant à la maladie de Basedow, avec goitre diffus, mais sans stigmata d'auto-immunité. Cette variété d'hyperthyroïdie est de connaissance très récente et sa prévalence n'est pas connue.

1.2.6- Formes hypophysaires

Par adénome thyrotrope, elles sont exceptionnelles. Ce sont les seules hyperthyroïdies s'accompagnant d'une concentration sérique de TSH élevée ou normale (mis à part les très rares cas d'insensibilité aux hormones thyroïdiennes par anomalie de leur récepteur).

Dans toutes les autres étiologies de l'hyperthyroïdie, la concentration sérique de TSH est basse.

I.3- Signes cliniques

Les signes cliniques associent :

- *Des signes d'hypermétabolisme : le syndrome de thyrotoxicose, communs à toutes les variétés d'hyperthyroïdies.*
- *Des signes particuliers selon les étiologies.*

I.1- Syndrome de thyrotoxicose

Il est la conséquence de l'excès d'hormones thyroïdiennes circulantes et associe divers troubles dont aucun n'est absolument constant.



I.3.1.1- Signes cardio-vasculaires

- Les plus fréquents.
- Les hormones thyroïdiennes entraînent une augmentation du débit cardiaque par augmentation de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique, une augmentation de la vitesse circulatoire, d'où :
 - Tachycardie, permanente, régulière, sinusale,
 - Éréthisme cardiaque, avec bruits claqués, souffle d'éjection systolique,
 - Hyperpulsatilité artérielle, parfois hypertension systolique.

I.3.1.2- Amaigrissement

Contrastant avec un appétit augmenté : polyphagie. (La compensation alimentaire est parfois si importante qu'elle aboutit dans quelques cas à une prise de poids.)

I.3.1. 3- Troubles vasomoteurs

- Thermophobie, sueurs, moiteur des mains
- Bouffées vasomotrices.

I.3.1.4- Troubles neuro psychiques

- Agitation permanente, activités désordonnées physique et psychique pouvant aller jusqu'aux troubles du comportement.
- Tremblement permanent prédominant aux extrémités.

I.3.1.5- Accélération du transit intestinal

Avec parfois diarrhée de type moteur, ou simple disparition d'une constipation antérieure.

I.3.1. 6- Polydipsie, parfois accompagnée d'une polyurie secondaire.

1.3.1.7- Faiblesse musculaire

Prédominant aux ceintures scapulaire et pelvienne (signe du tabouret). Fonte musculaire qui peut être invalidante.

1.3.1.8- Rétraction palpébrale

Strictement isolée, sans aucun autre signe d'ophtalmopathie, la rétraction palpébrale dite « adrénérique » fait classiquement partie du syndrome de thyrotoxicose.

1.3.2- Signes selon l'étiologie (Rieu, 1984)

1.3.2.1- Maladie de Basedow

- Le goitre

- Typiquement diffus, élastique, homogène, indolore, non compressif.
- De taille variable, il peut même être absent.
- Surtout vasculaire : l'auscultation permet d'entendre un souffle systolique ou systolodiastolique à distinguer d'un souffle cardiaque transmis. Lorsque le souffle est très intense, il peut se traduire par un frémissement à la palpation.

- L'ophtalmopathie basedowienne (ou « orbitopathie »)

- Inconstante, tout au moins cliniquement (20 % des cas de Basedow).
- Spécifique de la maladie de Basedow dans le cadre de l'hyperthyroïdie (elle peut aussi, rarement, accompagner une thyroïdite d'Hashimoto, une insuffisance thyroïdienne, voire être isolée).
- D'origine auto-immune, due à l'infiltration des muscles et de la graisse rétro-orbitaire par des complexes immuns (Bahn, 1993).
- Sans rapport avec le degré de thyrotoxicose ni avec son traitement, elle évolue pour son propre compte. Elle se manifeste, dans sa forme non compliquée, par ;
 - Une exophtalmie : protrusion bilatérale, plus ou moins symétrique du globe oculaire, axile, indolore, réductible, avec photophobie, larmoiement, hyperhémie conjonctivale, pigmentation de la paupière supérieure. Elle peut être mesurée cliniquement à l'aide de l'ophtalmomètre de Hertel afin de suivre l'évolution.
 - Une rétraction palpébrale : Elle est due à l'infiltration du releveur de la paupière supérieure. Elle s'accompagne d'une asynergie palpébrale (signe de De Graefe) lors du regard vers le bas, la paupière ne suit qu'avec retard le mouvement du globe oculaire et l'iris se trouve entièrement découvert.
 - Un œdème des paupières dont l'importance peut masquer celle de l'exophtalmie.

- La dermopathie (« myxœdème pré tibial »)

- Très rare en France.
- Due à l'infiltration du tissu sous-cutané par des complexes immuns et spécifique de la maladie de Basedow.
- Placard rouge, infiltré, surélevé, sensible, de la face antérieure de la jambe.

I.3.2.2- Nodules hypersécrétants

- Syndrome de thyrotoxicose pur, jamais d'ophtalmopathie (pour certains, possibilité de rétraction palpébrale « adrénérique »).
- Palpation d'un ou plusieurs nodules thyroïdiens.

I.3.2.3- Hyperthyroïdies iatrogènes

- Notion de prise de produit iodés ou d'hormones thyroïdiennes.
- Pas de goitre en cas de toxicose factice. Dans les hyperthyroïdies induites par l'iode, la présence d'un goitre doit faire rechercher une thyropathie sous-jacente.

I.3.2.4- Thyroïdites subaiguës

- Contexte inflammatoire et fébrile.
- Thyroïde augmentée de volume, souvent très douloureuse.

I.4- Examens complémentaires

I.4.1- Communs à toutes les étiologies

I.4.1.1- Retentissement de l'hyperthyroïdie

- Diminution de la concentration sérique du cholestérol (en tenant compte des valeurs antérieures).
- Leuconeutropénie.
- Hypercalcémie.
- Élévation des enzymes hépatiques.
- Tendance à l'hyperglycémie.
- Ostéoporose (à long terme).
- Raccourcissement du réflexogramme achilléen (examen désuet).
- L'augmentation de la SBP (Sex Binding Protein), produite par le foie sous l'action des hormones thyroïdiennes, est un bon marqueur de leur activité périphérique, utile dans certaines circonstances.

I.4.1.2- Confirmation de l'hyperthyroïdie

- Élévation de la concentration sérique de T3 et T4 libres (il existe des hyperthyroïdies purement à T3).
- Diminution de la concentration sérique du taux de TSH dans les étiologies habituelles.

I.4.2- Selon l'étiologie

I.4.2.1- Maladie de Basedow

- Présence fréquente d'anticorps antithyroglobuline et antimicrosomiaux.
- Surtout, présence d'anticorps antirécepteurs à la TSH : TSI ou TBII (Thyrotropin Binding Stimulating Immunoglobulin = anticorps se fixant sur le récepteur de la TSH et empêchant sa liaison à la TSH marquée).
- Echographie : goitre typiquement diffus et hypoéchogène.
- Scintigraphie : hyperfixation diffuse et homogène de l'iode radioactif.
- En cas d'exophtalmie :
 - Examen ophtalmologique vérifiant la pupille, la cornée.
 - Scanner rétro-orbitaire : élimine une autre cause, mesure le degré de protrusion, d'infiltration des muscles et de la graisse.

I.4.2.2- Nodules hypersécrétants

- Echographie : présence d'un ou plusieurs nodules.
- Scintigraphie (indispensable au diagnostic) : fixation exclusive de l'isotope au niveau du nodule avec extinction du parenchyme sain en cas d'adénome toxique (l'échographie permettant de s'assurer de l'existence de ce parenchyme) ; aspect en damier, avec alternance de plages chaudes et froides en cas de goitre multi-hétéronodulaire toxique.

L 4.2.3- Hyperthyroïdies iatrogènes

- Induites par l'iode :
 - Iodurie des 24 heures élevée.
 - Malgré l'existence de la saturation iodée gênant la fixation, la scintigraphie est utile : absence complète de fixation radioactive quand l'hyperthyroïdie relève d'un mécanisme toxique, persistance d'une fixation localisée ou non quand il s'agit d'une hyperthyroïdie induite par l'iode sur pathologie thyroïdienne sous-jacente. Dans ce cas, la recherche d'anticorps antithyroïdiens est également utile.
- Factices :
 - Absence complète de fixation de l'iode radioactif à la scintigraphie.
 - Concentration sérique de la thyroglobuline effondrée (la thyroïde est au repos).

I.4.2.4- Thyroïdites subaiguës

- VS accélérée.
- Echographie : glande hypoéchogène.
- Hypofixation de l'isotope à la scintigraphie.

I.4.2.5- Hyperthyroïdies d'origine hypophysaire

- Concentration sérique normale ou élevée de TSH contrastant avec l'élévation de la concentration sérique des hormones thyroïdiennes, incitant à :
- La recherche d'un adénome hypophysaire (scanner ou mieux IRM).

I.5- Complications

1.5.1- Cardiothyréoses

Les complications cardiaques de l'hyperthyroïdie (Putelat, 1985) touchent préférentiellement les sujets âgés et/ou au cœur antérieurement lésé, mais peuvent parfois exister sur cœur sain. Elles peuvent être révélatrices de la maladie, sans rapport avec le degré de la thyrotoxicose, surtout chez les personnes âgées : un trouble du rythme cardiaque, une insuffisance cardiaque inexpliqués imposent un bilan thyroïdien systématique. Elles se manifestent par :

- Des troubles du rythme supraventriculaire : fibrillation auriculaire, plus rarement flutter.
- Une insuffisance cardiaque, habituellement associée à des troubles du rythme. Elle s'accompagne typiquement du syndrome hyperkinétique (insuffisance cardiaque à débit élevé), est volontiers globale d'emblée et résiste aux traitements habituels.
- Une insuffisance coronaire, chez les patients atteints de coronaropathie sous-jacente qui ne peuvent supporter l'augmentation de la consommation myocardique en oxygène créée par la thyrotoxicose.

1.5.2- Exophtalmie maligne

Spécifique de la maladie de Basedow, elle est heureusement rare, ne touchant qu'environ 2 % des patients atteints d'exophtalmie. Elle se manifeste par :

- Une exophtalmie extrême, avec protrusion supérieure à 25 mm, pouvant aller jusqu'à la subluxation de l'œil, *irréductible* à la pression, douloureuse. *L'inocclusion palpébrale* a pour conséquence *kératites et ulcérations cornéennes* pouvant aller jusqu'à la fonte purulente de l'œil.
- Un chémosis (inflammation de la conjonctive), un œdème palpébral dur et douloureux.
- Des paralysies oculomotrices par atteinte des muscles de l'œil, entraînant une diplopie. Au maximum, ophtalmoplégie complète.
- Au pire, diminution de l'acuité visuelle, voire cécité par atteinte du nerf optique.

Dans ces formes graves, un bilan ophtalmologique complet et un scanner rétro-orbitaire sont indispensables et le traitement spécifique doit être rapide.

1.5.3- La crise aiguë thyrotoxique

Devenue rare, elle se rencontrait surtout en post-opératoire, chez des basedowiens insuffisamment préparés à l'intervention. Il s'agit d'une urgence et le tableau est dramatique, associant :

- *Des signes majeurs d'hypermétabolisme* : amaigrissement très rapide, fièvre, sueurs profuses, déshydratation, diarrhée sévère, quadriparésie.

- *Des troubles cardio-vasculaires* : troubles du rythme, insuffisance cardiaque.

- *Des troubles neuro psychiques* : délire, agitation extrême, voire coma.

En l'absence de traitement urgent et même parfois malgré celui-ci, l'évolution peut être mortelle.

I.6- Formes cliniques

I.6.1 - Chez l'homme

L'hyperthyroïdie est plus rare que chez la femme. Elle est classiquement plus grave, peut être en raison d'un diagnostic plus tardif. A noter l'existence, fréquente, d'une *gynécomastie* (l'augmentation de la SBP entraîne une diminution de la fraction libre de la testostérone).

I.6.2- Chez le sujet âgé

L'hyperthyroïdie est souvent peu bruyante se traduisant surtout par une *altération de l'état général* avec fonte musculaire et amaigrissement massif.

Elle se révèle souvent par des *troubles cardiaques* devant lesquels il faut savoir évoquer une thyrotoxicose.

Elle est due surtout à un adénome toxique ou à un goitre multinodulaire toxique.

I.6.3- Chez la femme enceinte

L'hyperthyroïdie est possible, puisqu'elle n'est pas cause d'infertilité, surtout lorsqu'elle est traitée. Le diagnostic peut être difficile car les symptômes de thyrotoxicose ressemblent aux signes sympathiques de grossesse, d'autant plus qu'un petit goitre est fréquent au cours de la gestation. Le passage transplacentaire d'anticorps est possible avec risque de thyrotoxicose basedowienne néonatale transitoire, mais les difficultés viennent surtout du traitement de l'hyperthyroïdie maternelle : les anti-thyroïdiens de synthèse passent la barrière placentaire et pourraient occasionner un goitre et/ou une hypothyroïdie chez le fœtus (cf. traitement).

I.7- Traitement

I.7.1- Maladie de Basedow

I.7.1.1- Moyens

1. Médicaments

a) Antithyroïdiens de synthèse (ATS)

- Dérivés des thionamides :

- Carbimazole (Néomercazole* : cp à 5 mg et à 20 mg).

- Propylthiouracile (PTU = Propylthiouracile* : cp à 50 mg ; disponible seulement dans les pharmacies hospitalières).

- Benzylthiouracile (Basdène* : cp à 25 mg).

- Mode d'action :

-Tous agissent par inhibition enzymatique (inhibition de la peroxydase) et bloquent l'organification de l'iode. Ils n'empêchent pas la sécrétion des hormones thyroïdiennes déjà synthétisées et un délai de 10 à 15 jours est nécessaire à leur action.

-En outre, le propylthiouracile inhibe la monodéiodase et la transformation périphérique de T4 en T3.

-Enfin, on a suggéré qu'à fortes doses, les ATS ont une action immuno-suppressive en modifiant la présentation de l'antigène par les thyrocytes (très contesté actuellement) .

- Posologies habituelles :

-Doses d'attaque : 40 à 60 mg/j de Néomercazole ou 400 à 600 mg/j de PTU (10 fois moins actif) maintenus pendant 1 mois, puis doses dégressives, ou maintien de fortes doses avec adjonction secondaire de T4, pour éviter une hypothyroïdie iatrogène et l'augmentation du volume du goitre.

- Effets secondaires :

-Allergies cutanées. Risque d'allergie croisée pour les différents ATS.

-Élévation des enzymes hépatiques.

-Neutropénie.

-Et surtout risque d'agranulocytose, brutale (d'origine immuno-allergique), rare, réversible, mais grave en l'absence de diagnostic : la surveillance de la formule sanguine est nécessaire durant les deux premiers mois de traitement, et surtout *le conseil d'arrêter le traitement, de faire une NFS et de consulter en cas de fièvre inexpliquée.*

b) L'iode

- Sous forme de LUGOL Fort (solution iodo-iodurée à 5 %) : 60 à 90 gouttes/j en 3 prises.

- Bloque la synthèse des hormones thyroïdiennes par saturation. Agit rapidement mais échappement au bout de quelques semaines (Effet Wolf-Chaikoff).

- *N'est plus utilisé* sauf parfois en préparation à la thyroïdectomie (raffermit et diminue la vascularisation des goîtres).

c) Les bêtabloquants

- Traitement adjuvant très utile, en respectant les contre-indications habituelles, y compris l'insuffisance cardiaque (cf. plus loin).

- Sous forme de propranolol (Avlocardyl*) : bêtabloquant non cardiosélectif qui a de plus l'intérêt de bloquer la monodéiodase et la transformation périphérique de T4 en T3 : 60 à 120 mg/j .

- Agissent sur la composante sympathique de la thyrotoxicose (les hormones thyroïdiennes augmentent la synthèse des récepteurs aux catécholamines).

- Agissent rapidement et permettent d'attendre l'action des ATS.

d) Sédatifs

Le repos au calme : arrêt de travail. Les neuro-sédatifs sont utiles dans tous les cas.

Enfin, chez une femme jeune, s'assurer qu'il existe une contraception efficace durant la période de traitement.

2) Chirurgie

Thyroïdectomie sub-totale bilatérale, après préparation médicale ayant permis d'obtenir l'euthyroïdie : ATS pendant 2 à 3 mois et propranolol une quinzaine de jours avant l'intervention. Le risque de lésions des parathyroïdes ou des récurrents est minime, mais n'est pas nul.

3) Iode radioactif (Iode 131) (IRA, ou Radioiode)

A pour but de détruire la thyroïde par irradiation interne. Traitement simple, sans danger (les risques de cancérisation secondaire et génétique sont nuls) mais entraînant une *hypothyroïdie secondaire* dans plus de 50 % des cas en quelques années. Le délai d'action est de l'ordre d'un mois. Traitement évidemment contre-indiqué chez la femme enceinte et impossible en cas de saturation iodée. Chez la femme en période d'activité génitale, une contraception efficace est nécessaire pendant 6 mois après l'irradiation.

1.7.1.2- Conduite du traitement

Aucun traitement de la maladie de Basedow n'est parfait : après ATS, la rechute survient dans 40 à 60 % des cas. La thyroïdectomie obtient environ 70 % de rémission, mais il y a un risque d'hypothyroïdie définitive ou de récurrence en proportions variables selon les équipes. L'iode radioactif entraîne très souvent une hypothyroïdie au bout de quelques années.

Aussi l'attitude thérapeutique varie-t-elle selon les patients et les habitudes de chacun.

En France, l'attitude habituelle est le plus souvent la suivante, dans les formes non compliquées :

- Traitement médical pendant 1 à 2 ans. Dosage sérique des hormones thyroïdiennes chaque mois au début, puis tous les 3 mois (la TSH peut rester longtemps basse).
- Si une rechute survient : proposition de traitement radical : soit chirurgie en cas de gros goitre, soit surtout IRA, avant tout indiqué chez les patients âgés ou ayant récidivé après thyroïdectomie.
- La chirurgie peut être indiquée d'emblée (après préparation médicale de 2 à 3 mois) en cas de nodule froid associé (risque plus important de cancer que sur thyroïde saine).

Aux USA, pour des raisons économiques, l'IRA est souvent utilisé en première intention, quel que soit l'âge.

Dans tous les cas, la surveillance des patients doit être prolongée (dosages de TSH) : des récurrences ou une hypothyroïdie peuvent survenir des années après l'épisode initial.

1.7.2- Nodules toxiques

Les traitements possibles sont la *chirurgie* (exérèse du nodule ou thyroïdectomie subtotale en cas de GMNT), après préparation médicale courte (il n'y a pas là risque de crise toxique), ou l'IRA, souvent préféré chez les patients âgés. Le traitement médical n'a qu'un effet suspensif.

1.7.3- Thyroïdites

Le traitement de la maladie est le traitement anti-inflammatoire (AINS ou corticoïdes 1/2 mg/kg puis doses dégressives sur 3 mois). Le bref épisode de thyrotoxicose est traité par bêtabloquants.

1.7.4- Hyperthyroïdies induites par l'iode

En attendant l'élimination spontanée de l'iode (ce qui peut demander des mois lorsqu'il s'agit d'amiodarone), le traitement de l'hyperthyroïdie est difficile car la saturation iodée entrave l'action des ATS. En pratique, on utilise :

- Les bêtabloquants, sauf contre-indication, et les sédatifs.
- Les ATS lorsqu'il existe des arguments pour une thyropathie sous-jacente (persistance d'une fixation en scintigraphie).
- Les corticoïdes sont parfois indiqués lorsqu'il s'agit d'une thyroïdite induite par l'iode (scintigraphie blanche).

CAS PARTICULIERS

1.7.5- Cardiothyroïses

- En cas de troubles du rythme cardiaque sans insuffisance cardiaque, les bêtabloquants sont le traitement symptomatique de choix. Contrairement à une notion classique, le risque thromboembolique existe et les *anticoagulants sont obligatoires*. Il est inutile d'espérer une régularisation définitive du rythme cardiaque en l'absence de guérison de l'hyperthyroïdie.
- En cas d'insuffisance coronaire, les bêtabloquants sont également indiqués.
- En cas d'insuffisance cardiaque, les tonicardiaques, vasodilatateurs et diurétiques sont utiles mais généralement insuffisamment efficaces à eux seuls. Là aussi, les anticoagulants sont indiqués. Bien que ces insuffisances cardiaques soient classiquement à débit élevé, la plus grande prudence doit être de mise dans l'emploi des bêtabloquants qui risquent en fait d'aggraver la déchéance myocardique.

Dans tous les cas, le traitement spécifique de l'hyperthyroïdie est indispensable. Du fait de la gravité de la complication qui réclame un traitement radical et du fait du terrain, on préfère dans la plupart des cas proposer un traitement par iode radioactif après préparation et en attendant sa pleine action sous couvert d'ATS.

1.7.6- Exophtalmie maligne

Le traitement antithyroïdien n'a aucun effet sur l'ophtalmopathie qui n'est pas due à la thyrotoxicose.

L'exophtalmie simple ne nécessite que de petits moyens : collyres antiseptiques et protecteurs, port de verres teintés, conseil de dormir la tête surélevée. Les traitements agressifs, justifiés dans les formes graves, ne doivent jamais être employés dans un but esthétique.

Dans les formes malignes, on dispose des moyens suivants (aucun n'est constamment efficace) :

- Corticothérapie à fortes doses (1 à 2 mg/kg/j), puis doses dégressives. Il semble que des injections en embol de fortes doses de corticoïdes puissent permettre de réduire plus rapidement la posologie orale d'entretien.
- Radiothérapie rétro-orbitaire, isolée ou associée à la corticothérapie.
- Chirurgie dans les cas extrêmes : suture partielle des paupières afin de préserver la cornée (tarsorrhaphie), chirurgie de décompression orbitaire.
- D'autres moyens ont été proposés (immunosuppresseurs, échanges plasmatiques), mais leurs résultats sont très aléatoires.

Enfin il est classiquement recommandé de ne pas employer de traitement radical de l'hyperthyroïdie : des observations cliniques font en effet état d'aggravation de l'exophtalmie lors de la réduction trop rapide de la thyrotoxicose, surtout lors du traitement par IRA qui libère une grande quantité d'antigènes.

1.7. 7- Crise aiguë thyrotoxique

C'est un traitement d'urgence, mené en unité de soins intensifs :

- Mesures générales de réanimation : refroidissement, réhydratation par voie veineuse, sédatifs ou neuroleptiques en cas d'agitation, ventilation assistée si nécessaire, antibiotiques en cas de surinfection.
- ATS (60 à 120 mg/24 heures de Néomercazole) et LUGOL (90 gouttes/24 heures) par sonde gastrique.
- Propranolol par voie veineuse.
- Corticoïdes par voie veineuse, qui eux aussi diminuent la conversion périphérique de T4 en T3.

Rappelons que le meilleur traitement est préventif : préparation correcte à la thyroïdectomie.

1.7.8- Femme enceinte

Le traitement par ATS à fortes doses est potentiellement dangereux pour le fœtus car ces produits passent la barrière placentaire (et dans le lait) : risque de goitre et/ou d'hypothyroïdie fœtale.

- Dans les formes mineures, on se contente de moyens adjuvants (repos) en attendant une rémission spontanée qui se produit souvent au 2^e trimestre de la grossesse.
- Dans les formes plus importantes on peut employer les ATS à doses faibles, de manière à maintenir la femme à la limite de l'hyperthyroïdie. Le PTU est classiquement préféré au carbimazole mais en réalité son passage transplacentaire est aussi important. L'emploi du Propranolol est possible.
- Dans les formes graves la thyroïdectomie est possible au 2^e trimestre, après préparation médicale. Il est en fait exceptionnel qu'elle soit indiquée.
- Il est illusoire et dangereux (risque de surdosage en ATS) de vouloir préserver le fœtus en prescrivant des hormones thyroïdiennes qui passent très peu la barrière placentaire.
- Après l'accouchement il faut surveiller attentivement :

- La mère : risque de rebond de l'hyperthyroïdie en post-partum.
- L'enfant afin de dépister une thyrotoxicose néo-natale par passage transplacentaire d'anticorps ou une hypothyroïdie iatrogène.
- Les antithyroïdiens de synthèse passent dans le lait, mais à faible dose, l'allaitement est possible.

■ II. HYPOTHYROÏDIÉS

Les hypothyroïdies sont des affections fréquentes dont la prévalence est de l'ordre de 1 % dans la population occidentale, avec un sex ratio F/H = 10. Elles sont encore plus fréquentes dans les zones de grande carence iodée et d'endémie goitreuse où elles constituent un véritable problème de santé publique, entraînant notamment des dégâts irréversibles chez l'enfant.

De symptomatologie peu bruyante, les hypothyroïdies sont souvent reconnues tardivement bien que leur diagnostic biologique soit simple.

Selon le niveau de l'atteinte, on distingue :

- Les hypothyroïdies dues à une anomalie de fonctionnement de la glande thyroïde : *insuffisance thyroïdienne* qui sera prise pour type de description.
- Les hypothyroïdies dues à un défaut de stimulation de la glande thyroïde par l'hypothalamo-hypophyse : *insuffisance thyrotrope* qui s'intègre généralement dans un tableau plus global d'insuffisance hypophysaire.

II.1- Étiologies, physiopathologie

II.1.1- Origine auto-immune

- La plus fréquente dans les pays occidentaux.
- Les insuffisances thyroïdiennes auto-immunes ont un caractère familial et s'associent volontiers à d'autres maladies auto-immunes chez le patient ou d'autres membres de la famille, dans le cadres des *polyendocrinopathies auto-immunes* : maladie de Biermer, vitiligo, diabète insulino-dépendant, ménopause précoce, etc. L'association à une insuffisance surrénale auto-immune constitue le syndrome de Schmidt.
- L'hypothyroïdie est due à :

II.1.1.1- Des anticorps anti thyroperoxydase (TPO) :

-1. *Thyroïdite de Hashimoto*, accompagnée de goitre avec infiltration lymphoplasmocytaire de la glande. Touche surtout la femme d'âge moyen, s'accompagne de titres très élevés d'anticorps anti-TPO, plus accessoirement d'anticorps anti-thyroglobuline. La thyroïdite de Hashimoto peut être associée ou succéder à une maladie de Basedow, ce qui explique l'évolution spontanée de certaines hyperthyroïdies basedowiennes vers l'insuffisance thyroïdienne.

- 2. *Myxœdème « idiopathique »* . S'accompagne d'une atrophie de la glande thyroïde, touche surtout la femme âgée. Les anticorps anti-TPO sont présents à un titre moins élevé que dans la thyroïdite de Hashimoto.
- 3. *Thyroïdite du post partum*, avec hypothyroïdie précédée ou non d'une phase transitoire d'hyperthyroïdie. Elle est souvent peu symptomatique mais serait fréquente (prévalence : 5 à 10 %). Elle est généralement spontanément régressive.
- 4. *Origine iatrogène* : des cytokines (interférons α et γ) déclenchent parfois une réaction auto-immune thyroïdienne avec le plus souvent hypothyroïdie (mais aussi parfois maladie de Basedow).

II.1.1.2- Des anticorps bloquant le récepteur de la TSH :

Certains de ces anticorps peuvent stimuler et entraîner une maladie de Basedow, alors que d'autres bloquent la thyroïde, ce qui aboutit à des hypothyroïdies, plus rares.

II.1.2- Carence iodée

- Cause la plus fréquente dans les zones de grande carence iodée et d'endémie goitreuse (Afrique centrale, Népal).
- Responsable d'insuffisance thyroïdienne grave existant dès la vie intra-utérine quand la mère est également carencée, avec goitre volumineux, crétinisme, troubles neurologiques irréversibles.

II.1.3- Causes iatrogènes

II.1.3.1- Médicamenteuses

- *Iode*. L'apport massif d'iode peut bloquer l'organification de l'iode et entraîner une hypothyroïdie si l'échappement normal à cet effet ne se produit pas (effet Wolf Chaikoff). De nombreux médicaments et produits de contraste iodés peuvent être en cause, surtout l'amiodarone (Cordarone*). Ces hypothyroïdies induites par l'iode révèlent le plus souvent une thyropathie auto-immune sous jacente.
- *Lithium*. A une action antithyroïdienne qui peut se manifester après des années de traitement. Comme l'iode, peut révéler une thyropathie auto-immune.
- *Antithyroïdiens de synthèse* : cause évidente.

II.1.3.2- Chirurgie

- *Thyroïdectomie totale* pour cancer.
- *Thyroïdectomie subtotale* pour maladie de Basedow :l'insuffisance thyroïdienne peut survenir des années après la chirurgie. Elle est en fait souvent due au développement d'une thyropathie auto-immune sur le moignon restant.

II.1.3.3- Radiothérapie cervicale externe

Fréquente après irradiation pour Maladie de Hodgkin, cancer ORL. Due à une destruction de la glande ou à l'induction d'une thyropathie auto-immune par l'irradiation.

II.1.3.4- Radiothérapie métabolique par I 131

Risque attendu d'une IRAthérapie pour maladie de Basedow (environ 50 % à 10 ans). Rare après irradiation pour adénome toxique.

II.1.4- Thyroïdite subaiguë de DE QUERVAIN

Après une phase transitoire d'hyperthyroïdie par lyse cellulaire, la thyroïdite entraîne une hypothyroïdie souvent peu symptomatique et également transitoire avant la restitution ad integrum.

II.1.5- Causes plus rares

II.1.5.2- Maladies infiltratives de la thyroïde

Lymphomes, sarcoïdose, tuberculose, thyroïdite de Riedel (thyroïdite fibreuse de cause inconnue).

II.1.5.2- Troubles congénitaux :

- Agénésie thyroïdienne.
- Anomalie de migration de la thyroïde (reste en position linguale).
- Troubles de l'hormonosynthèse par défauts enzymatiques.

Sont exceptionnellement reconnus à l'âge adulte.

II.1.5.3- Mutation du récepteur de la TSH

Responsable non plus d'une activation constitutive du récepteur comme dans certaines hyperthyroïdies, mais de son blocage.

Vient d'être décrite : mutation germinale entraînant une hypothyroïdie néonatale.

II.1.5.4- Mutations du récepteur aux hormones thyroïdiennes : syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes

Peuvent être responsables d'une hypothyroïdie (avec des concentrations sériques élevées de TSH et T4I), mais sont le plus souvent asymptomatiques et découvertes lors d'une enquête familiale, voire responsables d'une hyperthyroïdie quand la résistance hypophysaire est plus importante que celle des tissus périphériques. Rares.

II.1.6- Insuffisance thyroïdienne

- S'intègre généralement dans le cadre d'une insuffisance ante hypophysaire globale.
- Les signes d'hypothyroïdie sont le plus souvent discrets.
- Les étiologies sont celles des insuffisances hypophysaires et hypothalamiques.

II.2- Signes cliniques

Ils associent :

- des troubles cutanéophanériens avec infiltration cutanéomuqueuse.
- des signes d'hypométabolisme.

La forme prise pour type de description est celle de l'insuffisance thyroïdienne évoluée, mais, en pratique, les signes cliniques sont souvent beaucoup plus frustes.

II.2.1- Troubles cutanéophanériens et infiltration cutanéomuqueuse

C'est le « myxœdème », qui donne parfois son nom à la maladie.

II.2.1.1- Infiltration cutanée et sous cutanée

- Visage arrondi, en pleine lune, avec paupières gonflées, lèvres épaisses, faux œdème élastique comblant les creux sus-claviculaires et axillaires.
- Mains, pieds, doigts boudinés.
- Masses musculaires tendues, sensibles, lentes à se décontracter, parfois pseudohypertrophie musculaire mais il existe une diminution de la force prédominant aux racines. Il existe souvent des myalgies, des crampes.
- Paresthésies des doigts dues à l'infiltration du canal carpien.
- Prise de poids modérée due à l'infiltration.

II.2.1.2- Infiltration muqueuse

- Hypoacousie.
- Macroglossie, infiltration laryngée et des cordes vocales, avec voix rauque, plus grave, dysarthrie, troubles qui, joints au ralentissement, donnent à la patiente une voix particulière.
- Ronflements.

II.2.1.3- Troubles cutanéophanériens

- Peau sèche, écailleuse, teint cireux avec érythrocyanose des lèvres et des pommettes.
- Cheveux secs, clairsemés, sourcils raréfiés (signe de la « queue du sourcil », très inconstant), aisselles sèches et dépilées, pilosité pubienne peu fournie.

II.2.2- Signes d'hypométabolisme

II.2.2.1- Ralentissement global

- Physique : lenteur, limitation des activités, asthénie.
- Psychique : syndrome dépressif, entrecoupé parfois de crises d'agressivité.
- Intellectuelle : désintérêt.

II.2.2.2- Diminution de la température centrale, frilosité, perte de la sudation..

II.2.2.3- Troubles cardio-vasculaires

- Bradycardie, assourdissement des bruits du cœur.
- Tendance à l'hypotension artérielle.
- La diminution du débit cardiaque et de la consommation en O₂ du myocarde peuvent masquer une insuffisance coronaire qui ne deviendra symptomatique que lors de la mise en route du traitement substitutif.

II.2.2.4- Constipation

II.2.2.5- Troubles neuromusculaires

- Outre l'infiltration, la diminution de la force, la pseudo-hypertrophie.
- Ralentissement des réflexes, bien visible lors de la percussion des achilléens (lenteur à la décontraction).
- Des neuropathies périphériques ont été décrites.

II.2.2.6-Aménorrhée parfois chez la femme en période d'activité génitale.

II.2.3- La glande thyroïde

est modifiée de façon variable selon l'étiologie :

- Goitre très ferme, ligneux, souvent pseudo-nodulaire dans la thyroïdite de Hashimoto.
- Atrophie thyroïdienne (non palpable) dans le « myxœdème idiopathique ».

II.3- Examens complémentaires

II.3.1- Conséquences de l'infiltration et de l'hypométabolisme

- ECG : bradycardie, microvoltage, aplatissement ou inversion des ondes T dans toutes les dérivations. Des troubles de repolarisation localisés doivent faire suspecter une coronaropathie sous-jacente.
- Radiographie de thorax et échographie cardiaque : cardiomégalie par infiltration du péricarde (péricardites myxœdémateuses, bien tolérées) et/ou du myocarde.
- Anémie souvent macrocytaire (rechercher une maladie de Biermer associée).
- Hypercholestérolémie, parfois hypertriglycéridémie et un dosage de TSH doit être systématique devant toute hypercholestérolémie.
- Hyponatrémie de *dilution*, qui peut être très profonde.
- Augmentation de la concentration sérique des enzymes musculaires.

III.3.2- Confirmation du diagnostic

- Concentration sérique de TSH augmentée : c'est le meilleur examen de dépistage.
- Concentration sérique de T41 diminuée de manière plus ou moins importante selon le degré de l'hypothyroïdie.

- Le dosage de la concentration sérique de la T31 n'a pas d'intérêt, ni pour le diagnostic, ni pour la surveillance du traitement.

III.3.3- Enquête étiologique

- Recherche d'anticorps anti-TPO, antithyroglobuline, TBII. Si positif, recherche de maladie auto-immune associée : anticorps anti-estomac, antisurrénaux.
- Echographie thyroïdienne :
 - petite thyroïde atrophique du myxœdème idiopathique,
 - grosse thyroïde homogène et très hypoéchogène dans la thyroïdite de Hashimoto.
- Scintigraphie thyroïdienne, non systématiquement demandée :
 - Montre un aspect caractéristique « en damier » en cas de thyroïdite de Hashimoto, l'infiltration lymphocytaire de la glande étant souvent irrégulière.
 - Montre une hyperfixation dans les hypothyroïdies induites par l'iode ou par trouble congénitaux de l'hormonosynthèse (l'organification de l'iode est bloquée, mais non sa captation).
 - Surtout utile pour rechercher une thyroïde ectopique dans les hypothyroïdies congénitales.
- Dosage de l'iodurie des 24 h à la recherche d'une surcharge iodée.

II.4- Complications

II.4.1- Complications cardio-vasculaires

- Troubles de conduction par infiltration des voies de conduction : blocs de branche, blocs auriculoventriculaires, rares et régressifs sous traitement substitutif.
- Insuffisance coronaire surtout :
 - plus fréquente chez l'hypothyroïdien que chez les témoins appariés (rôle de l'hypercholestérolémie, de l'anoxie tissulaire) ;
 - souvent asymptomatique en raison de la diminution du débit cardiaque et de la consommation en O₂ du myocarde ;
 - *risque de se démasquer sous traitement substitutif (cf).*
- Péricardite et myocardite myxœdémateuses, généralement bien tolérées.

II. 4.2- Coma myxœdémateux

- Rare et grave, mortel une fois sur deux.
- Complique surtout le myxœdème non diagnostiqué de la femme âgée.
- Déclenché par le froid, les infections bronchopulmonaires, la prise de sédatifs et de tranquillisants.
- Se manifeste par :
 - troubles de conscience plus ou moins profonds ;
 - hypothermie centrale sévère ;

- bradycardie, hypotension artérielle ;
- troubles de ventilation avec risque d'obstruction des voies aériennes supérieures ;
- dilution sévère avec hyponatrémie majeure, parfois hypoglycémie.

II.4.3- Apnées du sommeil

- Fréquentes chez l'hypothyroïdien : le dosage de la TSH sérique doit être demandé chez un patient consultant pour ce trouble.
- Se manifestent par ronflements, éveils en sursaut, somnolence et asthénie diurne, comportent un risque de mort subite.
- Disparaissent souvent sous traitement substitutif.

II.5- Formes cliniques

II.5.1- Formes de l'enfant

II. 5.1.1- Etiologies

a) Anomalies de la morphogenèse thyroïdienne

- Athyréoses.
- Ectopies thyroïdiennes (linguale surtout).

b) Troubles congénitaux de l'hormonosynthèse

- Défaut de captation (anomalies de la pompe à iode) ou d'organification de l'iode par anomalie enzymatique.
- S'accompagnent de goitre (+ surdmutité neurogène dans le syndrome de PENDRED).

c) Carence en iode dans les zones d'endémie

- S'accompagne de goitre volumineux.
- Deux formes :
 - neurologique (retard mental, surdmutité, hémiplésies irréversibles) quand la carence hormonale in utero a été très précoce par carence iodée maternelle majeure ;
 - crétinisme hypothyroïdien, avec atteinte cérébrale plus tardive dans la vie in utero et la petite enfance.

II. 5.1.2- Diagnostic

- Dans les pays occidentaux, l'hypothyroïdie est dépistée systématiquement par dosage à la naissance de la TSH dans une goutte de sang recueillie sur papier filtre.
- En 1988, l'incidence des hypothyroïdies dépistées était de 1/3 410.
- En l'absence de traitement urgent, le tableau clinique est catastrophique :
 - outre les signes d'hypothyroïdie,
 - retard statural avec nanisme dysharmonieux, aux membres très courts, dysgénésie épiphysaire, retard de l'âge osseux,
 - débilité sévère, irréversible même si le traitement est mis en route.

II.5.2- Insuffisance thyroïdienne

- Généralement modérée et peu bruyante, sans infiltration cutanéomuqueuse, s'intègre dans le tableau de l'insuffisance antéhypophysaire. C'est elle qui est responsable de l'hyponatémie.
- La concentration sérique de T4 diminuée contraste avec une concentration sérique de TSH basse ou simplement non augmentée : la constatation d'une concentration sérique T4 basse et d'une concentration sérique de TSH normale doit faire rechercher une origine hypothalamo-hypophysaire à l'hypothyroïdie.
- Toutes les causes d'insuffisance hypophysaire ou hypothalamique peuvent en être responsables.

II.6- Diagnostic différentiel

Se pose parfois avec le **syndrome de basse T3**, fréquent : il ne s'agit pas d'une insuffisance thyroïdienne mais d'un mécanisme adaptatif d'épargne énergétique chez les personnes atteintes de maladie sévère aiguë ou chronique, ou les personnes âgées. La concentration sérique de T3 est diminuée du fait d'une diminution de l'action de la monodéiodase (sous l'effet, en partie, de l'hypercortisolisme adaptatif dans les situations de stress), mais les concentrations sériques de T4 et la TSH sont normales.

Le **syndrome de basse T3 + basse T4** se rencontre dans les situations encore plus sévères, par inhibition réactionnelle de la sécrétion thyroïdienne. Le problème d'une insuffisance thyroïdienne organique peut alors se poser, mais le contexte permet de rétablir le diagnostic.

II.7- Traitement

II.7.1- Moyens

II.7.1.1- L Thyroxine (LT4)

- La LT4 doit être préférée à la LT3 dont la demi-vie est plus courte : nécessité de plusieurs prises quotidiennes, pics plasmatiques brutaux indésirables.
- La demi-vie de la T4 est de l'ordre de 8 jours et une seule prise quotidienne est suffisante.
- Les doses sont fonction du degré de l'hypothyroïdie, du but thérapeutique recherché et du poids du patient (elles vont en général de 75 à 200 µg/j).
- On utilise :
 - Levothyrox* (comprimés à 25, 50, 75, 100, 150 µg) ;
 - L Thyroxine* (comprimés à 100 µg gouttes, : 1 goutte = 5 µg, ampoules injectables à 200 µg).

II. 7.1.2- L Tri-iodothyronine (LT3)

- La LT3 (Cynomel*, cp à 25 µg), n'a qu'une seule indication : remplacement temporaire de la T4 arrêtée 1 mois avant scintigraphie du corps entier à l'I131 (cancers thyroïdiens après thyroïdectomie totale) . Sa demi-vie courte permet de ne l'arrêter que 15 jours avant l'examen.

- Il existe aussi une préparation contenant LT3 + LT4 (Euthyral*) : sans intérêt puisque la T3 endogène provient de la conversion périphérique de la T4.

II.7.2- Indications et modalités du traitement

II.7.2.1- Sujet jeune indemne d'insuffisance coronaire

La posologie peut être forte d'emblée : 50 à 100 µg de LT4, puis augmentation par paliers de 25 µg tous les mois jusqu'à obtention d'une concentration sérique de TSH normale.

II.7.2.2- Sujet âgé et/ou atteint d'insuffisance coronaire

- Posologie initiale *faible* +++ : 12,5 ou 25 µg de T4. Hospitalisation pour surveillance quotidienne, clinique et ECG, chez les sujets les plus fragiles.

- Association éventuelle à des bêtabloquants cardiosélectifs à posologie faible (la clairance métabolique des médicaments est diminuée), sauf contre-indication, en cas d'insuffisance coronaire. Les vasodilatateurs peuvent aussi être utilisés (attention à l'accentuation de la bradycardie et de l'hypotension artérielle).

- Augmentation *lente* de la posologie, par paliers de 12,5 ou 25 µg/mois, après un examen clinique recherchant un angor, un ECG.

- Le but du traitement n'est pas d'obtenir une concentration sérique de TSH normale, mais une concentration sérique de T41 la plus normale possible. Ne pas insister en cas de mauvaise tolérance.

II.7.2.3- Insuffisance surrénale associée (syndrome de Schmidt)

- Il faut commencer par substituer l'insuffisance surrénale, le stress relatif apporté par la substitution thyroïdienne risquant d'entraîner une décompensation.

- En cas d'insuffisance hypophysaire, les deux compensations peuvent être simultanées.

II.7.2.4- Hypothyroïdies induites par l'iode et le lithium

- Si le médicament responsable peut être arrêté et l'hypothyroïdie modérée : on attend son élimination sous surveillance (ce qui peut durer des mois en cas de Cordarone).

- Si le médicament ne peut être arrêté : traitement substitutif avec les règles habituelles de prudence.

II.7.2.5- Chez l'enfant

- Le traitement est une *urgence*. On commence par 10 µg/kg (gouttes). Doses à adapter en fonction des résultats des dosages hormonaux.

II.7.2.6- Coma myxœdémateux

- Mesures symptomatiques et de réanimation (*en unité de soins intensifs*) : réchauffement, liberté des voies aériennes, ventilation assistée si besoin, restriction hydrique en cas d'hyponatrémie, antibiothérapie en cas de foyer infectieux.

- L'hydrocortisone IV est traditionnellement associée.
- Les doses de T4 sont débattues, mais en général les posologies sont très fortes malgré le risque coronarien : 500 à 1 000 µg de LT4 en IV, relayés par 100 à 200 µg/j par voie orale ou par sonde gastrique.

II.7.3- Surveillance

- Surveillance essentiellement clinique au début : poids, sthénie, tolérance coronarienne, ECG. L'ECG est systématique avant chaque augmentation des doses chez les sujets fragiles.
- Dosages sériques de TSH et de T4I toutes les 4 à 6 semaines tant que la posologie définitive n'est pas établie. Des dosages plus fréquents sont inutiles, une hormonémie stable n'étant pas obtenue avant 1 mois.
- Une fois le traitement d'entretien établi : dosage annuel de TSH (ou de T4I s'il a été décidé de ne pas normaliser la concentration sérique de TSH).

Le traitement de l'insuffisance thyroïdienne est généralement définitif, et il faut bien le faire comprendre au patient.

■ III. LES GOITRES SIMPLES

III.1- Définitions

- **Goitre** = hypertrophie de la glande thyroïde, quelle qu'en soit la nature.
- **Goitre « simple »** = hypertrophie du corps thyroïde, de nature bénigne, non inflammatoire, sans dysthyroïdie : les cancers, thyroïdites, hyper et hypothyroïdies sont donc exclus de cette définition, mais ces affections s'accompagnent généralement de goitre (voir les textes sur ces différentes pathologies) et peuvent compliquer un goitre « simple ».

III.2- Épidémiologie

- Affection extrêmement fréquente. Son incidence augmente avec l'âge et à partir de la puberté, il existe une forte prépondérance féminine.
- Selon la prévalence du goitre dans la population, on parle de :
 - **Goitre endémique**, lorsque plus de 10 % de la population âgée de 6 à 12 ans est atteinte. De nombreux pays sont touchés, surtout les régions montagneuses : Himalaya, Cordillère des Andes, Afrique centrale, mais aussi Europe de l'Est, Alpes, Pyrénées, Centre de la France. En France, une enquête nationale (Mornex, 1987) réalisée dans les écoles en 1986 a rapporté une prévalence globale de 16,7 % avec d'importantes disparités selon les régions : la France est donc un pays d'endémie goitreuse.

- **Goitre sporadique** : par définition, moins de 10 % de la population considérée est atteinte, surtout de sexe féminin. Ces goitres ont un caractère familial très fréquent (Leclerc, 1992).

III.3- Classification

II.3.1- Clinique

L'OMS, en 1962, a proposé la classification clinique suivante :

- Stade 0 = absence de goitre.
- Stade 1 = lobes thyroïdiens dépassant la taille de la dernière phalange du pouce du sujet examiné. Non visible.
- Stade 2 = goitre visible, de volume inférieur à celui d'une balle de tennis.
- Stade 3 = goitre volumineux.

II.3.2- Anatomopathologique

La formation d'un goitre peut parcourir plusieurs stades ou en rester à l'un d'entre eux. Par ordre théorique d'apparition :

III.3.2.1- Goitre diffus, de structure homogène, pouvant être réversible.

- *parenchymateux*, surtout rencontré chez l'enfant : multiplication des vésicules contenant peu ou pas de colloïde.
- *colloïde*, avec vésicules de grande dimension remplies de colloïde.

III.3.2.2- Goitre nodulaire, constitué après plusieurs années d'évolution, non réversible.

- *goitre nodulaire hyperplasique*, avec multiples micronodules (< 1 cm).
- *goitre nodulaire parenchymateux*, avec nodules allant de quelques mm à plusieurs cm par prolifération des cellules vésiculaires, entourés d'une capsule fibreuse.
- *goitre nodulaire colloïde* : multiples nodules non encapsulés, mal limités.

Ces goitres nodulaires sont le siège de remaniements secondaires :

- hémorragies,
- nécrose avec aspects pseudo kystiques,
- macrocalcifications dont la présence témoigne du caractère ancien du goitre,

III.4- Étiologie, physiopathologie

III.4.1 - Goitrigénèse

- Toute situation réalisant une entrave au fonctionnement normal de la thyroïde peut entraîner une hypertrophie compensatrice de la glande :

La stimulation par la TSH est le premier facteur invoqué. Néanmoins, il n'existe pas toujours de corrélation entre la concentration sérique de TSH et le volume de la glande, et des goitres peuvent continuer à progresser malgré l'administration d'hormones thyroïdiennes.

- *D'autres facteurs de croissance* sont donc possiblement impliqués : EGF ; IGF 1 ; interleukine 1 ; anticorps stimulant le récepteur de la TSH (TGI : Thyroid Growth Immunoglobulins, dont l'existence est actuellement contestée) ; mutations du R-TSH, possibles, non démontrées à l'heure actuelle.

- Enfin, la tendance naturelle de la thyroïde est d'évoluer vers la dystrophie : au sein d'un même follicule thyroïdien, certaines cellules ont un pouvoir de réplication plus important que d'autres. Si ces cellules ont un équipement important en enzymes, elles vont produire des nodules « chauds », sinon des nodules « froids ».

III.4.2- Facteurs goitrigènes

III.4.2.1- Carence iodée

Première cause de *goitre endémique*. Dans les zones de grande endémie goitreuse, l'iodurie des 24 h est effondrée et la supplémentation en iode diminue l'incidence du goitre. Dans les régions où elle est > 100 µg/24 h, la prévalence du goitre est faible.

III.4.2.2- Substances goitrigènes alimentaires

Dues à des *thiocyanates*, qui inhibent la captation de l'iode, son organification et le couplage des iodotyrosines :

- végétaux du genre brassicacées : choux, navet, rutabaga, crucifères nourrissant les vaches (épidémies de goitres en Finlande dues au lait) ;
- manioc, soja, millet, sorgho (qui nourrissent les populations exposées de plus à une grande carence iodée) ;
- lentilles, oignons, ail ;
- eau de boisson, pouvant contenir des substances polluantes antithyroïdiennes : thiocyanate, composés phénoliques, pyridines, DDT.

III.4.2.3- Médicaments

- antithyroïdiens de synthèse,
- lithium,
- (OP'DDD, Résorcine, PAS).

III.4.2.4- Troubles incomplets de l'hormonosynthèse par déficit enzymatique

III.4.2.5- Facteurs génétiques

- concordance entre vrais jumeaux : 2/3 ; entre faux jumeaux : 1/3 ;
- par troubles enzymatiques, mutations génomiques (?).

III.4.2.6- Physiologiques

Un goitre est fréquent dans des périodes où le besoin en hormones thyroïdiennes est augmenté :

- puberté ;
- grossesse, allaitement (ceci explique peut-être en partie la prépondérance féminine de l'affection).

III.5- Exploration d'un goitre (= conduite à tenir devant un goitre)

NB : Le caractère « simple » d'un goitre n'est pas évident d'emblée : ce diagnostic ne sera porté qu'après élimination des autres causes de goitre.

III.5.1- Clinique

III.5.1.1- Interrogatoire

- Région d'origine.
- Antécédents familiaux.
- Circonstances d'apparition (grossesse).
- Prise de médicaments.
- Signes de compression (cf. infra), de dysthyroïdie.

III. 5.1. 2- Examen local

- Tuméfaction cervicale antérieure *ascensionnant avec la déglutition*.
- Limites du goitre, surtout par rapport à la fourchette sternale (plongeant ?).
- Goitre homogène ou nodulaire, caractère des nodules.
- Consistance : ferme, élastique, dur.
- Sensibilité.
- Mobilité.
- Taille approximative par mesure du périmètre cervical.
- Caractère vasculaire (souffle) ou non.

III. 5.1. 3- Examen régional

- Recherche d'adénopathies cervicales.
- Recherche de **signes de compression** :
- Dyspnée inspiratoire (wheezing).
- Dysphagie.
- Dysphonie : voix bitonale par atteinte récurrentielle.
- Turgescence jugulaire.
- Exceptionnellement : œdème en pèlerine par compression cave, syndrome de Claude Bernard Horner par compression sympathique.

III. 5.1:4- Examen général

- Recherche de signes d'hyper ou d'hypothyroïdie.

III.5.2- Examens complémentaires

Ils sont loin d'être tous nécessaires. En pratique, devant un goitre d'allure « simple », on demandera :

- un dosage plasmatique de TSH pour s'assurer de l'euthyroïdie;
- une recherche d'anticorps antithyroïdiens ;
- une échographie.

Les autres examens sont demandés selon l'orientation clinique ou le résultat des examens précédents.

III.5.2.1- Dosages

- **TSH.** En cas d'anomalie, compléter le bilan par un dosage sérique de la T4 libre pour préciser le degré d'hyper ou d'hypothyroïdie.
- **Recherche d'anticorps** anti TPO et anti-thyroglobuline : la thyroïdite de HASHIMOTO se manifeste typiquement par un goitre ferme, ligneux, avec hypothyroïdie, mais l'euthyroïdie est possible, voire l'hyperthyroïdie.
- **VS** en cas de goitre douloureux avec fièvre (thyroïdite ?).
- Iodurie des 24 h : sans intérêt à titre individuel sauf pour rechercher une hyperthyroïdie induite par l'iode. Utile dans les enquêtes épidémiologiques.
- Thyroglobuline : sans intérêt (sa concentration sérique est proportionnelle à la taille du goitre et à son activité).

III.5.2.2- Échographie thyroïdienne

- Toujours utile.
- Précise :
 - Le volume du goitre.
 - Son caractère nodulaire ou homogène.
 - Le contenu d'éventuels nodules (liquidiens, tissulaires).
 - L'existence d'adénopathies non décelées cliniquement.
 - Sert d'examen de référence pour la surveillance.

III.5.2.3- Radiographie cervicale, radiographie de thorax de face, transit œsophagien

- En cas de goitre volumineux ou plongeant : recherche d'une déviation et/ou d'une compression de la trachée, de l'œsophage. Limite inférieure du goitre dans le médiastin.

III.5.2.4- Scanner ou IRM cervicomédiastinal

- Seulement en cas de gros goitre plongeant, à la recherche de compression.

III.5.2.5- Scintigraphie (123 I ou 99 m Tc)

- Utile seulement en cas de :
 - Hyperthyroïdie : fixation diffuse (Basedow) ou fixation exclusive au niveau d'un (adénome toxique) ou plusieurs (goitre multinodulaire toxique) nodules.
 - Nodules tissulaires à l'échographie : repérage des nodules chauds et froids, ces derniers devant être particulièrement surveillés.

III. 5.2. 6- Ponction à l'aiguille fine

- Pour évacuer un kyste.
- Pour faire l'analyse cytologique d'un nodule froid.

III.6- Complications

III.6.1 - Dysthyroïdies

III.6.1.1- Hyperthyroïdie

- Basedowienne : peut survenir sur goitre préexistant. Dans ce cas, fixation diffuse en scintigraphie, présence de TBII (Thyrotropin Binding Inhibiting Immunoglobulin) (Voir ce chapitre.)
- Le plus souvent, goitre multinodulaire toxique, l'autonomisation des nodules les plus actifs pouvant se produire sous l'effet d'une surcharge importante en iode.

III. 6.1. 2- Hyperthyroïdie

- Rare, elle peut se rencontrer dans des goitres très anciens, remaniés.
- L'hypothyroïdie souvent associée au goitre endémique est due, non au goitre lui-même, mais à la carence sévère en iode.

III. 6.2- Cancer

- Il ne semble pas que les cancers soient plus fréquents en cas de goitre, mais ils ne sont pas non plus moins fréquents que sur thyroïde saine : il faut se méfier d'un nodule froid qui augmente de volume (cytoponction). Parfois le diagnostic est évident devant un goitre dur, fixé, compressif (cancer anaplasique).

III.6.3- Inflammation (Strumite)

- Sur goitre ancien, dans un contexte fébrile, goitre augmentant rapidement de volume, douloureux, avec syndrome inflammatoire biologique.

III. 6.4- Compression

- D'installation insidieuse.
- En cas de goitre plongeant surtout.
- Signes décrits plus haut.

III.7- Traitement

III.7.1- Goitre sporadique

III.7.1.1- Traitement médical

Peut être efficace dans les goitres hyperplasiques récents.

Peu de chance d'efficacité dans les goitres nodulaires anciens.

- Hormone thyroïdienne

- T4 à dose freinatrice (2,5 µg/kg), permettant d'obtenir une diminution de la concentration sérique de TSH.

- Mais problèmes de tolérance.

- Iode

- L'iodure de potassium est très utilisé dans les pays de l'Est, pas en France.

- Il semble que le traitement associant T4 et iodure de potassium soit le plus efficace (études en cours).

III.7.1.2- Traitement chirurgical

- Généralement thyroïdectomie subtotale bilatérale. Risque de récurrence si la thyroïdectomie n'a pas été assez large.

- Pour des raisons esthétiques.

- En cas de goitre compressif.

- En cas de goitre plongeant déviant la trachée, même non compressif, il est préférable de ne pas trop attendre pour proposer l'intervention (risque de trachéomalacie irréversible).

Le traitement chirurgical est habituellement suivi d'une hormonothérapie :

- de substitution si la thyroïde restante n'est pas suffisante,

- ou de principe à visée freinatrice, bien que son action sur la prévention des récurrences n'ait pas été prouvée.

III. 7.1.3- Traitement par Iode 131

- Exceptionnellement indiqué en cas de goitre simple.

- Peut obtenir une diminution partielle de volume chez des patients porteurs de gros goitre inopérables (au prix d'une hypothyroïdie).

III.7.2- Goitre endémique

Le traitement prophylactique dans les régions d'endémie goitreuse est *l'apport d'iode* :

- Sel iodé. En France, contrairement à ce qui se passe en Suisse ou aux USA, la quantité d'iode apportée par le sel de cuisine n'est pas suffisante pour assurer la prophylaxie.

- Iodation de l'eau et du pain (pain industriel, USA).

- Campagnes d'administration d'huile iodée (IM ou PO), de longue durée d'action, dans les régions en voie de développement : a montré son efficacité dans la prévention du goitre et du crétinisme endémique. Populations particulièrement ciblées : femmes enceintes, enfants.

III.7.3- Goîtres « non simples »

Thyroïdites, dysthyroïdies, cancers : voir chapitres correspondants.

■ IV. CANCERS THYROÏDIENS

Les cancers de la thyroïde exprimés sont relativement peu fréquents : 1% de tous les cancers, 0,5% des décès par cancer, incidence : 4/100 000 habitants/an (alors que les microcancers occultes sont beaucoup plus fréquents comme le montrent les autopsies : jusqu'à 35% dans une série !). La possibilité de cancer vient pourtant à l'esprit de tout médecin confronté à un goitre et encore plus à un nodule thyroïdien : il n'existe pas encore de moyen de l'éliminer avec une certitude complète en l'absence d'examen histologique.

Les cancers thyroïdiens posent des problèmes diagnostiques et pronostiques très différents selon qu'ils se présentent comme un nodule isolé ou une masse cervicale manifestement néoplasique. Leurs aspects cliniques et leur pronostic dépendent avant tout de leur type histologique.

Seront envisagés :

- 1) Les différentes variétés histologiques des cancers thyroïdiens, leurs facteurs étiologiques, leurs particularités anatomiques, cliniques, et évolutives.
- 2) Partant de ces notions, les éléments du diagnostic et du traitement.

IV.1- Variétés histologiques des cancers thyroïdiens et physiopathologie

IV.1.1- Classification (OMS 1988 et selon différenciation)

Par ordre de fréquence décroissant :

IV 1.1.1- Tumeurs épithéliales

1) Dérivées des cellules vésiculaires

- | | |
|--|-----------------|
| - Cancer papillaire | Différencié |
| - Cancer vésiculaire | |
| - (Cancer vésiculaire peu différencié) | Peu différencié |
| - Cancer anaplasique | Indifférencié |

2) Dérivées des cellules C

- | | |
|---|-------------|
| - Cancer médullaire à stroma amyloïde (cancer à cellules C) | Différencié |
|---|-------------|

IV.1.1.2- Tumeurs non épithéliales, exceptionnelles

- Sarcomes.
- Lymphomes.
- Métastases, etc.

IV.1.2- Facteurs étiologiques

IV.1.2.1- Environnement iodé

- Le cancer papillaire est plus fréquent dans les régions où la saturation iodée est importante.
- À l'inverse, le cancer vésiculaire est plus fréquent dans les zones de carence iodée et d'endémie goitreuse (rôle possible de la TSH).

IV.1.2.2- Irradiation cervicale

Les irradiations cervicales externes effectuées dans l'enfance ou l'adolescence jouent un rôle favorisant considérable dans la survenue de nodules thyroïdiens et de cancers thyroïdiens différenciés : aux USA, 5 % des enfants ayant eu un tel traitement développent un cancer dans les suites. Le rôle favorisant des catastrophes nucléaires induisant des irradiations massives de la thyroïde est également certain.

En revanche, le rôle d'une irradiation interne par l'I 131 pour traitement d'une maladie de Basedow n'a jamais été prouvé.

IV.1.2.3- TSH et pathologie thyroïdienne

Les cancers thyroïdiens différenciés dérivés des cellules vésiculaires sont TSH dépendants. Cela explique l'augmentation de la prévalence du cancer dans les zones d'endémie goitreuse.

Une relation positive existe également entre le cancer, les goitres dystrophiques et la maladie de Basedow (rôle possible des TSI).

La thyroïdite de Hashimoto favorise la survenue de Lymphomes.

IV 1.2.4- Mutations

- De nombreuses mutations somatiques ont été trouvées dans les cancers thyroïdiens différenciés, mais aussi dans des adénomes bénins : protéines ras, ret, G_sα, et G_iα., récepteur de la TSH, etc, mais la ou les mutations responsables de la formation des cancers thyroïdiens banaux n'ont pas encore été identifiées.

- Dans les nombreux cancers thyroïdiens de l'enfant apparus après une irradiation massive (cas de Tchernobyl), il a été trouvé un réarrangement du proto-oncogène Ret.

- Dans les cancers anaplasiques (mais non les cancers différenciés), il existe une très haute prévalence de mutation du gène suppresseur de tumeurs p53.

- Les formes familiales de cancer médullaire, isolé ou s'intégrant dans le cadre des Néoplasies Endocriniennes Multiples de type 2 (NEM 2), sont dues à des mutations germinales du proto-oncogène Ret situé dans la région centromérique du chromosome 10 et la recherche de ces mutations fait désormais partie de l'enquête familiale.

IV.1.3- Particularités anatomiques, cliniques et évolutives

IV.1.3.1- Cancers thyroïdiens différenciés dérivés des cellules vésiculaires

a) Cancer papillaire

- Environ 40 % des cancers thyroïdiens.
- La lésion histologique fondamentale est la végétation papillaire, avec microcalcifications fréquentes.
- Volontiers multicentrique, extension de proche en proche. Croissance lente.
- Drainage surtout lymphatique et métastases ganglionnaires fréquentes. Métastases systémiques : os, poumon.
- Souvent très différencié et un ganglion envahi peut passer pour une « thyroïde aberrante ».
- Cancer du sujet jeune (pic de fréquence vers la 20e année).
- Se présente typiquement comme un nodule thyroïdien unique, dur, avec ou sans adénopathies satellites.

b) Cancer vésiculaire

- 10 à 40 % des cancers thyroïdiens selon les séries.
- Les formes très différenciées correspondent à une prolifération de vésicules parfois très semblables à celles du tissu thyroïdien normal. Le diagnostic repose alors sur des signes d'invasion et d'effraction de la capsule, la présence d'embols vasculaires.
- dans les formes moins différenciées (appelées aussi trabéculo-vésiculaires) existent des travées cellulaires individualisées.
- Les métastases se font surtout par voie hématogène : poumon et os.
- Touche surtout la femme, à un âge plus avancé que le cancer papillaire.
- Se présente comme un nodule dur, isolé. À un stade plus tardif, les métastases sont pratiquement constantes.

c) Facteurs pronostiques des cancers thyroïdiens différenciés

Les analyses multifactorielles ont permis de dégager les éléments pronostiques suivants :

	Bon pronostic	Moins bon pronostic
Âge	Enfant, adulte jeune	> 40 ans
Taille	< 2 cm	> 2 cm
Type	Papillaire	Vésiculaire
Différenciation	Bien différencié	Moins bien différencié
Envahissement	Non	Oui
Métastases	Non	Oui

Lorsque les éléments de bon pronostic sont réunis, les courbes de survie sont pratiquement superposables à celles des sujets témoins, mais même lorsqu'existent des facteurs péjoratifs, le pronostic est loin d'être mauvais.

IV.1.3.2- Cancers anaplasiques

- 5 à 20 % des cancers thyroïdiens selon les séries.
- Probablement secondaires à la dédifférenciation de cancers papillaires ou vésiculaires passés inaperçus.
- Rapidement très volumineux et invasifs, sans capsule.
- À cellules géantes, ou petites cellules (pouvant prêter à confusion avec un lymphome).
- Cancers du sujet âgé, femme surtout.
- Se présentent comme une masse cervicale, dure, fixée, augmentant rapidement de volume, compressive.
- Pronostic très mauvais, à court terme.

IV.1.3.3- Cancer Médullaire de la Thyroïde (CMT) (ou cancer à stroma amyloïde)

- 8 à 10 % des cancers thyroïdiens.
- Dérive des cellules para-folliculaires de la thyroïde (cellules C), produisant la calcitonine et est capable de sécréter cette hormone : il s'agit donc d'un cancer différencié. Le dosage sérique de la calcitonine basale ou après stimulation par la pentagastrine en permet le diagnostic biologique. La concentration sérique de l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) est également constamment élevée lorsque la calcitoninémie de base est élevée.
- Se présente sous deux formes :
 - Sporadique : aucune mutation germinale n'est trouvée.
 - Familiale, transmise sur le mode autosomique dominant à pénétrance variable, par mutation du proto oncogène Ret. *La découverte d'un CMT impose une enquête familiale* (dosages de calcitonine sous stimulation par la pentagastrine, recherche mutationnelle par biologie moléculaire si le cas index est porteur de la mutation),
- S'associe parfois dans les formes familiales à d'autres affections des cellules dérivées de la crête neurale (Néoplasies Endocriniennes Multiples = NEM, dues à d'autres mutations de Ret) : NEM 2a ou syndrome de Sipple, comportant CMT, phéochromocytome volontiers bilatéral, hyperparathyroïdie ; NEM 2b, rare, associant au CMT un phéochromocytome, un aspect marfanoïde et de névromes sous-muqueux (syndrome de Gorlin).
- Les circonstances diagnostiques et le pronostic sont différents selon qu'il s'agit :
 - De la découverte du cancer occulte lors d'une enquête familiale chez un membre de la famille d'un sujet atteint, par dosage de la calcitonine sous stimulation par la pentagastrine et recherche mutationnelle : le pronostic est excellent après thyroïdectomie totale.
 - De la découverte de ce cancer lors du bilan et/ou du traitement d'un nodule froid. Peuvent attirer l'attention et faire demander un dosage de calcitonine et d'ACE une diarrhée motrice, des flushes, le caractère sensible du nodule et sa situation médio-lobaire. Le pronostic dépend du degré d'extension. Après la thyroïdectomie, le dosage de calcitonine permet de dépister des métastases.
 - De la découverte du cancer à l'occasion de métastases : le pronostic est habituellement très mauvais.

IV.2- Diagnostic et principes du traitement

Les problèmes diagnostiques et thérapeutiques sont très différents selon qu'il s'agit :

- D'un nodule thyroïdien isolé : aspect le plus fréquent des cancers différenciés.
- D'une masse thyroïdienne invasive.
- De métastases révélatrices.

IV.2.1- Nodule thyroïdien isolé

- Présentation clinique la plus fréquente des cancers différenciés, mais des nodules palpables et dans la grande majorité des cas bénins sont présents chez 4 à 7 % de la population.
- Selon les séries, 5 à 20 % des nodules thyroïdiens tissulaires à l'échographie et froids en scintigraphie sont des cancers.
- Devant un nodule tissulaire et froid, la certitude diagnostique absolue est impossible avant l'examen histologique de la pièce d'exérèse, malgré les progrès apportés par la cytologie.

IV 2.1.1- Anamnèse

- Âge et sexe : des nodules découverts aux âges extrêmes de la vie sont suspects, surtout chez l'homme.
- Circonstances de découverte : souvent examen systématique.
- Antécédents personnels (irradiations cervicales ?) et familiaux (cas des cancers médullaires et polypose colique familiale qui peut être associée à un cancer thyroïdien).
- Ancienneté et mode évolutif du nodule : un nodule récent, de taille croissante, est a priori suspect.
- Diarrhée motrice ? (évoque un cancer médullaire).

IV.2.1.2- Examen clinique

- Recherche, pour les éliminer, des signes de thyrotoxicose.
- Siège, taille, consistance, mobilité, sensibilité du nodule. Un nodule dur, de consistance pierreuse, fixé de limites irrégulières est très suspect. Un nodule sensible peut être un kyste mais aussi un cancer médullaire.
- Présence éventuelle d'autres nodules.
- Recherche très soigneuse d'adénopathies cervicales : leur présence est en faveur du cancer.
- Recherche de signes de compression : voix bitonale, dysphagie, gêne respiratoire : habituellement négative.
- Examen général : hépatomégalie ? douleurs osseuses ?

Les conclusions de cet examen clinique ne peuvent être formelles : certains nodules sont manifestement inquiétants, mais un nodule ancien, stable, mobile, non dur, peut aussi être un cancer.

IV.2.1.3- Examens complémentaires

- *Échographie* : un cancer est typiquement plein, hypoéchogène et mal limité, porteur de microcalcifications, mais il peut s'être nécrosé et se présenter comme un pseudo-kyste plus ou moins régulier, plus ou moins vide d'écho. Les nodules hyperéchogènes sont exceptionnellement des cancers.

- *Scintigraphie thyroïdienne* (au technétium 99 m ou à l'iode 123) : est un examen utile devant un nodule tissulaire à l'échographie : tout nodule froid ou hypofixant est suspect (5 à 10 % de cancers parmi eux) alors que les nodules chauds sont exceptionnellement cancéreux. D'autres isotopes sont parfois utilisés afin de tenter de préciser mieux la nature d'un nodule froid : ainsi un nodule ne fixant pas l'iode mais fixant préférentiellement le thallium est suspect.

- *La cytoponction du nodule à l'aiguille fine* (avec ou sans échoguidage) est devenue un examen de premier plan, tendant à supplanter la scintigraphie dans l'exploration des nodules thyroïdiens : examen simple, peu douloureux, effectué en ambulatoire, il permet un diagnostic de bénignité ou de malignité dans environ 90 % des cas, dans des mains entraînées. Néanmoins l'interprétation des lames est difficile (environ 15 % de prélèvements inadéquats) et même pour les meilleures équipes il reste une proportion de faux positifs et de faux négatifs (environ 5 % des prélèvements interprétables).

- *Le dosage de la TSH* permet d'éliminer une hyperthyroïdie. Celui de la thyroglobuline est sans intérêt en pré-opératoire. En revanche, le dosage de calcitonine permet avec certitude de faire le diagnostic de cancer médullaire de la thyroïde et doit être demandé lorsqu'on suspecte cette affection. Beaucoup préconisent sa pratique systématique devant un nodule froid car il est pathognomonique, mais il se pose alors le problème du rapport coût/efficacité, les CMT étant rares.

- *L'examen histologique extemporané* est en définitive le seul moyen de porter avec certitude le diagnostic de cancer thyroïdien. Il est parfois d'interprétation difficile : dans quelques cas, la certitude ne sera apportée que par l'histologie définitive.

IV.2.1.4- Diagnostic différentiel

1) Entre kyste et cancer : le kyste thyroïdien est d'apparition brutale, souvent en période pré-menstruelle. Il est tendu, douloureux. L'échographie montre une lésion aux parois régulières, entièrement vide d'écho avec renforcement postérieur. La ponction ramène un liquide clair, citrin et affaisse complètement le kyste comme le montre l'échographie. Si la ponction ramène un liquide hémorragique ou si le kyste ne s'affaisse pas totalement, on ne peut trancher avant l'histologie.

2) Entre adénome non sécrétant et cancer : les nuances cliniques sont insuffisantes au diagnostic. Le nodule est (presque) certainement bénin s'il est hyperfixant en scintigraphie. S'il est froid, hypofixant, ou isofixant, la cytologie prend une place de plus en plus importante : en l'absence de signes cliniques inquiétants, un nodule froid de petite taille (< 3cm), bénin à la cytoponction peut être simplement surveillé par échographie. Au moindre doute cytologique, l'intervention chirurgicale est évidemment nécessaire.

3) *Entre adénome toxique et cancer* : le diagnostic, facile, d'adénome toxique est fait par l'examen clinique (signes de thyrotoxicose), la biologie (diminution de la concentration sérique de la TSH), la scintigraphie (fixation exclusive de l'isotope au niveau du nodule).

IV.2.1.5- Traitement des cancers thyroïdiens différenciés

1) *Traitement chirurgical*

L'accord est maintenant unanime sur la nécessité de pratiquer une thyroïdectomie totale qui permet une meilleure surveillance ultérieure (scintigraphie et dosage de thyroglobuline). Elle s'accompagne d'un curage récurrentiel systématique et d'un examen histologique extemporané des chaînes ganglionnaires jugulocarotidiennes et médiastinales, avec curage en cas d'envahissement.

2) *Radiothérapie métabolique par I 131*

- Systématique pour la grande majorité des équipes.
- 3,7 GBq administrés 4 à 6 semaines après l'intervention, *avant la mise en route du traitement substitutif* : la concentration sérique de la TSH endogène doit monter pour permettre une bonne captation de l'isotope.
- Elle complète la chirurgie en *détruisant les résidus thyroïdiens persistants* malgré une thyroïdectomie apparemment totale, et permet de réaliser une *scintigraphie du corps entier* pour dépister des métastases.

3) *Hormonothérapie thyroïdienne*

Elle a pour but de compenser l'insuffisance thyroïdienne, mais aussi de freiner la sécrétion de TSH car ces cancers sont TSH dépendants. Les posologies de thyroxine employées (2,5 µ/kg de T4 en général) sont celles qui permettent d'obtenir une concentration sérique de la TSH basse sans créer d'hyperthyroïdie : concentration sérique de T3 normale.

Cas particulier des cancers médullaires

La découverte d'un cancer médullaire de la thyroïde impose la thyroïdectomie totale extracapsulaire, après un bilan d'extension et un bilan hormonal (recherchant en particulier un phéochromocytome). Le curage ganglionnaire central et jugulocarotidien homolatéral est systématique (consensus). L'hormonothérapie thyroïdienne est instituée en postopératoire immédiat à dose uniquement substitutive. La radiothérapie par iode 131 n'a aucun intérêt dans cette situation.

IV.2.1.6- Surveillance

1) *Post-opératoire*

- Calcémie, examen ORL (recherche d'hypoparathyroïdie ou paralysie récurrentielle iatrogènes).
- 4 à 6 semaines après, scintigraphie corps entier à l'iode 131 pour dépister des résidus thyroïdiens et d'éventuelles métastases fixant l'iode (cf. plus haut).

2) *A distance*

- Surveillance clinique tous les 6 mois.

Dosages sériques de TSH, T4 et T3 libres tous les 6 mois.

- Dosage de la *thyroglobuline* tous les 6 mois : après thyroïdectomie totale, elle doit être effondrée. La persistance ou la réapparition de concentrations détectables de thyroglobuline est en faveur de métastases ou de la repousse de tissu thyroïdien. Le dosage de thyroglobuline est plus sensible lorsqu'il est effectué en « défreinage », c'est-à-dire sous stimulation par la TSH endogène après 1 mois d'arrêt du traitement par T4, mais il se pose alors le problème du confort du patient. Généralement il est effectué en défreinage à l'occasion d'une scintigraphie.

- Scintigraphie corps entier à l'I131 (après avoir arrêté le traitement substitutif pendant 1 mois) : systématique à 6 mois ou 1 an, à 2 ans, puis tous les 3 à 5 ans, ou en cas d'augmentation de la thyroglobuline. En cas de fixation anormale, administration d'une dose thérapeutique d'I 131 pour détruire une repousse du tissu thyroïdien ou des métastases. Les métastases seront visualisées (échographie, scanner, IRM) et enlevées chirurgicalement chaque fois que possible.

3) Cas des cancers médullaires

Tant pour la surveillance immédiate que pour la surveillance au long cours, le dosage de thyrocalcitonine de base et sous stimulation par la pentagastrine est un élément essentiel. Si la concentration sérique de calcitonine est indétectable sous stimulation, les chances de guérison sont importantes, mais une surveillance doit être établie par le test à la pentagastrine tous les ans ou deux ans au moins pendant 10 ans (consensus). Si la concentration sérique de calcitonine reste détectable ou s'élève sous stimulation, il y a des reliquats tumoraux, une récurrence ou des métastases.

IV.2.2- Masse thyroïdienne invasive

IV 2.2.1- Interrogatoire

- Notion de masse d'apparition récente ou de goitre ancien ayant rapidement augmenté de volume.
- Signes de compression : dyspnée, dysphagie, modification de la voix, turgescence jugulaire.

IV 2.2.2- Examen clinique

- Le diagnostic de cancer est souvent évident cliniquement devant un goitre très dur, inhomogène, fixé, non mobile avec la déglutition, compressif.
- Recherche d'adénopathies.
- Recherche de métastases.

IV.2.2.3- Examens complémentaires

- Radiographies du cou avec index baryté, échographie, scanner cervical et du médiastin supérieur à la recherche d'une compression et d'un envahissement des organes de voisinage.
- Radiographies du thorax et scanner thoracique (ou IRM) : goitre plongeant, adénopathies médiastinales, métastases pleurales ou pulmonaires.

- La scintigraphie montrant de larges plages froides est à peine nécessaire.
- La cytoponction confirme la malignité.

IV.2.2.4- Traitement

- Cancer différencié invasif : exérèse aussi large que possible avec curage ganglionnaire, puis irradiation par I 131 afin de détruire les résidus thyroïdiens et d'éventuelles métastases. Les cures d'IRA doivent être répétées tant que les métastases fixent l'iode et que la tolérance hématologique le permet. Le pronostic n'est pas désespéré dans ces formes différenciées et l'évolution peut être longue.
- Cancer anaplasique : le pronostic est catastrophique quelle que soit l'attitude thérapeutique, radiothérapie externe palliative ou chirurgie d'exérèse (qui peut rarement être complète) suivie de radiothérapie. La chimiothérapie est inefficace.

IV.2.3- Métastases révélatrices

Un cancer thyroïdien peut être découvert à l'occasion de métastases pulmonaires et osseuses. Il peut ne pas être palpable et être détecté seulement par l'échographie et la scintigraphie systématique (à réaliser avant tout examen de contraste avec produits iodés).

Il peut être révélé par des métastases ganglionnaires. La présence de tissu thyroïdien dans le ganglion signe le cancer et son origine.

Attitude pratique : thyroïdectomie totale, ablation chirurgicale des métastases accessibles ± radiothérapie externe, puis, en cas de cancer différencié, traitement des métastases par l'I 131.

■ I. VALEURS DE RÉFÉRENCE (M. IZEMBART)

Les valeurs de référence souvent appelées valeurs normales ou valeurs usuelles délimitent, pour un examen donné, un intervalle à l'intérieur duquel les valeurs trouvées seront dites « normales ».

Cette fourchette, indispensable pour interpréter un paramètre biologique, n'est donnée qu'à titre indicatif car de nombreux facteurs sont susceptibles de la modifier.

I.1- Problèmes posés

La détermination des valeurs normales pose plusieurs problèmes :

1/ Le choix de la population de référence.

Le choix de la population de référence est extrêmement important car un biais entraîne des interprétations erronées.

Cette population peut être variable selon le recrutement de chaque laboratoire (patients ambulatoires, hospitalisés, sélectionnés en fonction d'une pathologie dans les services spécialisés etc...) mais doit être suffisamment explorée pour éliminer la pathologie testée.

2/ La variation de la fourchette de normalité en fonction du coffret utilisé d'où l'obligation de refaire cet intervalle à chaque changement de coffret.

3/ La nécessité de disposer d'une population suffisamment étoffée pour que la statistique obtenue soit valable (100 individus minimum) avec une précision d'autant plus grande que la population est importante.

A ces problèmes généraux s'ajoutent des problèmes particuliers à chaque dosage : variations physiologiques (sexe, âge..), nycthémérales, saisonnières voire géographiques (apports iodés variables par exemple) d'où une situation très complexe où tous les facteurs sont rarement pris en compte.

Dans la pratique courante, il faudra se limiter aux principaux facteurs de variabilité et avoir conscience que la distinction normal/pathologique ne peut se faire, dans les cas limites, que sur un faisceau d'arguments.

Comment établir un intervalle de normalité ?

Par convention l'intervalle de référence contient 95 % des valeurs de la population de référence, ceci pour tenir compte des variations analytiques mais aussi des fluctuations biolo-

giques individuelles extrêmes. Plus la population de référence sera sélectionnée, plus cet intervalle sera étroit.

Le plus souvent, la répartition des valeurs n'étant pas gaussienne, il faut impérativement éliminer les méthodes paramétriques utilisant la moyenne et l'écart-type et choisir une méthode non paramétrique d'estimation des quantiles.

La plus simple consiste à éliminer 2,5 % des valeurs les plus élevées et 2,5 % des valeurs les plus basses de la population considérée.

On peut aussi appliquer aux valeurs une transformation mathématique qui permettra d'obtenir des valeurs transformées répondant à une distribution normale et sur laquelle on pourra appliquer l'estimation classique des quantiles 0,025 et 0,975 (Besnard J.-C., 1977).

Définition d'un seuil de normalité

Pour certains paramètres, la notion d'intervalle de référence ne se justifie plus dans la mesure où le résultat est exprimé comme négatif ou positif. C'est le cas en particulier de la recherche d'anticorps.

La détermination du seuil à partir duquel on estime que le résultat doit être considéré comme positif pose d'autant plus de problèmes que la méthode est sensible, car très souvent on peut retrouver de faibles quantités d'anticorps circulants chez des sujets dits normaux.

Il faudra donc choisir dans ce cas entre la sensibilité et la spécificité, en appréciant, suivant différents seuils choisis, le nombre de sujets positifs dans une population dite normale et le nombre de sujets négatifs dans une population de malades.

À partir des résultats obtenus à un seuil déterminé arbitrairement on définit :

- des vrais négatifs (VN) pour ceux qui ont un test négatif dans le groupe des non malades - des faux négatifs (FN) pour ceux qui ont un test négatif dans le groupe des malades
- des vrais positifs (VP) pour ceux qui ont un test positif dans le groupe des malades
- des faux positifs (FP) pour ceux qui ont un test positif dans le groupe des non malades.

La sensibilité diagnostique (Se) représente l'aptitude du test à détecter tous les cas de la maladie (pourcentage de vrais positifs parmi les malades) $Se = VP/(VP+FN)$.

La proportion de faux négatifs s'exprimera par $1-Se$.

La spécificité diagnostique (Sp) représentera l'aptitude du test à ne diagnostiquer que les cas de cette maladie (pourcentage de vrais négatifs parmi les non malades) $Sp = VN/(VN+FP)$.

Le seuil de normalité sera obtenu soit comme précédemment en éliminant 2,5 % des valeurs les plus élevées d'une population témoin ou en utilisant des populations de malades et en choisissant le seuil en fonction de la spécificité et de la sensibilité.

La courbe R.O.C. (Receiver Operating Characteristic curve) est une représentation graphique qui s'établit en positionnant, pour chaque seuil choisi par l'utilisateur, un point d'abscisse $1-Sp$ et d'ordonnée Se . Elle permet d'optimiser le choix du seuil en fonction des options prises en étudiant les répercussions que peuvent avoir les faux négatifs et les faux positifs (Mercier M., 1997).

II.1- Données biochimiques

II.1.1 - Structure et synthèse

Synthétisée par les cellules thyrotropes de l'antéhypophyse, l'hormone thyroïdienne (TSH) est le principal facteur régulateur de la glande thyroïde.

La TSH appartient à la famille des hormones glycoprotéiques. Cette famille regroupe la TSH, l'hormone lutéotrope LH, l'hormone folliculotrope FSH et l'hormone chorionique gonadotrope hCG. Ces hormones sont formées de l'association non covalente de deux sous-unités : une sous-unité α commune aux quatre hormones glycoprotéiques au sein d'une même espèce, et une sous-unité β qui confère à l'hormone sa spécificité immunologique et biologique (Pierce, 1981). Les sous-unités libres sont inactives ; l'activité biologique requiert l'association $\alpha\beta$.

Les glycosylations ont lieu de façon concomitante à la synthèse des sous-unités, puis il y a formation du dimère $\alpha\beta$, avant la sortie du réticulum endoplasmique.

En fin de synthèse, la TSH humaine est une glycoprotéine de 28 à 30 kDa ; la sous-unité α comporte 92 acides aminés ; la sous-unité β comporte 112 acides aminés (Green, 1988). La présence des chaînes glycanes est indispensable pour que la TSH acquiert son activité biologique.

L'hétérogénéité des chaînes glycanes implique l'existence de plusieurs isoformes de la TSH, différant entre elles par leur point isoélectrique (Keel, 1989). Ces différentes formes sont le support de variations d'activité et de demi-vie biologique de l'hormone, avec ou sans retentissement clinique. La TSH humaine purifiée à partir d'extraits hypophysaires comprend une dizaine d'isoformes qui varient aussi bien par leurs propriétés physiques qu'antigéniques et biologiques (demi-vie, capacité de liaison au récepteur) (Sergi, 1991). On sait par exemple que dans l'hypothyroïdie d'origine secondaire (ou centrale), il y a une perte de la bioactivité de la TSH (Papandreou, 1993).

II.1.2- Régulation

La synthèse et la sécrétion de la TSH sont régulées par deux facteurs principaux et antagonistes. La TRH (TSH Releasing Hormone), tripeptide Glu-His-Pro sécrété dans le système porte hypothalamo-hypophysaire, stimule essentiellement la sécrétion de la TSH et l'organisation des modifications post-traductionnelles (Ponsin, 1983). De façon opposée, les hormones thyroïdiennes inhibent la synthèse de la TRH au niveau hypothalamique et exercent leur rétrocontrôle négatif sur la TSH au niveau hypophysaire (Shupnik, 1987). Il découle de cette régulation que la T4 libre sérique reflète l'activité sécrétoire de la glande thyroïde et que la TSH sérique constitue un indicateur des effets biologiques des hormones thyroïdiennes circulantes. Ces deux paramètres apportent des informations complémentaires sur la normalité de la glande et de sa fonction, mais la TSH est l'indicateur le plus sensible pour évaluer un dysfonctionnement thyroïdien, car une variation minimale de la concentration sérique de T4 libre provoque une réponse très amplifiée de la concentration sérique de TSH (Spencer, 1990). Cependant, la TSH répond aux variations de la T4 libre

avec un temps de latence important, au moins 8 semaines pour une réponse complète, dont il faut tenir compte lors du contrôle hormonal de l'équilibre d'un traitement substitutif (ou de l'efficacité d'un traitement de l'hyperthyroïdie (Toft, 1974)).

Plusieurs autres facteurs modulent la synthèse et la sécrétion de TSH : la somatostatine, la dopamine et les glucocorticoïdes inhibent la sécrétion de TSH. En particulier, les glucocorticoïdes diminuent la concentration sérique de TSH basale et inhibent les pics nocturnes caractéristiques de la sécrétion de TSH. En revanche, la noradrénaline stimule la synthèse de TSH et participe à l'adaptation au froid.

II. 1.3- Activité biologique

Les actions biologiques de la TSH dépendent de la liaison de l'hormone au niveau de récepteurs spécifiques présents sur la surface des thyrocytes. Le récepteur de la TSH appartient à la famille des récepteurs à sept segments transmembranaires couplés aux protéines G vers l'adénylate cyclase, dont le prototype est le récepteur β -adrénergique (Misrahi, 1995). L'extrémité N-terminale du récepteur est située vers l'extérieur, l'extrémité C-terminale interne étant impliquée dans la transduction du signal. Le récepteur de la TSH, comme le récepteur des autres hormones glycoprotéiques, est caractérisé par la présence d'un volumineux domaine extracellulaire glycosylé qui constitue le site de liaison de l'hormone (Combarrous, 1992)

La liaison stéréospécifique du dimère de TSH au niveau du domaine extracellulaire du récepteur entraîne l'activation de ce dernier. Le signal est médié à la fois par les protéines G vers la production d'AMPC et par la voie de l'inositol phosphate (Laugwitz, 1996). Ces voies d'activation sont à l'origine des effets physiologiques de la TSH. La TSH active la prolifération cellulaire du tissu thyroïdien et stimule toutes les étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes : synthèse de la thyroglobuline, transcription des transporteurs pour l'iodure, transport actif de l'iodure, iodation de la thyroglobuline, clivage protéolytique de la thyroglobuline, sécrétion des hormones thyroïdiennes.

II.2- Intérêt clinique. Dosages

Par son rôle essentiel de régulation, la concentration sérique de TSH constitue un paramètre majeur de l'exploration fonctionnelle thyroïdienne. La TSH est le paramètre le plus sensible pour dépister les troubles thyroïdiens primaires (Bauer, 1996). De plus, les dosages de la TSH s'étant considérablement affinés au cours des dix dernières années, le dépistage d'une dysthyroïdie est de plus en plus souvent réalisé par une demande isolée de dosage de la TSH sérique.

II.2.1- Évolutions des techniques de dosages

Les premiers dosages de la TSH sérique ont été réalisés dans les années 50 (Mc Kenzie, 1958) ; il s'agissait de dosages biologiques *in vivo*, rapidement remplacés par des dosages biologiques *in vitro*. Ces premiers dosages de TSH présentaient une mauvaise sensibilité ; en particulier, ils ne permettaient pas la détection des concentrations sériques physiologiques de TSH sans extraction préalable de l'hormone.

Les années 60 ont vu la multiplication des dosages radioimmunologiques (RIA) de la TSH par technique compétitive, rendus possibles après l'obtention d'anticorps dirigés contre la TSH humaine purifiée. Ces dosages, permettant la quantification de la TSH sérique sans extraction préalable, ont été rapidement utilisés en routine. Malheureusement, ils ne mesuraient pas des concentrations sériques de TSH inférieures à 0,8 mUI/L, pour les meilleurs d'entre eux.

L'essor des biotechnologies, et en particulier l'obtention d'anticorps monoclonaux chez la souris, a permis d'améliorer la spécificité des dosages. Dans le même temps, le développement des dosages immunométriques (ou dosages « sandwich ») appliqué à la TSH en 1985 ont permis d'améliorer de façon considérable la limite de détection du dosage. De façon schématisée, ces dosages consistent à capturer la TSH entre un anticorps monoclonal en excès fixé sur une phase solide et un second anticorps (monoclonal ou polyclonal) marqué par un traceur (figure 1). Cette configuration du système améliore la sensibilité de la détection par rapport aux méthodes par compétition, dont la sensibilité est étroitement dépendante de l'affinité de l'unique anticorps pour l'hormone. Ces dosages ont été initia-

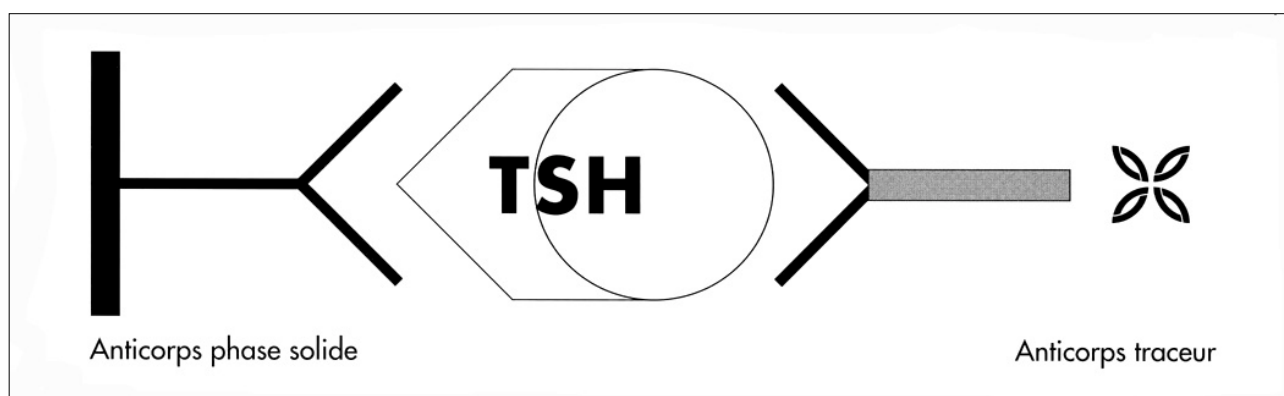


Figure 1 : Dosage immunométrique de la TSH

lement appelés « ultrasensibles ». De plus, la spécificité des dosages immunométriques est déterminée par la sélectivité combinée des deux anticorps, et ces dosages sont intrinsèquement plus spécifiques que les dosages avec un seul site, car il y a une double reconnaissance épitopique. En plus du gain notable de sensibilité et de spécificité par rapport aux méthodes compétitives, les dosages immunométriques sont robustes, de réalisation rapide et permettent des mesures dans une gamme étendue de concentrations.

Le premier anticorps du dosage « sandwich », présent en excès et fixé en phase solide, est en général dirigé contre la sous-unité β de la TSH (spécifique de l'hormone). La quantification de la TSH liée est réalisée par l'addition d'un second anticorps anti-TSH, portant un signal mesurable et dirigé le plus souvent contre la sous-unité α ou la jonction α - β . Les premiers dosages immunométriques de la TSH utilisaient un marquage radioisotopique du second anticorps. Compte tenu des contraintes que cela imposait (protection contre les rayonnements ionisants, génération de déchets radioactifs, péremption rapide de certains traceurs à demi-vie courte), les immunoessais non isotopiques se sont développés parallèlement.

Dans les années 90, des modifications dans le développement du signal de mesure ont permis de donner naissance à des dosages immunométriques dits de troisième génération, qui présentent une limite de détection encore améliorée d'un facteur 10.

Plus cette limite de détection est basse, meilleur est le dosage. En effet, l'abaissement de la limite de détection constitue une sécurité pour le clinicien en lui permettant théoriquement de distinguer une valeur basse de TSH rencontrée dans certaines pathologies non thyroïdiennes (NTI : Non Thyroïdal Illness) de l'effondrement de la concentration sérique de la TSH caractéristique de l'hyperthyroïdie franche (Klee, 1993). En pratique, même avec les meilleurs dosages, il persiste toujours un chevauchement dans les valeurs basses entre les concentrations des patients NTI et celles des patients hyperthyroïdiens (Franklyn, 1994).

II.2.2- Critères de qualité, Contrôle de qualité

a - Limite de détection

De façon générale, un des critères de qualité importants pour un dosage est de présenter une limite de détection basse, c'est-à-dire une capacité robuste à mesurer des taux faibles d'analyte. Depuis la commercialisation des premières trousse de dosage de la TSH, cette notion de limite de détection a fait l'objet de différentes approches. Le fabricant de la trousse indique une limite de détection analytique (LDA) déterminée à partir de la répétabilité inter-essai du calibrateur zéro. Cette LDA est évaluée analytiquement à partir de la réponse moyenne du calibrateur zéro + 2 (ou 3) écarts-types. Elle repose entièrement sur les caractéristiques de ce calibrateur, réactif ne contenant *généralement* pas de sérum humain. Optimisée par l'Industriel, elle est toujours très basse et très reproductible ; elle ne constitue qu'un repère de peu de valeur.

En 1987, le Comité de Nomenclature de l'American Thyroid Association classe les dosages de TSH disponibles en fonction de leurs performances. Un dosage de TSH est dit sensible si le sérum d'un patient cliniquement hyperthyroïdien donne un résultat inférieur d'au moins 3 écarts-types à la moyenne des valeurs normales, avec un intervalle de confiance de 99 %. Ce critère a été choisi en raison de l'importance clinique de faire la distinction entre les valeurs basses de l'hyperthyroïdie et les valeurs normales.

La LDA ne constituant qu'un indicateur optimisé de qualité, elle ne doit absolument pas être confondue avec la limite de détection fonctionnelle (LDF) du dosage, seule intéressante en pratique clinique, et qui doit s'évaluer dans les conditions réelles du dosage, c'est-à-dire en inter-essais.

Actuellement un point de vue consensuel consiste à considérer la LDF d'un dosage de TSH comme la plus petite valeur de TSH présentant un coefficient de variation (CV) inter-essais inférieur ou égal à 20 % (Nicoloff, 1990). Cette évaluation doit être faite sur une période suffisante, si possible sur plusieurs lots de réactifs, à partir de sérums humains pour reproduire les conditions dans lesquelles les patients sont dosés en routine (Spencer, 1996). Pourquoi avoir choisi 20 % comme limite arbitraire pour le CV inter-essais ? L'argumentation s'appuie sur le fait que le CV inter-essais ne doit pas dépasser la moitié de la variation biologique interindividuelle (Fraser, 1993), elle-même de l'ordre de 30 % à 40 % . En pratique, on observera que cette limite de détection fonctionnelle concorde empiriquement avec la discrimination des hyperthyroïdies franches non traitées, dont les concentrations sériques de TSH seront toujours trouvées inférieures à la LDF. Si cela n'est

pas le cas, on évoquera « un problème de matrice » du dosage, probablement en relation avec des liaisons non spécifiques (voir plus loin).

La notion de limite de détection fonctionnelle a conduit à parler de générations de dosages de la TSH.

Ø Les premiers immunodosages par compétition ne permettant pas de mettre en évidence une baisse de la concentration sérique de la TSH sont appelés dosages de première génération, leur LDF est de l'ordre de 1 à 2 mUI/L. Ces anciens dosages ne sont plus commercialisés en France.

Ø A partir de 1985, les immunodosages par technique immunométrique « sandwich », ont permis d'objectiver la baisse de la concentration sérique de la TSH observée dans l'hyperthyroïdie. Ils sont appelés dosages de deuxième génération (ils ont été initialement appelés « ultrasensibles »). Leur LDF est de l'ordre de 0,1 à 0,2 mUI/L.

Ø Depuis 1991, les immunodosages « sandwich » ont été améliorés au niveau de la précision de la mesure des concentrations basses. Ils sont appelés dosages de troisième génération. Leur LDF est de l'ordre de 0,01 à 0,02 mUI/L.

Contrôle de qualité

Il faut garder à l'esprit que la limite de détection d'une série de mesures donnée dépend beaucoup de la qualité des pipetages bien sûr, de la qualité de la recalibration (pour un automate), et de la qualité des étapes de lavage, car le rapport « signal bruit de fond » est très critique dans les basses valeurs. Un dosage dont les performances annoncées sont celles d'une troisième génération, pourra, par exemple, se comporter comme un dosage de deuxième génération si les étapes de lavage n'ont pas été bien effectuées (de même, un dosage de deuxième génération de qualité imparfaite pourra se comporter comme un dosage de première génération) (Spencer, 1995). Pour certains utilisateurs, l'avantage de la troisième génération est de garantir au moins les performances d'une deuxième génération, quelles qu'aient été les conditions de la manipulation. C'est dire tout l'intérêt d'inclure un sérum de contrôle à concentration basse de TSH dans chaque série de mesure, et de ne pas se contenter d'un contrôle de qualité sur les concentrations normales et hautes.

b - Spécificité

Le dosage sérique de TSH ne doit plus poser aujourd'hui de problème de réactions croisées avec les gonadotrophines. Quelques unes des premières techniques « sandwich » ont donné au premier trimestre de la grossesse des résultats erronés (Mc Bride, 1987).

Le problème de la spécificité s'adresse en fait à la reconnaissance des différentes isoformes par les dosages actuels, incapables de reconnaître spécifiquement les isoformes biologiquement actives, car l'ensemble des isoformes est dosé. Néanmoins quelques différences de reconnaissance ont été mises en évidence pour certains couples d'anticorps reconnaissant préférentiellement l'isoforme de TSH sécrétée lors d'une stimulation par la TRH (Wilkinson, 1993 ; Sapin, 1996).

c - Effet crochet (Hook effect)

L'erreur aux fortes concentrations, inhérente aux techniques « sandwich » et bien connue dans les dosages de marqueurs tumoraux, ne concerne en fait que très rarement le dosage de TSH, car il a été décrit pour des concentrations supérieures à 1 000 mUI/L, exceptionnellement rencontrées dans l'hypothyroïdie primaire.

II.3- Interprétation. Tests dynamiques

II.3.1- Données préanalytiques

* *Moment du prélèvement* : La concentration sérique de TSH présente un rythme circadien, avec un pic dans la première partie de la nuit (voir plus loin). Les prélèvements peuvent donc être pratiqués tout au long de la journée, à condition de s'écarter des phases de lipémie postprandiale, pouvant occasionner des erreurs de pipetage.

* *Conditions du prélèvement* : Le prélèvement doit être fait sur tube sec (avec ou sans gel séparateur) ou sur anticoagulant, en se conformant aux conditions de prélèvement conseillées par le fournisseur (certains systèmes analytiques utilisant la phosphatase alcaline interdisent le prélèvement sur EDTA par exemple ; un problème avec des tubes de prélèvement contenant un polymère de silicone a été signalé pour un dosage de TSH utilisant le couple avidine-biotine (Wickus, 1992)).

* *Conservation du prélèvement* : La TSH est stable plusieurs mois à - 20°C et supporte un cycle de congélation/décongélation.

Des discordances entre les résultats obtenus sur sérum frais et les résultats sur sérum congelé ont été rapportées pour certains systèmes de dosage, et sur certains sérums, incriminant une interférence négative du complément, apparente sur sérum frais uniquement (Butler, 1995). Lorsqu'elle est suspectée, cette interférence peut être éliminée en laissant vieillir le sérum à température ambiante ou en redosant la TSH sur un prélèvement fait sur EDTA (si la méthode l'autorise).

D'autres discordances ont été rapportées sur certains sérums ayant subi un séjour prolongé à température ambiante, et donnant des résultats faussement élevés ; aucun mécanisme d'interférence n'a encore été élucidé à ce jour dans ce cas (Spencer, 1995).

II.3.2- Causes d'erreur, artefacts analytiques

Actuellement, le dosage de la TSH fait partie des immunodosages les mieux standardisés en routine de laboratoire. Cependant, certains problèmes analytiques doivent tenir les biologistes en éveil.

a - Anticorps hétérophiles

Le premier problème concerne l'interférence des anticorps hétérophiles dans le dosage de la TSH. Il s'agit d'anticorps humains dirigés contre des immunoglobulines animales, capables de ponter les deux anticorps du sandwich, ce qui entraîne un résultat en général faussement élevé (Boscato, 1988) (figure 2). Bien que toutes les trousse de dosage commercialisées actuellement contiennent des immunoglobulines non spécifiques destinées à neutraliser l'interférence due aux anticorps hétérophiles, ces Ig non spécifiques sont présentes en quantité limitée dans le réactif et peuvent ne pas suffire à bloquer tous les

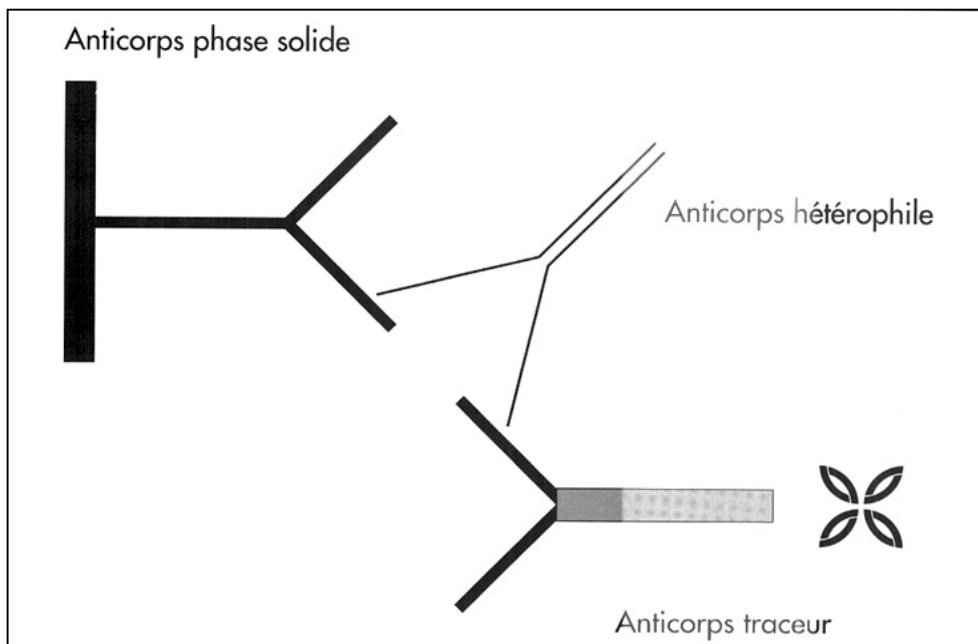


Figure 2 : Mécanisme de l'interférence d'un anticorps hétérophile

types et toutes les concentrations possibles d'anticorps hétérophiles, qui sont très variables d'un patient à l'autre. Ainsi la fréquence de cette interférence est devenue faible, mais un résultat erroné reste possible (Zweig, 1987). Certaines techniques seraient plus fragiles que d'autres à cet égard (Mikosh, 1997), mais aucune technique ne peut être totalement à l'abri de ce type d'interférence.

Les plus connus des anticorps hétérophiles sont les RAMA (Human AntiMouse Antibodies), qui peuvent réagir avec le fragment Fc des anticorps monoclonaux du réactif, produits chez la souris. Ils peuvent apparaître suite à l'injection d'anticorps monoclonaux chez un patient, suite à un vaccin, suite à des contacts environnementaux avec différentes espèces de mammifères, car la spécificité d'espèce est large (fermiers, vétérinaires, personnel travaillant en animalerie) (Fiad, 1994). Ils s'observent également dans les pathologies auto-immunes (Després, 1998 ; Frost, 1998).

Les Facteurs Rhumatoïdes peuvent également perturber le dosage de TSH en se comportant comme des anticorps hétérophiles, et conduire à des artefacts par excès dans les dosages immunométriques de TSH (Després, 1998). On les retrouve chez 70 % des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, mais également dans différentes pathologies auto-immunes, chez des sujets sains (le plus souvent des personnes âgées), et chez les sujets atteints de pathologie infectieuse chronique. Cette interférence serait en fait peu fréquente avec les anticorps monoclonaux dans la mesure où les facteurs rhumatoïdes reconnaissent les fragments Fc de différentes Immunoglobulines de mammifères, mais ont en général une affinité faible pour les immunoglobulines de souris (Weber, 1992 ; Hamako, 1995).

Comment mettre en évidence un artefact de type anticorps hétérophile, et comment s'en débarrasser ?

Au départ, une concentration sérique de TSH élevée ne paraissant pas cliniquement cohérente, ou discordante par rapport aux dosages d'hormones libres, fait soupçonner une interférence.

La mise en évidence de l'artefact passe :

- soit par un contrôle avec une autre technique,
- soit par un test de dilution,
- soit par la neutralisation de l'artefact, permettant éventuellement d'identifier l'anticorps perturbateur.

La neutralisation fait intervenir :

- des méthodes physicochimiques (prétraitement par le polyéthylène glycol (PEG), par la chaleur, ou par le mercaptoéthanol ou le dithiothreitol (à condition que l'analyte se prête à ces traitements, ce que l'on vérifiera en faisant subir le même traitement à des sérums connus et éventuellement aux calibrateurs) (Levinson, 1997).
- des méthodes immunologiques (prétraitement par des immunoglobulines non immunes ou du sérum de la même espèce animale que les anticorps du dosage ; ou prétraitement par des immunoglobulines non immunes polymérisées, ou adsorption sur une phase solide portant la protéine A ou des anti-immunoglobulines).

b - Les anticorps anti-TSH

Ils sont observés plus rarement, mais peuvent eux aussi augmenter de façon artefactuelle la concentration de TSH (Sapin, 1996). Ces auto-anticorps ont été rapportés dans la maladie de Basedow (8 cas sur 2 500) (Ochi, 1989). Ces anticorps reconnaîtraient en fait plus volontiers la TSH bovine ou porcine que la TSH humaine. Plus rarement, ces anticorps se rencontrent chez le sujet euthyroïdien et reconnaissent la TSH humaine (Tamaki, 1995). La TSH complexée à l'autoanticorps pourra être active ou inactive, biologiquement et immunologiquement (c'est-à-dire plus ou moins reconnue par les anticorps du dosage). Le mécanisme d'apparition de ces auto-anticorps reste inconnu (Tamaki, 1995). L'hypothèse du réseau idiotypique a été évoquée pour expliquer leur présence, mais reste discutée (Noh, 1989). La mise en évidence des auto-anticorps dirigés contre la TSH humaine fait appel à des techniques de recherche.

c - Liaisons non spécifiques non identifiées

Certaines interférences dans le dosage de TSH, de type liaison non spécifique, ne sont pas élucidées à ce jour (Laurberg, 1993). Ces liaisons non spécifiques dépendent étroitement de la mise au point de la méthode de dosage ; leur nature est la plupart du temps non identifiée. En général, ces liaisons non spécifiques ne produisent pas un artefact spectaculaire, mais se manifestent par des concentrations de « TSH » incomplètement effondrées dans l'hyperthyroïdie.

Parmi ces liaisons non spécifiques, le problème complexe des anticorps anti-phosphatase alcaline a été par exemple évoqué pour les dosages utilisant la phosphatase alcaline comme

marqueur. Ils ont incité les fournisseurs concernés à inclure de la phosphatase alcaline inactivée dans leur réactif.

En résumé, la qualité d'un dosage de TSH s'apprécie par sa limite de détection fonctionnelle, sa précision sur toute la gamme des concentrations mesurables, mais aussi par sa capacité à bien discriminer les hyperthyroïdies.

II.3.3- Variations physiologiques et valeurs de référence

La concentration sérique basale de TSH chez l'adulte sain se situe dans un intervalle allant de 0,2 à 4 mUI/L environ, ces bornes variant selon les techniques de mesure. Contrairement à d'autres paramètres biologiques, la distribution des valeurs physiologiques de TSH sérique n'est pas gaussienne mais asymétrique, ce dont on tiendra compte lors de l'évaluation des valeurs de référence. Après transformation logarithmique, cette distribution se rapproche d'une loi de Gauss.

* *Rythme circadien* : La TSH est sécrétée selon un rythme circadien avec un pic sérique nocturne (valeurs maximales à 02 h en moyenne, valeurs minimales dans l'après-midi) (Behrends, 1998). La différence entre le pic et le nadir est de l'ordre de 1 mUI/L chez le sujet sain (Keffer, 1996). Le profil de sécrétion de la TSH établi sur 24 heures met en évidence la pulsatilité de la sécrétion de TSH, avec 12 pulses de 0,5 mUI/L d'amplitude moyenne chez le sujet sain par 24 heures (Brabant, 1990). Certaines pathologies thyroïdiennes et non thyroïdiennes se traduisent de façon précoce par la diminution du pic nocturne.

* *Facteurs environnementaux* : Les effets des saisons (hiver/été) sur la fonction thyroïdienne sont détectables sur des grandes séries, mais sont d'amplitude très faible (Fisher, 1996). De même, l'exposition aux températures basses n'est pas à même de créer une variation significative sous nos climats.

* *Posture, exercice* : L'immobilisation, la posture et l'exercice physique induisent des variations d'amplitude très minime, sans impact sur le diagnostic biologique (Keffer, 1996)

* *Variation en fonction de l'âge* : À la naissance, on observe un pic néonatal de la concentration sérique de TSH, et les concentrations de TSH du nouveau-né sont supérieures à celles de l'adulte. Le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale est réalisé au 3^e jour de la vie dans des laboratoires spécialisés, avec des techniques particulières, adaptées à la mesure de concentration de TSH sur quelques gouttes de sang total. La positivité du dépistage implique la mise en route très rapide du traitement substitutif.

* *Chez la femme enceinte* : Les concentrations sériques élevées d'hCG du premier trimestre de grossesse sont associées à une stimulation de la thyroïde, car l'hCG possède une activité TSH-like (Glinoe, 1990). Ceci se traduit par une diminution de la concentration sérique de TSH au premier trimestre, qui dans environ 5 % des cas, s'abaisse en dessous des valeurs de référence. Au deuxième et au troisième trimestres, les concentrations sériques de TSH remontent.

II.3.4- Variations pharmacologiques ou liées à des pathologies non thyroïdiennes

Peu d'agents pharmacologiques sont susceptibles de modifier les concentrations sériques basales de TSH (en dehors des traitements susceptibles d'induire une dysthyroïdie, comme le lithium, l'amiodarone, l'interféron). Les glucocorticoïdes à fortes doses peuvent diminuer la sécrétion de TSH, ainsi que la dopamine administrée « en aigu ». Dans les maladies graves non thyroïdiennes (patients en soins intensifs) et dans certaines dépressions endogènes (Poirier, 1995), des diminutions transitoires de la concentration de TSH peuvent être observées mais leur signification est peu claire. L'influence d'un hypercortisolisme endogène est évoquée pour les expliquer (Nicoloff, 1993).

II.3.5- Test dynamique

Depuis l'amélioration de la limite de détection des dosages de TSH, le recours au test dynamique est devenu peu fréquent, car l'épreuve dynamique fournit dans la grande majorité des cas la même information que le dosage de base (signalons toutefois que la réponse à la TRH est mieux corrélée à la concentration de TSH nocturne qu'à la concentration au cours de la journée). Le test de stimulation par la TRH (200 à 250 µg en I.V. lente, dosages aux temps 0,30 et 60 minutes) n'est plus beaucoup pratiqué mais participera à la démarche diagnostique d'identification des troubles d'origine haute (hypothyroïdie « centrale », sécrétion inappropriée de TSH).

■ III. LE DOSAGE DES HORMONES THYROÏDIENNES LIBRES (M.P. BOUNAUD)

III.1- Introduction

Les hormones thyroïdiennes, 3,3',5 tri-iodothyronine (T3) et 3,3', 5,5' tétra-iodothyronine ou thyroxine (T4) circulent pour leur plus grande part transportées par des protéines plasmatiques : 99,97 % de la T4 et 99,70 % de la T3 sont liées à la Thyroxine Binding Globuline (TB G) pour la majeure partie, à la Préalbumine (PA) et à l'Albumine (A) dans une moindre proportion. Les hormones libres T4I (0,03 % de la T4) et T3I (0,3 % de la T3), sont en équilibre constant avec les fractions liées. Les hormones libres constituent les entités biologiquement actives car immédiatement disponibles pour pénétrer dans la cellule. La détermination de leur concentration est plus utile que celle des hormones totales quand il s'agit d'exploration thyroïdienne.

III.2- Dosage des hormones totales

Les dosages sériques de T3 et T4 totales mesurent à la fois les formes libres et liées. Ces dosages sont directement influencés par les concentrations des protéines de transport ou par d'éventuelles modifications de leur affinité pour la T3 ou la T4. Toute variation de concentration de ces protéines, notamment de la TBG modifie dans le même sens les concentrations de T3 et de T4 totales. Ainsi la concentration de T4, qui est élevée en cas de grossesse ou de traitement par les œstrogènes (augmentation respectivement physiologique et iatrogène de la concentration de TBG), est diminuée dans tous les cas où la concentra-

tion en protéines sériques est abaissée (syndrome néphrotique, insuffisance hépatique sévère...). Dans ces conditions un dosage de TBG est nécessaire pour une interprétation correcte des résultats des concentrations sériques de T3 e T4 totales. Les modifications d'affinité sont surtout d'origine médicamenteuse. De nombreux médicaments peuvent modifier la capacité de transport des protéines porteuses, notamment par compétition au niveau de ces protéines avec les hormones thyroïdiennes. C'est le cas des salicylés, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, de l'héparine... Toutes ces causes de modification de concentration ou d'affinité des protéines de transport sont à l'origine de variations des concentrations sériques de T3 et T4 totales susceptibles de provoquer des erreurs de diagnostic et font préférer aujourd'hui la mesure des hormones thyroïdiennes libres.

III.3- Méthodes de dosage des hormones thyroïdiennes libres

Les mesures précises des concentrations sériques de T3I et de T4I sont difficiles. D'une part, l'équilibre dynamique entre les hormones et les protéines de transport rend impossible un dosage direct. D'autre part, l'activité des composants de l'équilibre est très dépendante de facteurs physicochimiques qui risquent d'être modifiés au cours du dosage : température, force ionique, pH, etc. Quelle que soit la technique de mesure envisagée, elle comprend une extraction des hormones libres et un immunodosage par compétition.

C'est à partir du type d'extraction, physico-chimique ou immuno-chimique, que sont classées les méthodes de dosage des hormones thyroïdiennes libres.

III.3.1- Les méthodes avec extraction physico-chimique

a - Dialyse à l'équilibre et ultrafiltration

Ces deux méthodes comportent une séparation physique entre les hormones libres et les hormones liées aux protéines de transport, suivie d'un dosage direct par méthode radioimmunologique de la fraction libre dans l'ultra-filtrat ou le dialysat (fig. 1). Ce sont des méthodes de référence. En pratique, elles s'avèrent difficilement utilisables en routine car relativement laborieuses (Nelson, 1988).

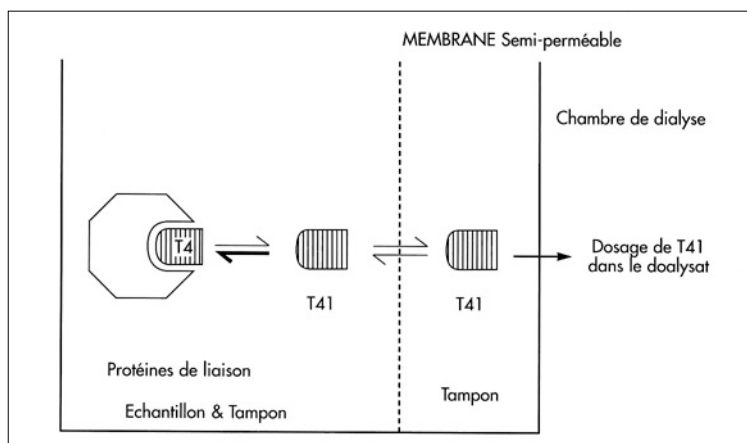


Figure 1 : Principe de la dialyse à l'équilibre

b - Méthode chromatographique

Cette méthode, mise au point par Romelli, repose sur l'adsorption sur colonne de Sephadex LH 20 d'une quantité d'hormone (T4 ou T3) proportionnelle à la concentration d'hormone libre présente dans le sérum. Les hormones adsorbées sont éluées puis dosées par méthode radio-immunologique (Romelli, 1979). Il s'agit là encore d'une méthode peu utilisée pour les mêmes raisons que ci-dessus.

III.3.2- Les méthodes avec immuno-extraction

L'immuno-extraction est réalisée en introduisant dans le sérum un système immunologique adapté capable de fixer une quantité de T4 (ou T3) proportionnelle à la fraction de T4 libre (ou T3 libre) présente dans l'échantillon. Un nouvel équilibre est alors formé, et dans des conditions expérimentales bien précises (faible quantité d'anticorps anti-T4 (ou anti-T3) de forte affinité), les quantités de T4 ou de T3 fixées sont proportionnelles aux concentrations de T41 ou de T31 initiales. Ces quantités sont appréciées par la mesure des sites anticorps restés libres.

Il existe trois groupes de techniques : les méthodes en 2 étapes dans lesquelles les sites anticorps libres sont mesurés après séparation de l'immunoextrait, les méthodes en 1 étape où l'extraction et la mesure des sites libres sont simultanées et les méthodes utilisant un anticorps marqué.

a - Les méthodes en deux étapes

Après l'immunoextraction, la phase solide sur laquelle est lié le complexe anticorps-T4 (ou anticorps-T3) est séparée du sérum (fig. 2). Une quantité constante d'hormone (T4 ou T3) native ou modifiée, marquée par un isotope, une enzyme, une molécule fluorescente ou luminescente est ajoutée. Les quantités de traceur fixées par les sites libres de l'anticorps sont en relation directe avec les concentrations initiales d'hormone libre.

L'avantage des méthodes en 2 étapes réside dans l'absence totale de contact entre le traceur et toute substance sérique susceptible de le fixer (protéines vectrices, auto-anticorps anti-T4 ou anti-T3, etc.) (Bunting, 1982).

b - Les méthodes en une étape

L'anticorps anti-T4 (ou anti-T3) et un traceur sont incubés simultanément avec l'échantillon à doser (fig. 3). Le traceur est une hormone modifiée de telle sorte que l'immuno-réactivité vis-à-vis de l'anticorps soit conservée et que l'affinité pour les protéines de liaison soit, si possible, totalement perdue. Il peut s'agir :

- d'une hormone analogue (molécule de T4 modifiée) marquée à l'iode 125 et qui présente une certaine affinité avec les protéines de liaison malgré la modification de structure ; ce traceur tend à être abandonné à l'heure actuelle ;
- d'une hormone conjuguée, complexe T4-macromolécule (enzyme par exemple) dont les dimensions empêchent les liaisons aux protéines de transport ;
- d'une hormone dérivée, T4 biotinylée par exemple.

Dans tous les cas, la mesure de la fraction de traceur lié à l'anticorps permet d'évaluer la concentration de T41(ou T31).

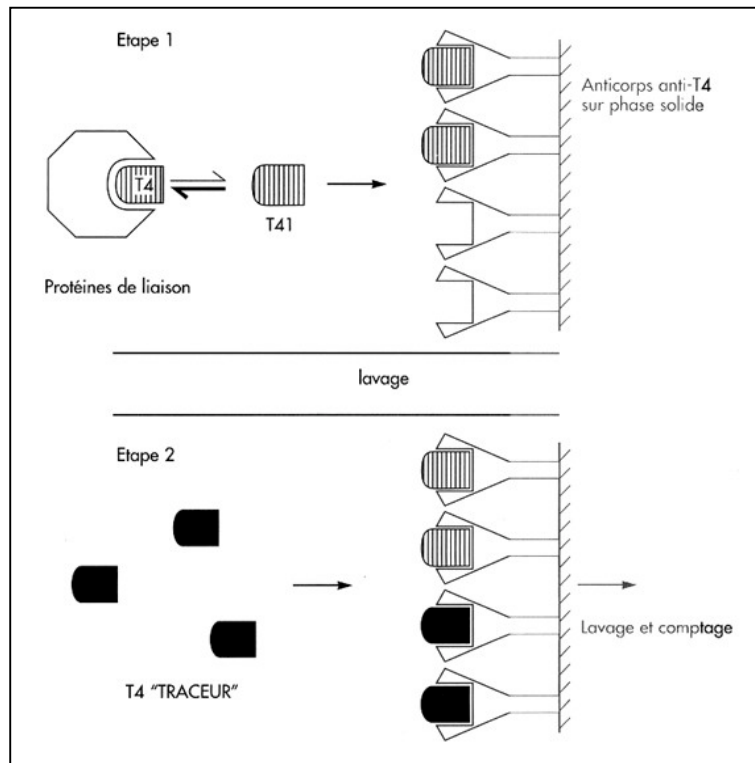


Figure 2 : Principe des méthodes dites en deux étapes

Les performances de cette méthode en une seule étape, très intéressante sur le plan conceptuel, plus rapide, aisément automatisable, reposent sur une hypothèse, l'absence de liaison du traceur aux protéines vectrices. S'il persiste une affinité protéique, la quantité de traceur disponible pour la réaction de compétition devient fonction de la concentration des protéines de liaison du sérum. Les résultats du dosage sont alors erronés, anormalement élevés si le nombre de sites disponibles est augmenté et, à l'inverse, anormalement diminués pour un nombre de sites disponibles réduit (Ekins, 1987).

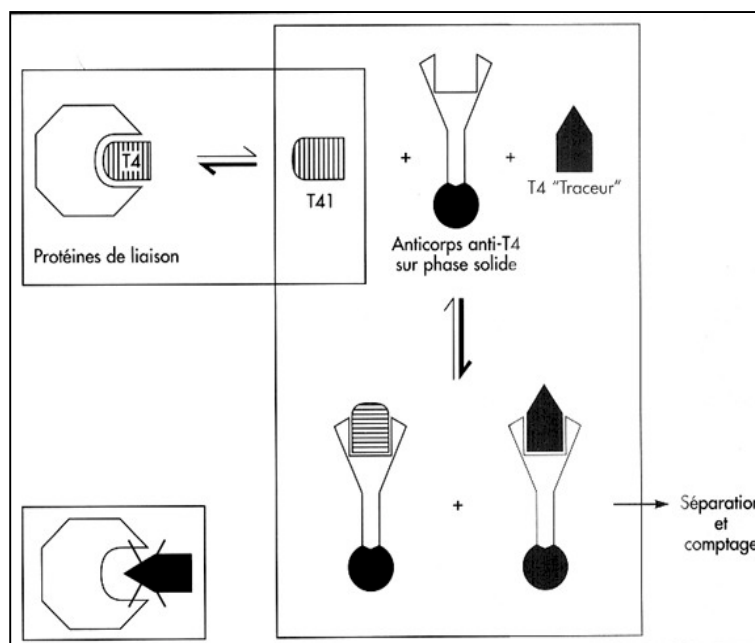


Figure 3 : Principe des méthodes dites en une étape

c - Les méthodes avec anticorps marqué ou antigène immobilisé (technique SPALT (Solid Phase Antigen Linked Technique))

Dans les techniques de dosage avec anticorps marqué ou antigène immobilisé, il y a compétition pour la liaison à l'anticorps anti-T4 marqué (ou anti-T3 marqué) entre l'hormone à doser et un immunoabsorbant immobilisé sur une phase solide (fig. 4). Il s'agit d'un complexe pouvant se lier à l'anticorps mais pas aux protéines de liaison. Dans le cas de la T4I, l'immunoabsorbant est un complexe protéine-T4 ou protéine-T3 ; dans le cas de la T3I, il peut s'agir d'un complexe protéine-T3 ou protéine-di-iodothyronine (T2).

Cette méthode en une étape avec anticorps marqué tend aujourd'hui à se développer en raison de ses bonnes qualités analytiques (Sheehan, 1992).

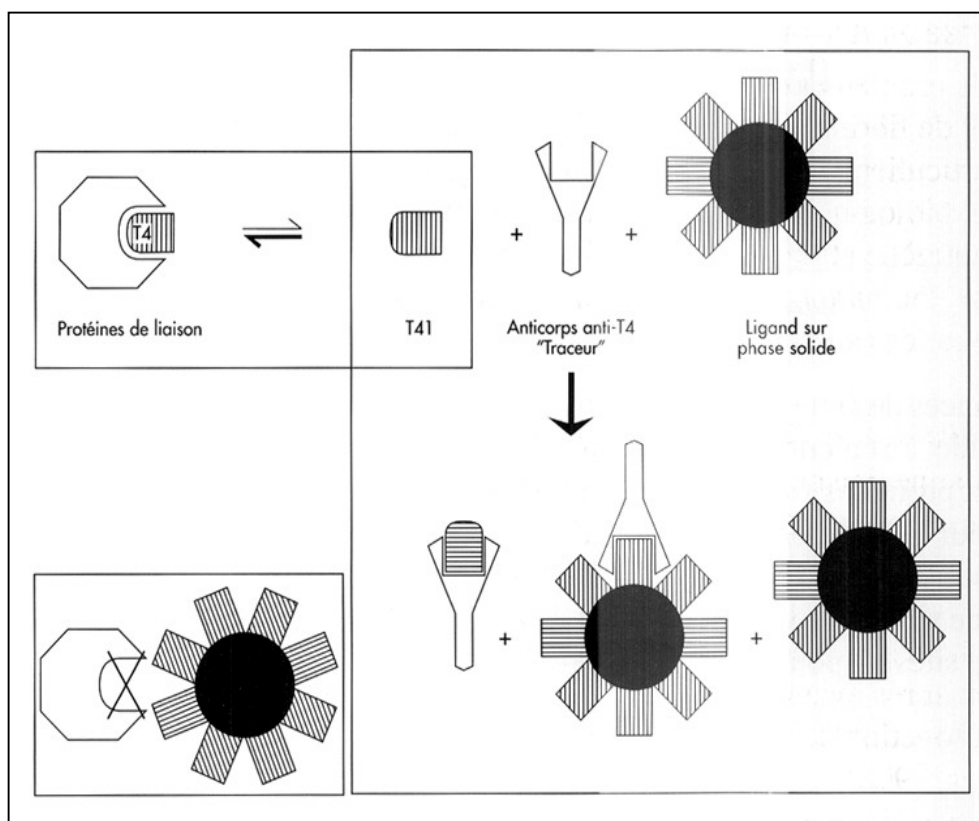


Figure 4 : Principe des techniques SPALT

III.4- Interprétation

De façon générale, les discordances observées dans un bilan thyroïdien biologique ou entre un bilan biologique et un examen clinique ont quatre origines :

- les artefacts analytiques liés à un problème d'échantillon ou à un problème d'interférences dans le dosage ;
- certaines situations physiologiques particulières ;
- les interférences pharmacologiques ;
- certaines pathologies non thyroïdiennes.

Dans le premier cas, les résultats sont erronés. Dans les autres situations, le bilan biologique est réellement modifié sans pathologie thyroïdienne associée.

III.4.1- Artefacts analytiques

a - Phase pré-analytique

Il est possible, bien que rare, que certains incidents puissent se produire au cours de la phase pré-analytique :

- problème d'identification (erreur d'étiquettes) ;
- contamination d'un échantillon par le ou les précédents (en particulier lors de l'utilisation d'automates) ;
- non-prélèvement d'un échantillon ;
- mauvaises conditions de prélèvement : les dosages se font en général sur sérum, les périodes de lipémie postprandiale sont à éviter.

b - Phase analytique

Deux types de problèmes peuvent se produire, des problèmes de pipetage (quantité insuffisante, caillot de fibrine, présence de bulles d'air) ou de contamination d'un échantillon à l'autre (en particulier sur les techniques automatisées) et les problèmes d'interactions avec des composés biologiques présents dans le sérum. Ces composés peuvent interférer avec les réactifs (antigène et/ou anticorps) utilisés dans les systèmes de dosage. Les incidences seront plus ou moins importantes, voire inexistantes, selon les méthodologies (1 étape, 2 étapes, affinité des anticorps...).

- Auto-anticorps anti-hormones thyroïdiennes

Ils provoquent une liaison supplémentaire des hormones thyroïdiennes et/ou du traceur. Si ce dernier présente une affinité non négligeable pour l'auto-anticorps, la quantité disponible pour la réaction de compétition est abaissée. La capacité de liaison du système de dosage étant plus faible, les concentrations de T41 ou T31 mesurées sont faussement élevées. Les méthodes en 2 étapes sont insensibles aux auto-anticorps puisqu'il y a extraction des hormones libres avant le dosage. Dans les méthodes en 1 étape, l'importance de l'interférence est fonction de l'affinité du traceur pour l'auto-anticorps (Leclerc, 1994 ; Sapin, 1995 ; Despres, 1998).

Un résultat de T31 ou T41 discordant avec l'état clinique et/ou le résultat de TSH doit faire évoquer la présence d'un auto-anticorps anti-hormones thyroïdiennes. L'incidence des auto-anticorps dans la population générale est faible 0,01 % d'anticorps anti-T3 et 0,05 % d'anticorps anti-T4. Elle est plus importante en cas de pathologies auto-immunes.

La présence d'auto-anticorps anti-hormones thyroïdiennes est mise en évidence en mesurant, après incubation avec le sérum, le pourcentage de traceur lié précipité par du polyéthylène glycol (Allan, 1982).

- Auto-anticorps anti phase solide

Ce type d'artefact est apparu avec les techniques SPALT. Les interférences sont liées à la présence, dans le sérum, d'anticorps dirigés contre l'un des constituants de la phase solide (Sapin, 1995). Il peut s'agir d'auto-anticorps anti-T3, auto-anticorps anti-T4, auto-anticorps anti-complexe T3-gélatine, auto-anticorps anti-complexe T4-gélatine, etc. Dans tous les cas, ces auto-anticorps bloquent la liaison du ligand à l'anticorps marqué utilisé pour le

dosage. La capacité de liaison du système de dosage étant plus faible, les concentrations de T41 ou T31 mesurées sont faussement élevées. Une très bonne connaissance des réactifs du dosage est utile dans ces cas particuliers pour comprendre l'interférence en cause.

- Facteur rhumatoïde (FR)

Le FR est une IgM qui présente une affinité importante pour le fragment Fc des IgG humaines et une affinité plus faible pour le fragment Fc des IgG d'autres espèces utilisées dans les immunodosages (lapin, mouton, chèvre, souris). La prévalence est de 70 % chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde, moindre dans d'autres pathologies auto-immunes et chez certaines personnes âgées.

Dans certaines techniques en une étape, le FR se fixe sur les anticorps du dosage et inhibe la liaison traceur-anticorps. Une nouvelle fois, la capacité de liaison du système de dosage est plus faible et les concentrations de T41 ou T31 mesurées sont faussement élevées.

Une corrélation significative entre la concentration de FR et l'élévation artificielle de T41 est décrite dans la littérature (Norden, 1997). Cependant, dans la quasi-totalité des cas étudiés, les concentrations de T41 obtenues restent en dessous de la limite supérieure des valeurs normales.

- Modifications importantes des concentrations sériques des protéines de liaison (TBG, PA, A)

Toutes les méthodes de dosage sont des méthodes qui font référence à une gamme étalon. Les étalons sont fabriqués avec des sérums de concentrations et d'affinités protéiques normales, et la validité des résultats repose sur des conditions d'effets protéiques strictement identiques entre les standards et les échantillons. Lorsque ces conditions ne sont pas respectées, les affinités relatives des réactifs vis à vis des protéines de liaison peuvent devenir des facteurs limitant la fiabilité des dosages.

L'évolution des techniques a pris en compte ce problème, et ces interférences, importantes avec les méthodes analogues dans les années 80-85, tendent aujourd'hui à être de moins en moins fréquentes. Elles se rencontrent encore :

- dans l'analbuminémie congénitale, affection très rare (< 1/10 000) ;
- dans la dysalbuminémie congénitale où il y a présence en grande quantité d'un variant d'albumine d'affinité très élevée pour la T4 ;
- en fin de grossesse où les concentrations sériques de protéines vectrices sont augmentées d'environ 25 % ;
- dans certaines affections non thyroïdiennes aiguës ou chroniques (insuffisance rénale, cirrhose, dénutrition, brûlures étendues, etc.).

- Interférences mettant en jeu les acides gras non estérifiés

L'héparine en général a un effet pharmacologique in vivo qui peut se compliquer d'un artefact in vitro. In vivo, l'héparine active une lipoprotéine lipase, ce qui entraîne la libération d'acides gras non estérifiés. L'action de la lipase se continue in vitro. Les acides gras non estérifiés présentent une affinité forte pour les protéines de liaison, en particulier pour l'albumine, avec pour effet un relargage d'hormones libres (fig. 5). Ceci s'observe aussi

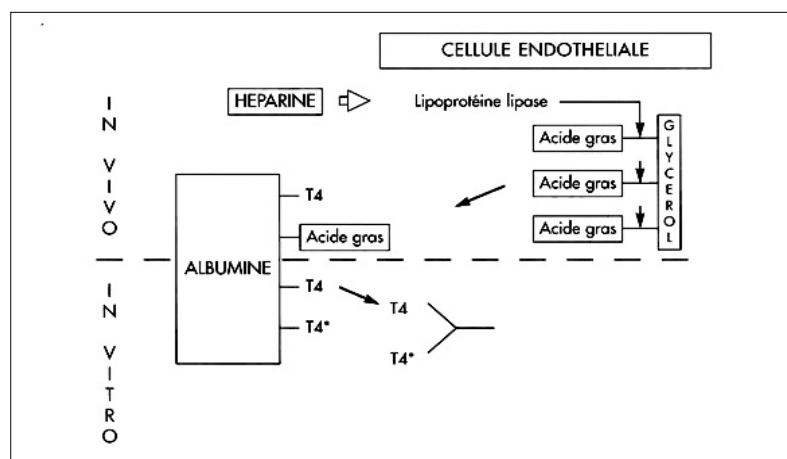


Figure 5 : Mécanisme de l'interférence de l'héparine dans le dosage des hormones thyroïdiennes

bien avec les héparines de haut poids moléculaire qu'avec les héparines de bas poids moléculaire. En pratique, l'élévation des concentrations d'hormones libres est rapidement compensée par le rétrocontrôle hypophysaire, et il est conseillé de réaliser les prélèvements environ dix heures après la dernière injection d'héparine (Stevenson, 1998).

- Spécificité des anticorps

Il existe une réaction croisée lors de la prise médicamenteuse d'acide tri-iodothyroacétique (métabolite de T3) (Tiratricol). Cette molécule interfère fortement dans le dosage de T31.

III.4.2- Variations « physiologiques »

a - Modifications liées à l'âge

- Nouveau-nés

Durant la vie intra-utérine, la T4 n'est sécrétée qu'à partir du 2e trimestre de grossesse ; sa concentration dans le sérum fœtal va progressivement s'élever jusqu'à l'accouchement. La T3 apparaît vers la 12e semaine de grossesse ; à la naissance, sa concentration dans le sérum du nouveau-né reste cependant inférieure à celle de l'adulte.

Chez le nouveau-né, un pic sérique de TSH se produit dans les 12 heures postnatales, une hypersécrétion de T4 et de T3 en résulte durant les 48 heures suivantes. Les concentrations sériques de T4 et de T3 se normalisent respectivement dès la 3e et 4e semaine.

- Sujets âgés

Les perturbations de la biologie thyroïdienne (T3, T4, TSH) sont fréquentes chez le sujet âgé. Elles sont le plus souvent secondaires aux maladies qu'il présente ou liées aux médicaments qu'il reçoit.

Avec l'âge, une fibrose relative du tissu thyroïdien s'installe, ce qui explique une diminution du captage de l'iode et une synthèse de T4 diminuée. Les concentrations plasmatiques de T4 totale ou libre sont cependant normales car il existe une moindre dégradation périphérique de la T4. On a longtemps pensé que la concentration plasmatique de T3 était

diminuée chez le sujet âgé (Schlienger, 1996). En réalité, des études récentes ont montré que ce n'était généralement pas vrai chez le sujet âgé en bonne santé, sauf en cas d'âge extrême (Frankart, 1998).

Les résultats doivent être interprétés avec prudence et il est souvent difficile d'établir le diagnostic d'une vraie dysthyroïdie dans cette population.

b - Modifications au cours de la grossesse

Chez la femme enceinte, la concentration sérique de TBG est accrue sous l'influence des œstrogènes, entraînant une élévation importante (jusqu'à 50 %) de la concentration sérique de T4 totale. La concentration sérique de T4 libre est peu modifiée durant les 2 premiers trimestres ; lors du 3e trimestre, elle s'abaisse légèrement (Glinier, 1990 ; Berghout, 1994) .

III.3.3- Interférences pharmacologiques

Certains médicaments par leur action pharmacologique modifient les concentrations sériques d'hormones circulantes et gênent l'interprétation du bilan thyroïdien. Les perturbations induites sont variées.

a - Baisse de l'affinité de T3 et de T4 pour les protéines porteuses

Principales causes : salicylates et acide acétylsalicylique, anti-inflammatoires non stéroïdiens, héparine... Il en résulte une augmentation des concentrations sériques de T4I et de T3I.

b - Altération de la désiodation de T4 en T3 (inhibition de la 5'désiodase) = syndrome de basse T3

Principales causes : amiodarone, thiouraciles, dexaméthasone et glucocorticoïdes à fortes doses, D et L propranolol, acide iopanoïque et iopodate (agents de contraste radiographique)... Il en résulte une diminution de la concentration sérique T3I avec ou sans augmentation de celle de la T4I.

c - Augmentation de la clairance métabolique

Principales causes : phénobarbital, carbamazépine, rifampicine... Malgré l'augmentation de la clairance métabolique, on n'observe pas de modification des concentrations sériques de T3I et de T4I si la capacité de la thyroïde à augmenter sa production hormonale est préservée.

On peut également noter que la prise de médicaments iodés dont l'amiodarone (Schlienger, 1994), les traitements par le lithium et par l'interféron alpha (Chédin, 1994) peuvent induire de véritables dysthyroïdies dont le diagnostic est parfois délicat.

III.4- Variations pathologiques non thyroïdiennes

La diète, le jeûne, la dénutrition et les efforts physiques intenses entraînent une concentration sérique basse de T3 par modification de la conversion périphérique de la T4 vers la T3 inverse inactive.

Les maladies graves non thyroïdiennes (insuffisance hépatique, insuffisance rénale, diabète, cirrhose, cancers...) sont également responsables de perturbations du bilan thyroïdien (syndrome de basse T3 et/ou syndrome de basse T4) qu'il convient d'interpréter avec prudence.

III.5- Conclusion

Les dosages d'hormones thyroïdiennes libres sont des dosages difficiles car le cahier des charges est exigeant : concentration à doser très faible, équilibre existant in vivo entre formes libres et formes liées à respecter le plus possible (ce qui est difficile en présence d'un anticorps de haute affinité), absence de liaison entre le traceur T4 ou T3 et les protéines vectrices.

En pratique, les techniques de dosage de T4I sont aujourd'hui dans la grande majorité des cas très satisfaisantes et on s'achemine vers une uniformisation des résultats, quelle que soit la méthodologie. Cependant, l'interprétation clinique reste délicate dans certaines situations particulières (Bounaud, 1996). Le dosage de T3I est plus délicat encore que le dosage de T4I, ce qui fait dire à certains auteurs que le dosage de T3 totale, plus aisé, apporte en fait les mêmes informations.

En conclusion, devant une concentration plasmatique d'hormone libre discordante par rapport à la clinique et au dosage de TSH sérique, il importe en premier lieu de savoir s'il s'agit d'un dosage en deux étapes ou en une étape. D'autre part, la connaissance détaillée de la méthode et des réactifs de dosage peut parfois aider à comprendre les mécanismes d'une interférence.

■ IV. LES ANTICORPS (M. IZEMBART)

IV.1- Anticorps antithyroglobuline

Ces anticorps sont dirigés contre la thyroglobuline.

La thyroglobuline est une glycoprotéine de haut poids moléculaire synthétisée par le thyrocyte et stockée au niveau de la colloïde.

Cette molécule comporte de nombreux sites épitopiques mais un nombre limité d'entre eux sont reconnus par les auto-anticorps.

Ces auto-anticorps sont retrouvés dans les pathologies thyroïdiennes auto-immunes (la maladie de Basedow et la maladie de Hashimoto étant les plus fréquentes).

Les anticorps anti-thyroglobuline sont en général polyclonaux et le plus souvent ce sont des IgG (environ 80 % des cas). Ils reconnaissent un nombre limité d'épitopes sur la molé-

cule de thyroglobuline et des cartes épitopiques ont été établies en fonction des diverses pathologies (Henry M., 1990).

Ces anticorps peuvent former des complexes immuns avec la thyroglobuline mais ni le rôle pathogène des anticorps ni celui des complexes ne sont clairement établis (Tomer Y, 1997).

Leur présence est particulièrement importante à détecter lors du dosage de la thyroglobuline car une interférence est possible (cf. thyroglobuline) et leur fréquence est relativement importante chez les patients atteints de cancer thyroïdien (20 à 25 %)

Par contre ces anticorps ne sont pas responsables de pathologies transitoires chez le nouveau-né.

Techniques utilisées

1- L'immunofluorescence indirecte : cette technique est lourde mais spécifique et utilise des coupes de thyroïdes humaines.

2 - L'hémagglutination passive : cette technique rapide et peu coûteuse est bien adaptée au dépistage de masse mais sa précision faible (résultats donnés sous forme d'un titre) lui font souvent préférer les méthodes d'immunoanalyse.

3 - L'immunoanalyse : radioimmunologie, chimiluminescence, immunoenzymologie.

Ces techniques se sont beaucoup développées et sont les plus utilisées actuellement.

Elles s'effectuent soit par contact du sérum avec un support solide contenant l'antigène puis marquage des complexes formés (type sandwich) soit par compétition de la thyroglobuline marquée vis à vis des anticorps du sérum et de ceux supportés par un support solide.

Limites des dosages

- L'absence de standard international : depuis quelques années une référence à des standards européens (MRC 65/93) permet une relative uniformisation des dosages.

- La présence simultanée de l'antigène et de l'anticorps dans le sérum des patients : cette cohabitation de l'antigène et de l'anticorps aboutit inévitablement à la formation de complexes et pose un problème majeur dans l'interprétation des résultats.

Outre la présence d'éventuelles interférences in vitro (variables selon les techniques), il faut tenir compte de la présence possible in vivo d'immuns complexes circulants.

Cette situation peut expliquer en partie la disparité des résultats obtenus avec les différentes techniques.

Prélèvement - Conservation des échantillons

Le dosage s'effectue sur du sérum. Ce sérum doit être congelé s'il n'est pas utilisé rapidement. Comme dans tout dosage d'anticorps, la répétition des congélations et décongélations doit être évitée car elle altère les immunoglobulines et fausse le dosage.

Critères de choix d'un coffret - Contrôle de qualité

Le choix de la technique de dosage doit répondre aux besoins du laboratoire.

Il faut être conscient de la limite de ce dosage en pathologie thyroïdienne « tout venant » où la thyroglobuline est souvent présente à des concentrations élevées, ce qui peut fausser le dosage voire en négativer le résultat.

La reproductibilité pourra être appréciée grâce à un pool de sérums dont la concentration est située à la limite de la positivité indiquée par le fournisseur.

IV.2- Anticorps antimicrosomaux

Anticorps dirigés contre la fraction microsomale du thyrocyte. L'antigène de cette fraction microsomale est représenté dans sa quasi totalité par la peroxydase thyroïdienne (cf. anticorps antiperoxydase) (Hamada, 1987).

Techniques utilisées

1 - L'immunofluorescence : peu utilisée actuellement.

2 - L'hémagglutination passive : cette technique rapide et peu coûteuse est bien adaptée au dépistage de masse (Izembart, 1998) mais sa précision faible (résultats donnés sous forme d'un titre) lui font souvent préférer les méthodes d'immunoanalyse.

3 - L'immunoanalyse : radioimmunologie, immunoenzymologie.

Ces techniques se sont beaucoup développées puis ont été progressivement remplacées par les techniques de dosage des anticorps antiperoxydase.

Limites des dosages

- L'absence de standard international (une référence au standard utilisé pour les anticorps antiperoxydase est parfois mentionnée).

- La fraction antigénique mal définie, ce qui en fait un dosage moins spécifique que celui des anticorps antiperoxydase.

Prélèvement - Conservation des échantillons

Le dosage s'effectue sur du sérum uniquement. Ce sérum doit être limpide et non hémolysé. Il doit être congelé s'il n'est pas utilisé rapidement. Comme dans tout dosage d'anticorps, la répétition des congélations et décongélations doit être évitée car elle altère les immunoglobulines et fausse le dosage.

Critères de choix d'un coffret - Contrôle de qualité

Les critères de choix d'un coffret s'effectuent en fonction de la sensibilité et de la spécificité selon les objectifs du laboratoire.

La reproductibilité peut être appréciée grâce à un pool de sérums dont la concentration est située à la limite de la positivité indiquée par le fournisseur.

IV.3- Anticorps antiperoxydase

Ces anticorps sont dirigés contre la peroxydase thyroïdienne qui représente l'antigène majoritairement représenté dans la fraction microsomale (Ruf J., 1987).

La peroxydase thyroïdienne est l'enzyme clef intervenant dans l'organification de l'iodure. C'est une glycoprotéine de 110 kDa constituée de 933 acides aminés et qui comprend :

- *un segment N terminal extracellulaire (orienté vers la colloïde) ;*
- *un court segment transmembranaire qui permet l'ancrage de la protéine dans la membrane apicale ;*
- *un segment C terminal intracellulaire.*

Cette molécule comporte plusieurs sites épitopiques contre lesquels sont dirigés les anticorps antiperoxydase.

Ces anticorps sont polyclonaux et le plus souvent de type IgG. Ils reconnaissent un nombre limité d'épitopes sur la molécule de peroxydase. Ils fixent le complément et peuvent être cytotoxiques.

Ils sont retrouvés dans les pathologies thyroïdiennes auto-immunes (maladie de Basedow, maladie de Hashimoto et autres thyroïdites lymphocytaires chroniques ou auto-immunes) avec une fréquence supérieure à celle des anticorps antithyroglobuline. Leur présence chez la femme enceinte semble être un signe prédictif du développement des thyroïdites du post partum.

Ils ne sont pas responsables de pathologies transitoires chez le nouveau-né.

On peut retrouver une faible concentration de ces anticorps chez des sujets sains, lors de pathologies auto-immunes non thyroïdiennes ou lors d'antécédents familiaux de pathologies auto-immunes thyroïdiennes.

Techniques utilisées

Ce sont toutes des techniques d'immunoanalyse utilisant de la thyroperoxydase et des anticorps antiperoxydase.

Plusieurs différences s'observent cependant entre les coffrets présents sur le marché :

- l'origine de la peroxydase :
 - thyroperoxydase humaine,
 - peroxydase recombinante,
- le type de dosage : compétition ou sandwich ;
- le marquage direct ou indirect à l'aide d'un anticorps marqué fixé sur la peroxydase ;
- la dilution ou non des sérums avant utilisation.

Limites du dosage

Le problème majeur reste le seuil de positivité, très variable d'un coffret à l'autre malgré une référence aux étalons 66/387 IRC annoncée par les fabricants. Il en résulte une dif-

difficulté d'appréciation des valeurs normales et de comparaison entre les différents coffrets. Cette difficulté est d'autant plus grande que le choix de patients pour tester la normalité est très délicate : ce type d'anticorps peut en effet être présent à faible concentration chez des sujets ne présentant pas de pathologie thyroïdienne.

Prélèvement - Conservation des échantillons

Le dosage s'effectue sur du sérum uniquement. Ce sérum doit être limpide et non hémolysé. Il doit être congelé s'il n'est pas utilisé rapidement. Comme dans tout dosage d'anticorps, la répétition des congélations et décongélations doit être évitée car elle altère les immunoglobulines et fausse le dosage.

Critères de choix d'un coffret - Contrôle de qualité

La distribution des valeurs entre populations négative et positive est un des premiers critères de choix. En effet le clinicien attend de ce type de dosage une réponse franche permettant d'identifier une pathologie auto-immune. Cette distinction n'est pas toujours évidente et les valeurs à la limite de la positivité posent un problème d'interprétation. La reproductibilité revêt donc une importance particulière et un pool de sérums dont la concentration est située à la limite de la positivité indiquée par le fournisseur s'avère très utile pour suivre ce paramètre.

Iv.4- Anticorps antirécepteurs de la TSH

Anticorps dirigés contre le récepteur thyroïdien de la TSH.

Les récepteurs de la TSH constituent l'interface indispensable entre le thyrocyte et la TSH, hormone hypophysaire, régulant la fonction et la croissance des cellules thyroïdiennes.

Ces récepteurs membranaires sont des protéines de 764 acides aminés qui comprennent :

- un domaine N terminal extracellulaire fixant l'hormone ;*
- un domaine transmembranaire constitué de 7 segments ;*
- un domaine C terminal intracellulaire qui assure la transduction du signal hormonal.*

Ces récepteurs se comportent comme des autoantigènes.

Sous le nom d'anticorps antirécepteurs TSH sont regroupés tous les anticorps qui sont dirigés contre le récepteur de la TSH sans préjuger de leur action post récepteur qui peut être soit bloquante (inhiber l'action de la TSH) soit stimulante (mimer l'action de la TSH).

Il sont responsables de l'hyperactivité thyroïdienne observée dans la maladie de Basedow mais aussi, lorsqu'ils inhibent l'activité de la TSH, de certaines hypothyroïdies.

Ces immunoglobulines sont aussi responsables d'hyper et d'hypothyroïdies transitoires chez le nouveau-né par passage de la mère à l'enfant.

Ces anticorps sont parfois encore dénommés LATS (long acting thyroid stimulanor), nom qui leur fut donné lors de leur découverte par Mac Kenzie.

Les termes de TRAK (TSH Rezeptor Antikörpern), de TRAC (TSH récepteur anticorps) ou de TRAb (TSH receptor antibodies) correspondent aux dénominations utilisées dans des coffrets de dosage.

Les termes de TBII (Thyroid binding inhibitory immunoglobulins) ou de TBIAb (thyroid binding inhibitory antibodies) englobent toutes les immunoglobulines dirigées contre le récepteur TSH.

Les termes de TSAb (Thyroid stimulating antibodies) et de TSI (Thyroid stimulating immunoglobulin) doivent être réservés aux seules immunoglobulines stimulantes et les termes de TSBAb (Thyroid stimulating blocking antibodies) ou TSII (Thyroid stimulating inhibitory immunoglobulins) aux immunoglobulines bloquantes.

Techniques utilisées

1 - La technique la plus spécifique et la plus ancienne est celle qui utilise des cellules thyroïdiennes humaines normales en culture ou des lignées cellulaires.

Les immunoglobulines du sérum du patient sont, dans un premier temps, extraites puis mises en contact avec la culture cellulaire. L'action stimulante éventuelle se manifeste par la production d'AMP cyclique (l'action stimulante du récepteur TSH étant AMPc dépendante) qui est dosé. Une quantification est effectuée en comparant les résultats obtenus par la stimulation de la même culture avec des quantités croissantes de TSH.

Les anticorps bloquants peuvent être mis en évidence par l'inhibition qu'ils exercent vis à vis de quantités croissantes de TSH.

Limites de la méthode

Bien que très spécifique, cette technique a ses limites qui sont :

- la praticabilité : une certaine pratique est nécessaire pour obtenir une bonne reproductibilité et le temps de mise en œuvre est très long ;
- la nécessité d'avoir la possibilité d'effectuer des cultures cellulaires (matériel, place...) ;
- l'impossibilité d'utiliser cette technique pour de longues séries et donc en routine.

Elle reste cependant la seule technique permettant de différencier les anticorps stimulants et bloquants.

2 - La technique la plus répandue et la seule utilisable en routine est une analyse des récepteurs à l'aide de TSH radioactive (Southgate K., 1984) qui utilise les réactifs suivants :

- des membranes thyroïdiennes de porc (source de récepteurs de la TSH) ;
- de la TSH bovine marquée à l'iode 125.

Le sérum est mis directement en contact avec les membranes thyroïdiennes de porc. La TSH marquée (ajoutée après incubation) entre en compétition avec les immunoglobulines antirécepteur-TSH du sérum vis à vis des sites récepteur-TSH des membranes.

Le respect scrupuleux du mode d'emploi est nécessaire pour obtenir des résultats valables. Il faut aussi, comme dans tout dosage, s'assurer de la bonne reproductibilité par *des pools de sérum* situés dans la zone de décision et dosés à chaque séance.

Limites de cette méthode

- L'absence d'étalon international, partiellement compensée par le standard MRC B 65/ 122 de l'OMS utilisé pour le dosage du LATS.
- L'absence de distinction entre immunoglobulines stimulantes et bloquantes.
- La possibilité d'une éventuelle interférence par des anticorps antiTSH.
- L'utilisation de réactifs hétérologues qui peuvent toujours avoir une spécificité et une affinité différentes de celles des réactifs humains.
- La fixation d'un seuil de positivité discriminant.

Des réactifs légèrement différents d'un coffret à l'autre peuvent modifier le seuil de décision d'où la nécessité d'avoir sa propre expérience. Des critères précis pour définir les populations doivent être utilisés.

En augmentant le seuil de décision, on obtient une meilleure spécificité mais une moins bonne sensibilité et réciproquement.

Un seuil entre 8 et 10 U/L chez des patients non traités donne actuellement, dans la maladie de Basedow, une sensibilité de 80 à 85 % et une spécificité de 90 %, ce qui pour un dosage de ce type est une performance tout à fait honorable.

Prélèvement - Conservation des échantillons

Le dosage s'effectue sur du sérum uniquement. Ce sérum doit être limpide et non hémolysé. Il doit être congelé s'il n'est pas utilisé rapidement. Comme dans tout dosage d'anticorps, la répétition des congélations et décongélations doit être évitée car elle altère les immunoglobulines et fausse le dosage.

Critères de choix d'un coffret - Contrôle de qualité

La reproductibilité du dosage est essentielle. Une bonne discrimination entre les premiers points de la courbe d'étalonnage est nécessaire pour avoir des résultats satisfaisants dans la zone de décision. Pour assurer un contrôle de qualité valable, il est utile d'avoir un pool de sérum dont la concentration se situe vers 10 U/L et qui doit être dosé dans chaque série.

Il faut choisir un coffret donnant les meilleures garanties de sensibilité et de spécificité cliniques. Il faut notamment que les réactifs fournissent chez les sujets normaux des résultats nettement inférieurs au seuil de décision.

■ V. LES MARQUEURS (M. IZEMBART)

V.1- La thyroglobuline

La thyroglobuline est une glycoprotéine synthétisée par le thyrocyte et stockée au niveau de la colloïde. C'est un dimère de 660 kDa. composé de 2 sous unités identiques de masse molaire voisine. Cette protéine, indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes, porte des résidus tyrosine.

L'iodation de ces résidus tyrosine donne naissance aux iodotyrosines puis aux hormones thyroïdiennes (tri et tétra-iodothyronine) par couplage.

La thyroglobuline est présente dans le sérum de tout individu et est un marqueur de la présence de tissu thyroïdien.

Techniques utilisées

Les dosages de la thyroglobuline s'effectuent à l'aide d'immunodosages, de type « sandwich » pour les coffrets commercialisés en France et encore essentiellement avec un marqueur isotopique ou chimiluminescent.

Problèmes posés

- L'absence de standard international n'a pas facilité l'uniformisation des résultats. Actuellement une thyroglobuline humaine est proposée comme étalon (CRM 457) mais les résultats obtenus avec les différents coffrets sont assez hétérogènes comme en témoignent les contrôles de qualité interlaboratoires (Feldt-Rasmussen U., 1988).

- Le problème essentiel reste lié à la présence d'éventuels anticorps anti-thyroglobuline dans le sérum des patients qui engendre une interférence in vitro et in vivo.

Les interférences in vitro nécessitent la recherche des anticorps et/ou un test de récupération systématique lors de chaque dosage.

Certaines techniques minimisent cette interférence en utilisant des anticorps monoclonaux dirigés contre des épitopes normalement non impliqués dans les pathologies auto-immunes (Marquet J.Y., 1996 ; Piechaczyk M., 1989). Il existe cependant quelques cas où la concentration de thyroglobuline reste erronée lors de la présence d'autoanticorps.

Les interférences in vivo résultent de la formation de complexes autoimmuns circulants pouvant masquer l'un ou l'autre des composés en présence et qui ne peuvent pas facilement être mis en évidence.

Valeurs usuelles

Il faut distinguer :

- Les valeurs usuelles chez un sujet avec thyroïde en place.

Dans ce cas, toute valeur supérieure aux valeurs considérées comme normales avec le coffret utilisé, va évoquer une pathologie thyroïdienne bénigne ou non. Si la concentration est élevée, ce dosage permet donc d'affirmer la présence de tissu thyroïdien anormal ou hyperstimulé.

- Les valeurs usuelles chez des patients opérés pour cancer thyroïdien.

Dans ce second cas, le patient devient son propre témoin, toute augmentation d'une valeur même basse étant suspecte d'une récurrence. Il sera donc préférable d'effectuer les contrôles dans le même laboratoire, avec le même coffret et, en cas de doute, reprendre les prélèvements antérieurs dans la même séance.

Prélèvement - Conservation des échantillons

Le dosage s'effectue sur du sérum. Il doit être congelé s'il n'est pas utilisé rapidement. Les congélations et décongélations répétées doivent être évitées car elles peuvent altérer la molécule.

Critères de choix d'un coffret - Contrôle de qualité

La limite de détection et la reproductibilité sont les deux critères majeurs de choix d'un coffret. La recherche des anticorps antithyroglobuline et/ou un test de récupération doit être pratiqué de façon systématique (Spencer C.A., 1996), les dosages de type IRMA donnant des résultats abaissés en cas d'interférence (pouvant masquer une récurrence dans le suivi des cancers).

Des concentrations très élevées peuvent aussi être masquées par un effet crochet, variable suivant les coffrets.

Pour s'assurer de la reproductibilité dans la zone basse, un pool de sérum d'une concentration voisine de 2 à 3 µg/L sera très utile.

V.2- La thyrocalcitonine

La thyrocalcitonine est sécrétée par les cellules C (ou cellules à calcitonine) présentes dans le tissu thyroïdien. Ses effets sur l'os sont antagonistes de ceux de la parathormone ce qui contribue à la régulation de la calcémie. La sécrétion de calcitonine est stimulée par l'hypercalcémie, le glucagon, la gastrine.

Ce paramètre est utilisé en pathologie thyroïdienne comme marqueur du cancer médullaire en dépistage et lors du suivi des patients.

Son dosage sérique s'effectue soit isolément soit après stimulation de la sécrétion par la pentagastrine dont la réponse est amplifiée chez les porteurs de cancer médullaire de la thyroïde. Ce test peut provoquer des malaises chez certains patients et doit donc être effectué sous contrôle médical rigoureux.

Techniques utilisées

Le dosage est effectué uniquement par radioimmunologie par des méthodes IRMA utilisant soit des anticorps polyclonaux soit des anticorps monoclonaux (donnant une meilleure spécificité).

Les techniques dites sensibles donnent des concentrations sériques normales inférieures à 10 ng/L.

Problèmes posés

Ils sont nombreux :

- l'existence de formes circulantes variables (calcitonine polymérisée, précurseurs et formes dégradées de masse molaire inférieure au monomère), qui engendrent des profils d'immunoréactivité différents suivant les patients et les pathologies ;
- la possibilité d'obtenir des valeurs marginales (entre 10 et 30 ng/L) dans différentes situations « non thyroïdiennes » (affections rénales, autres tumeurs neuro-endocrines,

tabagisme) ou dans des pathologies thyroïdiennes en dehors du cancer médullaire (Li Volsi V.A., 1997) ;

- la difficulté d'interprétation du test à la pentagastrine quand le pic est peu élevé ;
- la non-connaissance de la concentration sérique de la calcitonine circulante chez le sujet normal ;
- l'instabilité des coffrets de dosage (nécessité d'utiliser le coffret en début de marquage).

Ce dosage est donc un dosage difficile tant sur le plan technique que lors de l'interprétation clinique qui doit donner lieu à une interaction particulière entre biologiste et clinicien.

Prélèvement - Conservation des échantillons

Le dosage se fait sur du sérum le prélèvement étant effectué de préférence à distance des repas. Le sérum doit être congelé s'il n'est pas utilisé rapidement.

Critères de choix d'un coffret - Contrôle de qualité

La limite de détection et la reproductibilité sont les deux critères majeurs de choix d'un coffret.

Des concentrations très élevées peuvent être masquées par un effet crochet, variable suivant les coffrets.

Pour s'assurer de la reproductibilité, un pool de sérum d'une concentration voisine de 10 ng/L (limite de la normalité) sera très utile.

Une concentration sérique basale supérieure à 10 ng/L doit prendre en compte, pour l'interprétation, les pathologies associées et conduire éventuellement à recommencer le dosage voire à effectuer un test à la pentagastrine.

Les tests à la pentagastrine s'interprètent en fonction du pic obtenu et de l'objet de la demande (enquête familiale ou non). Un pic inférieur à 10 ng/L est considéré comme négatif et supérieur à 50 ng/L fortement suspect.

Une valeur basale élevée sans réponse au test à la pentagastrine doit faire évoquer une hypercalcitoninémie d'origine autre que le cancer médullaire de la thyroïde.

■ VI. L'IODE (M. IZEMBART)

L'iode est indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes et régule la fonction thyroïdienne.

Le transport transcellulaire de l'iodure (du milieu extracellulaire vers la lumière folliculaire) s'effectue contre un gradient de concentration et contre un gradient électrochimique.

C'est un système de transport actif qui met en jeu un transporteur qui a été cloné récemment chez l'homme (1996). Ce transporteur est une protéine membranaire localisée dans

la membrane basale qui permet le transport de deux ions sodium couplés à un ion iodure (cotransporteur de type symporteur) et qui est couplé à une pompe sodium potassium.

Ce transporteur peut se comporter comme un autoantigène.

L'aptitude de l'iodure à être capté et concentré par la thyroïde ainsi que son rôle dans des pathologies thyroïdiennes induites par la surcharge ou la carence iodée en fait parfois un des éléments capitaux du diagnostic.

Suivant les cas, l'iode pourra être dosé soit dans le sérum soit dans les urines. Il est important de noter que l'iode peut se trouver sous plusieurs formes soit à l'état d'iodure (majoritairement dans l'urine) soit lié à des composés organiques. Dans ce dernier cas, son dosage nécessite obligatoirement une minéralisation préalable afin de le ramener à l'état d'iodure.

Méthodes de dosage de l'iode (Delange F., 1991)

Plusieurs techniques sont proposées pour le dosage de l'iode mais en fait peu d'entre elles permettent un dosage de l'iode sérique et urinaire qui soit spécifique, sensible, précis et adaptable en routine.

Les plus utilisées sont :

1 - Les techniques mettant en œuvre des électrodes « spécifiques » mais elles manquent parfois de spécificité.

2 - La chromatographie ionique.

3 - Les méthodes colorimétriques basées sur la réaction de Sandell et Kolthoff (Sandell E.B., 1937) où l'iodure intervient comme catalyseur dans une réaction de réduction du sulfate cérique par l'acide arsénieux.

Cette réaction a été automatisée dans les chaînes de l'autoanalyseur Technicon TM (Piette C, 1966) et permet le dosage en routine de l'iode total (iodures+iode lié) après minéralisation à haute température et en présence d'acides forts pour transformer tous les dérivés iodés en iodures.

Les indications actuelles du dosage de l'iode sont la recherche de surcharges iodées dans l'étiologie de dysthyroïdies et dans l'interprétation de scintigraphies, le contrôle de l'absence de surcharge iodée avant traitement par l'iode radioactif et éventuellement le dépistage des carences iodées.

Problèmes posés

- La présence d'iode fortement lié à des molécules organiques.

Ceci impose de minéraliser les échantillons pour obtenir la totalité de l'iode. Un dosage effectué sans minéralisation ne met en évidence que la forme iodure qui est cependant la plus représentée au niveau des urines.

- La concentration variable d'iodure dans les urines.

Le dosage de l'iode urinaire devrait s'effectuer sur des urines de 24 h mais, pour des raisons de praticabilité, il est souvent fait sur un échantillon d'urine. Dans ce cas il est utile de pratiquer un rapport iodurie sur créatinurie pour tenir compte de la concentration urinaire.

- La teneur en iode des hormones thyroïdiennes.

L'iode sérique total représente essentiellement, en l'absence de surcharge iodée, l'iode contenu dans les molécules de T4. Il faudra donc tenir compte de l'état thyroïdien du patient pour interpréter le résultat.

Prélèvement - Conservation des échantillons

Pour l'iodémie, le dosage s'effectue sur du sérum ou éventuellement sur du plasma en s'assurant que l'anticoagulant ne contient pas de trace d'iode. La conservation du prélèvement ne pose pas de problème particulier puisque de toute façon l'iode sera amené à l'état d'iodure par minéralisation.

Pour les urines, le prélèvement doit être effectué dans des récipients propres, lavés à l'eau déminéralisée pour éviter toute contamination par des traces d'iodure.

Si l'échantillon doit être dilué, il faut impérativement utiliser de l'eau déminéralisée (et non pas de l'eau distillée qui contient souvent des quantités non négligeables d'iodure).

Valeurs normales

La valeur normale de l'iode sérique dépend de la concentration de T4 totale. Pour une concentration de T4 totale normale, on peut admettre des valeurs comprises entre 350 et 800 nmol/L.

Dans des conditions d'équilibre alimentaire, l'iodure ingéré correspond à l'iodure éliminé dans les urines. Les valeurs normales moyennes admises de l'iodurie se situent autour de 300 à 1 700 nmoL/24 h.

Si on effectue le dosage de l'iodure sur un échantillon d'urine, on pourra apprécier l'élimination en effectuant un rapport iodurie/créatinurie.

IMAGERIE IN VIVO

DE LA GLANDE THYROÏDE

J.-N. TALBOT, N. YOUNSI, M. TASSART*

L'imagerie de la glande thyroïde offre actuellement le choix entre 4 modalités. Une modalité morpho-fonctionnelle, la scintigraphie, qui peut se réaliser à l'aide de plusieurs radiotraceurs et selon plusieurs protocoles, et trois examens morphologiques l'échographie, la tomodensitométrie X et l'imagerie par résonance magnétique nucléaire. Le but de ce chapitre n'est pas de décrire les bases physiques de ces techniques ou d'en détailler le mode opératoire mais de tenter de préciser le consensus actuel - ou les discussions en cours - sur ce qu'ils apportent par rapport à la biologie, sur leur place respective et par rapport à l'anatomopathologie. Nous considérerons successivement la phase diagnostique, l'éventuel bilan d'extension et le suivi thérapeutique de chaque affection thyroïdienne primitive.

De façon schématique, les examens d'imagerie sont demandés lors du **diagnostic** d'une affection thyroïdienne soit pour explorer un trouble fonctionnel (hyper- ou hypothyroïdie), soit pour explorer un trouble morphologique (nodule thyroïdien, goitre, kyste thyroïdien) ou pour rattacher à une cause thyroïdienne une anomalie découverte sur un autre examen (recherche d'un cancer primitif thyroïdien, d'un goitre plongeant).

Dans l'exploration « moderne » d'une **dysthyroïdie**, les examens d'imagerie viennent après que le trouble a été affirmé grâce aux examens biologiques, devenus très performants. L'imagerie est facultative, généralement limitée à la scintigraphie dans le cas d'une atteinte primaire ; elle aide essentiellement au diagnostic étiologique. L'imagerie éventuelle des dysthyroïdies secondaires (hypophysaires et hypothalamiques en particulier) sort du cadre de ce chapitre.

Par contre, en cas de **trouble morphologique**, les examens d'imagerie viennent en première intention. Ils guident et permettent d'optimiser les autres examens complémentaires : ponction avec étude anatomopathologique et éventuellement biologie qui, dans ce cas, contribue peu au diagnostic.

Dans le **bilan d'extension** d'un cancer thyroïdien, l'imagerie joue évidemment un rôle majeur. L'imagerie thyroïdienne et cervicale est complétée par des examens du thorax, du squelette et d'autres organes selon les points d'appel cliniques et la forme histologique du cancer (recherche de néoplasie endocrinienne multiple en cas de cancer médullaire par exemple).

Dans le **suivi** des affections thyroïdiennes, on retrouve grossièrement le même schéma que dans le diagnostic : l'imagerie tient peu de place dans le suivi des dysthyroïdies où la biologie est essentielle ; l'imagerie est utile dans la surveillance des anomalies morphologiques bénignes (taille des goitres simples et des nodules des goitres multinodulaires surveillée par échographie) et indispensable dans la surveillance des cancers, où la fréquence

* Services de médecine nucléaire et de radiologie, Hôpital Tenon, AP-HP, Paris

et surtout le nombre des examens à pratiquer dépend cependant grandement de la concentration des marqueurs tumoraux sériques (thyroglobuline dans la forme vésiculaire ou trabéculaire après thyroïdectomie totale, calcitonine dans la forme médullaire).

Pour chacun des 4 examens, après un bref rappel technique, on trouvera les principales indications et les résultats à en espérer.

■ I. LA SCINTIGRAPHIE

Historiquement, la scintigraphie a été la première méthode d'imagerie thyroïdienne. Bien que la définition de l'image, considérablement améliorée par rapport aux origines, reste généralement inférieure à celle des autres méthodes modernes, la scintigraphie est toujours un examen de premier plan grâce à son double aspect morphologique et fonctionnel.

I.1- Technique

Plusieurs radionucléides et plusieurs protocoles peuvent être utilisés, nous y reviendrons. Nous allons tout d'abord décrire l'examen-type correspondant à l'appellation habituelle de « scintigraphie thyroïdienne ».

L'iode 123 est actuellement l'isotope de référence. Il est bien moins agressif que l'iode 131, ce qui permet l'administration d'activités plus fortes et donc une meilleure visualisation des détails. En tant que radio-isotope de l'iode, il est évidemment très spécifique du processus de concentration active et d'organification de cet halogène par la glande thyroïde.

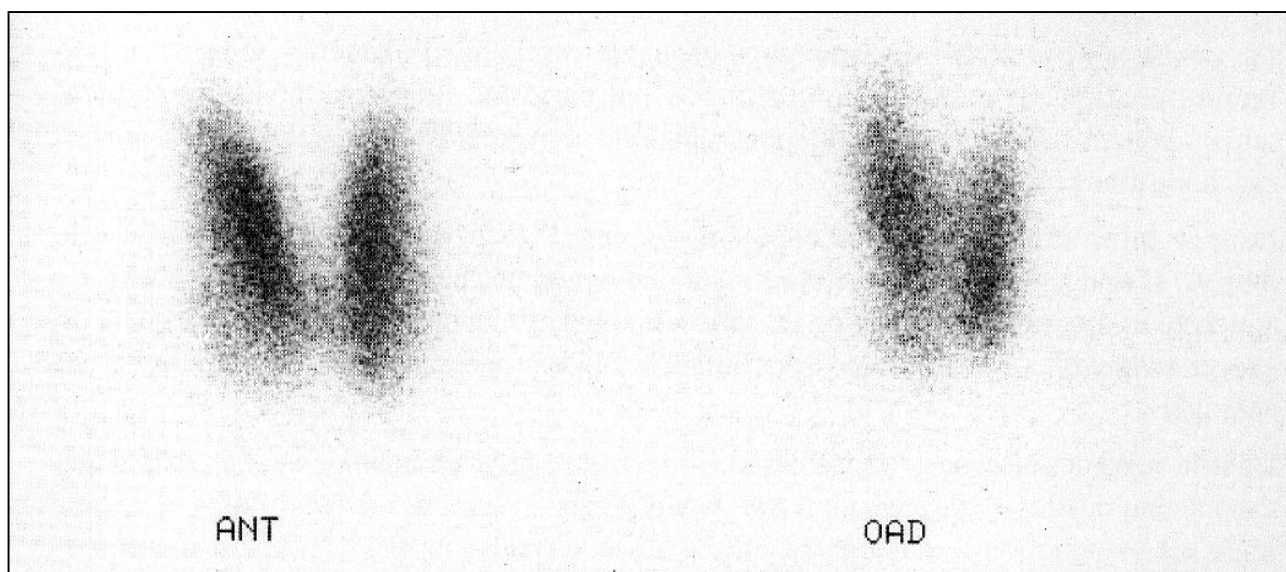


Figure 1 : Scintigraphie thyroïdienne à l'iode 123
Aspect de fixation sensiblement normal. La base inférieure D apparaît un peu épatée et moins active. Cette variante est fréquente, liée à l'empreinte des gros vaisseaux ; l'échographie peut aider à confirmer la normalité.

Les clichés sont obtenus grâce à une gamma-caméra munie d'un collimateur sténopé (pinhole). L'ensemble de la glande est vu par le détecteur durant toute la durée de l'examen ; il faut savoir multiplier les incidences (obliques) voire réaliser des tomoscintigraphies pour préciser les aspects douteux (fig. 1 à 4).

Outre la grossesse, la seule contre-indication (relative) est la surcharge iodée récente (amiodarone et médicaments iodés, produits de contraste iodés) qui entraîne une très faible fixation de l'isotope par la glande et un bruit de fond important. L'allergie à l'iode n'est **pas** une contre-indication de la scintigraphie à l'iode 123, la quantité pondérale d'iode administrée étant négligeable.

La scintigraphie thyroïdienne se réalise au moins 3 heures après administration (injection IV ou plus simplement ingestion) d'iode 123 (environ 0,1 MBq/kg soit habituellement 7 à 10 MBq), à l'aide d'une gamma-caméra munie d'un collimateur sténopé. Le patient est immobile (mais peut respirer et déglutir), en décubitus dorsal, le cou en hyperextension. Le

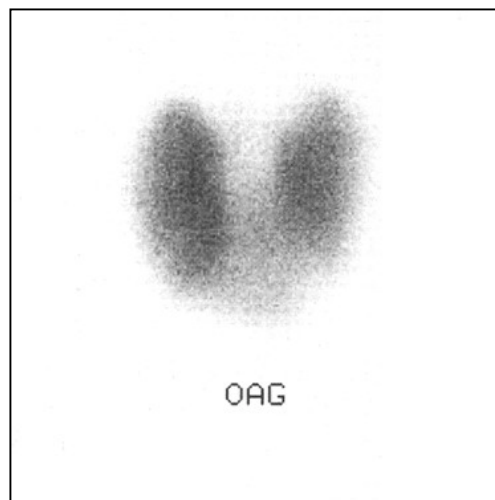


Figure 2 : Scintigraphie thyroïdienne à l'iode 123
Hyperfixation homogène par l'ensemble de la glande. Le bilan hormonal étant en faveur d'une hyperthyroïdie, cet aspect correspond quasi certainement à une maladie de Basedow.

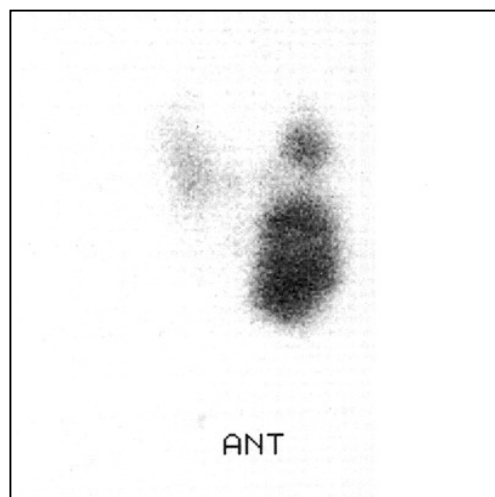


Figure 3 : Scintigraphie thyroïdienne à l'iode 123
Goitre multihétéronodulaire toxique (TSHémie basse) avec un gros nodule chaud de la base G et une mise au repos partielle du lobe D.

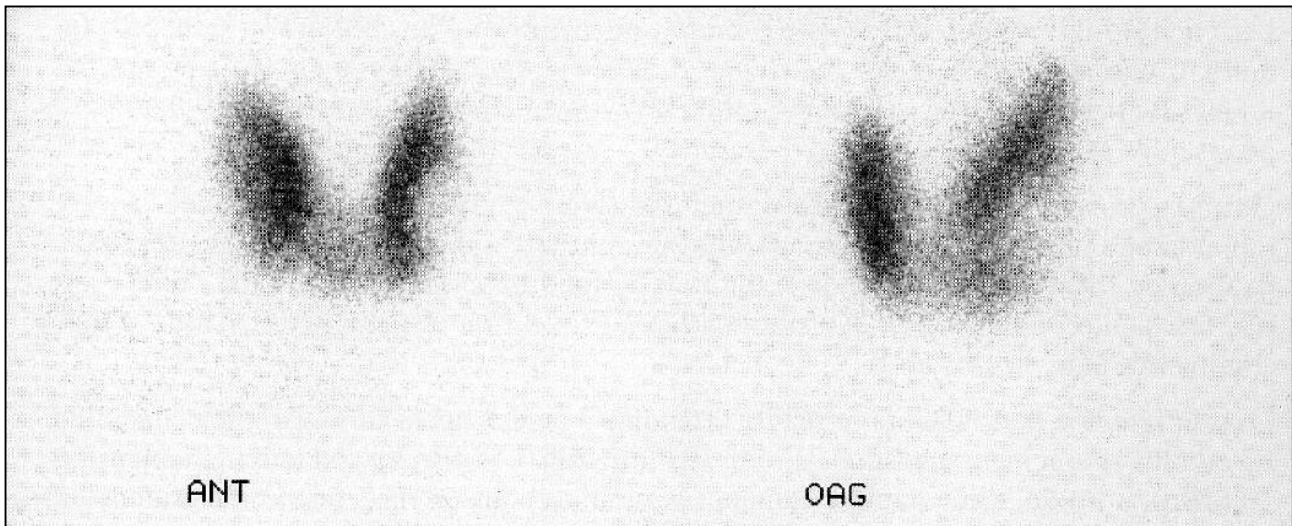


Figure 4 : Scintigraphie thyroïdienne à l'iode 123
Nodule froid inféroexterne gauche.

cartilage thyroïde, la fourchette sternale et toute anomalie palpable doivent être localisés sur le cliché par le médecin isotopiste à l'aide d'une petite source radioactive. Le plus souvent, plusieurs clichés sont réalisés sous diverses incidences ou pour couvrir un champ plus vaste (région sous-maxillaire, partie haute du thorax). L'examen dure environ 15 min.

La mesure, à plusieurs temps, du taux de fixation thyroïdien de l'iode pour dessiner une « courbe de fixation » n'est plus systématique et n'est plus indiquée qu'en de très rares circonstances (estimation de l'activité thérapeutique à administrer pour le traitement d'une hyperthyroïdie par l'iode 131). Les dosages hormonaux ont rendu cette pratique obsolète.

D'autres isotopes ou radiopharmaceutiques peuvent être utilisés dans des indications plus restreintes :

- le technétium, sous la forme de pertechnétate $^{99m}\text{Tc O}_4$, est capté par la glande thyroïde de façon analogue à l'iode mais n'est pas organifié. Ses avantages par rapport à l'iode 123 sont qu'il est beaucoup moins cher, toujours disponible et qu'on réalise l'image au bout de 20 à 30 min ; ils sont, à notre avis, largement dépassés par ses inconvénients : ce radionucléide est moins spécifique [Siegel, 1984] car il n'entre pas dans le processus d'organification et l'image ne reflète que la captation du Tc, pas l'organification de l'iode (des nodules cancéreux peuvent ne pas apparaître froids) ; il existe un bruit de fond plus important avec visualisation des glandes salivaires, de l'estomac et parfois de l'œsophage, ce qui rend le Tc peu utilisable pour rechercher du tissu plongeant ou ectopique. En fait, il n'est à conseiller que si l'on ne dispose pas d'iode 123 ou si le résultat de l'examen doit être obtenu très rapidement. En cas de surcharge iodée, le Tc ne donne pas de meilleurs résultats que l'iode 123 .

- le thallium : ^{201}Tl . La captation de cet analogue du potassium est un reflet de l'activité métabolique en particulier des pompes Na/K et non de l'hormonogénèse. Il a donc été proposé dans le diagnostic de malignité, dans le bilan d'extension et le suivi des cancers thyroïdiens. Il permet la réalisation d'images même en cas de surcharge iodée (recherche de primitif chez un patient ayant subi une TDM ou une UIV). Le patient doit être à jeun,

l'examen se réalise quelques minutes après l'injection mais dure plus longtemps sous la caméra et nécessite une « reprise » à 5 h.

- le fluor- 18-fluorodésoxyglucose ou FDG. C'est un analogue du glucose qui pénètre dans la cellule grâce aux transporteurs de ce substrat énergétique, subit la première phosphorylation mais est ensuite bloqué dans la cellule sous forme de FDG-6P. Sa concentration reflète donc l'activité métabolique du transport intracellulaire du glucose et de la glycolyse. Ces deux processus sont augmentés dans la cellule maligne. Il s'agit donc d'un marqueur métabolique tout comme le thallium dont il partage les avantages : examen réalisable en cas de surcharge iodée, sans arrêt du traitement freinateur chez le patient thyroïdectomisé pour cancer. Le patient doit également être à jeun. Par contre, un appareillage spécial est nécessaire pour sa détection : caméra TEP dédiée ou caméra mixte TEDC, machines dont la France est très insuffisamment dotée. La résolution de tels appareils est meilleure que celle des gamma-caméras utilisées en détection conventionnelle ; elle permet de détecter des anomalies infracentimétriques, actuellement jusqu'à 8mm environ. Ce radiopharmaceutique est donc indiqué dans la détection du tissu néoplasique (fig. 5) : localisation primitive, récurrence, extension métastatique. Devant un nodule thyroïdien ne fixant pas l'iode 123; il ne semble pas que le FDG soit suffisamment spécifique de malignité pour permettre d'affirmer celle-ci. Le FDG ne surclasserait pas franchement le TI dans cette indication. Par contre, dans la recherche de récurrence lorsque la thyroglobulinémie (ou la calcitoninémie) s'élève, il s'avère beaucoup plus efficace et complémentaire de l'iode 131 [Grunwald, 1996] .

- l'iode 131 : agressif donc actuellement réservé au traitement et au suivi des cancers thyroïdiens (non médullaires) [Arnstein, 1986] et au traitement des hyperthyroïdies (adénome toxique ou maladie de Basedow récidivante). L'obtention régulière d'une image du corps entier réalisée un ou plusieurs jours après ingestion d'iode 131 fait partie du protocole de surveillance des cancers après thyroïdectomie qu'il n'est pas possible de détailler ici.

- la MIBG marquée à l'iode 123 ou 131 et/ou le DMSA-V-Tc voire des anticorps anti-ACE marqués à ¹¹¹In ou ^{99m}Tc sont utilisés, seuls ou en association avec le TI, dans quelques centres spécialisés, pour localiser le tissu tumoral dans la forme médullaire du cancer thyroïdien.

A priori, le choix du radiopharmaceutique à utiliser doit être laissé au médecin nucléaire qui sera guidé par la lettre de demande détaillée indispensable que lui adresse le clinicien.

I.2- Résultats

I.2.1- Dysthyroïdies

Dans l'hyperthyroïdie, la scintigraphie aide de façon souvent décisive au diagnostic étiologique : hyperthyroïdie diffuse de la maladie de Basedow et du goitre diffus toxique, nodule chaud extintif de l'adénome toxique, aspect multihétéronodulaire globalement hyperfixant du goitre dystrophique toxique, absence de fixation en cas d'hyperthyroïdie avec surcharge iodée, de thyroïdite subaiguë en poussée ou de thyrotoxicose factice.

Devant une baisse isolée de la concentration sérique de thyrostimuline (TSH) circulante, il faut réaliser une scintigraphie qui révèle souvent un nodule prétoxique ou un goitre multinodulaire méconnus.

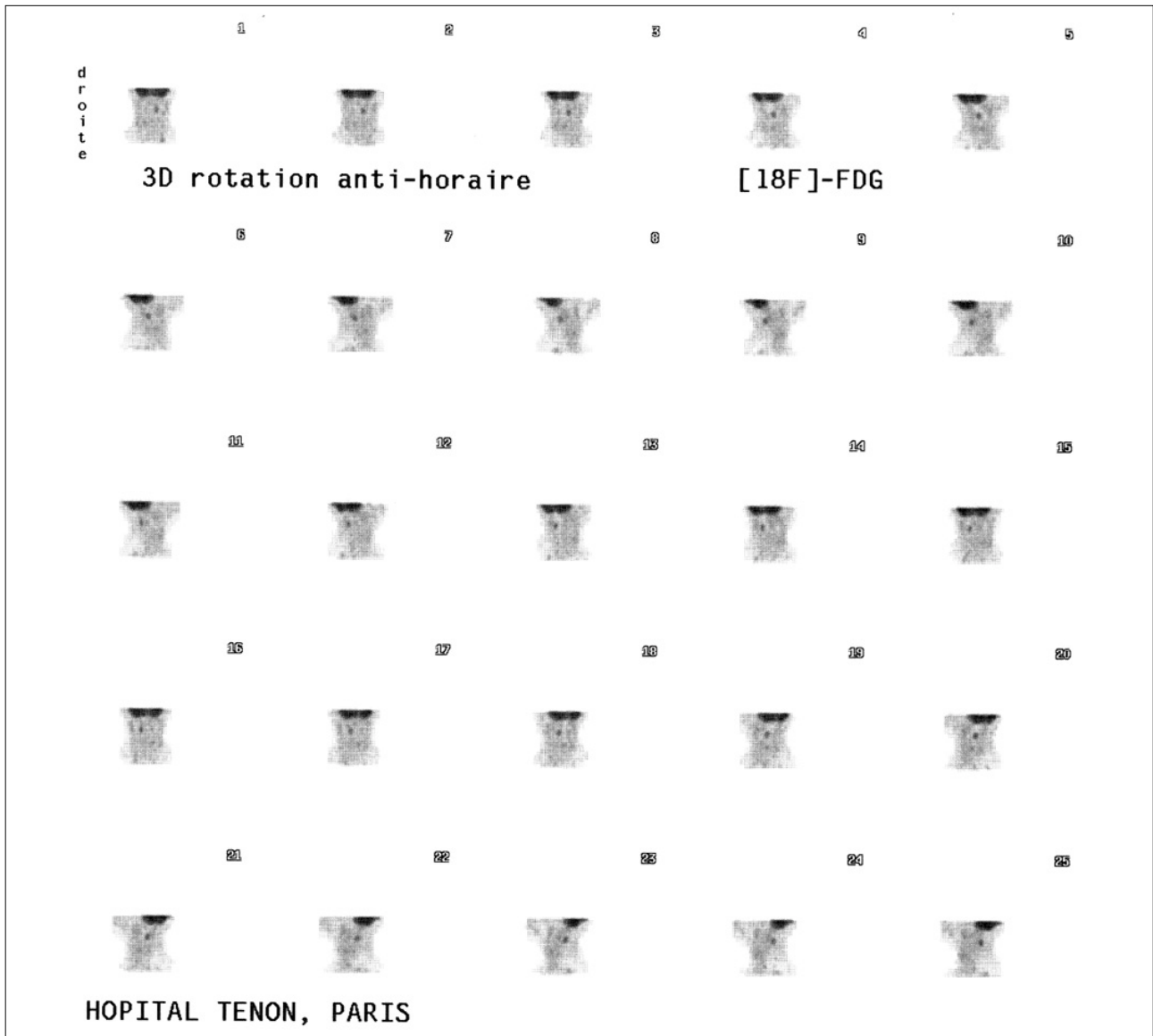


Figure 5 : Scintigraphie cervico-céphalique à 18 F - FDG (caméra TEDC)
Plusieurs foyers de récidence cervicaux fixant le FDG, bien visibles sur cette représentation tridimensionnelle (comme si on tournait autour du patient). Ces foyers ne fixaient pas l'iode 131.

Dans l'**hypothyroïdie**, la scintigraphie n'a guère d'intérêt que chez l'enfant voire le nourrisson (l'irradiation est très faible si l'on utilise l'iode 123, l'échographie est souvent difficile). Elle permet d'objectiver la présence d'une thyroïde en place potentiellement fonctionnelle ou de localiser une ectopie, de suspecter un trouble d'hormonogénèse (épreuve au perchlorate de potassium).

Devant une tuméfaction cervicale antérieure évoquant un kyste thyroglosse, la scintigraphie permet également de rechercher une fixation de l'iode au niveau de cette tumeur (peu souvent retrouvée du fait du contenu liquidien) et surtout de s'assurer de l'existence d'une thyroïde fonctionnelle en place et de ses rapports avec la tumeur afin de ne pas priver l'enfant de son tissu ectopique s'il est seul fonctionnel.

1.2.2- Douleurs de l'aire thyroïdienne

Elles sont souvent en rapport avec une thyroïdite subaiguë dont l'aspect scintigraphique est une hypofixation globale ou plus rarement localisée (nodule froid), en l'absence de surcharge iodée. Une échographie peut être réalisée avant ou à la place de la scintigraphie car elle peut montrer un aspect hypoéchogène global évocateur et objectiver d'autres anomalies douloureuses (hémorragies intrakystiques...).

1.2.3- Anomalies morphologiques



1.2.3.1 - Nodule thyroïdien unique

La scintigraphie reste fréquemment pratiquée, souvent en seconde intention après l'échographie [Ross, 1991] ; elle n'apporte des renseignements complémentaires que lorsque le nodule échographique n'est pas purement kystique et que sa taille est supérieure à 1 cm.

Le nodule peut apparaître **hypofixant** (et à l'extrême **froid**), circonstance la plus fréquente et la hantise est alors le cancer thyroïdien. Rappelons que si, comme il est fréquent, l'échographie a été pratiquée en première intention, il est inutile de pratiquer une scintigraphie tant que subsiste un contenu liquidien important : celui-ci donnera forcément une lacune froide ou hypoactive sur l'image et on ne pourra conclure avec certitude quant à la présence de tissu suspect. Du tissu « froid » ou hypofixant ne correspond à un cancer que dans 10 % des cas environ, à partir d'une taille de 2 cm [Melliere, 1995] . Dans les autres cas, il peut s'agir d'un adénome bénin, d'une forme localisée de thyroïdite voire de localisation thyroïdienne d'une autre affection (tuberculose...). Hormis les cas assez rares où le contexte est évocateur (existence de métastases, d'adénopathies cervicales, famille de sujets atteints de cancer médullaire...), l'attitude est difficile [Ross, 1991].

La ponction cytologique à l'aiguille fine, souvent guidée par l'échographie, dans les centres où un cytologiste est entraîné à la lecture de tels prélèvements, est utile mais il subsiste très souvent une incertitude. En effet, s'il existe peu de faux positifs, des faux négatifs et des examens non conclusifs faute d'un nombre suffisant de cellules sont fréquents.

La scintigraphie au thallium a été proposée [Hermans, 1986 ; Hardoff, 1991] : si le nodule ne fixe pas le Tl, la probabilité de cancer diminue nettement (de l'ordre du pour cent) ; si le nodule fixe davantage le Tl que le reste de la glande et de façon durable, la probabilité de malignité avoisine 50 %. De plus, des adénopathies peuvent être décelées (ce que ne peut faire la scintigraphie à l'iode tant que la thyroïde est présente). Cependant, l'examen est non conclusif lorsque le nodule fixe le Tl de façon comparable au reste de la glande.

Le seul examen biologique qui pourrait être utile est le dosage de calcitonine sérique ; lorsque la concentration est franchement élevée, le nodule froid, volontiers bilatéral, est un cancer médullaire de la thyroïde, mais cette forme histologique est rare. Le dosage sérique de thyroglobuline n'a aucun intérêt à ce stade ; la concentration circulante est généralement élevée quelque soit l'histologie.

Le nodule peut être **isofixant**, circonstance rare maintenant que les images sont réalisées avec la gamma caméra, que l'on multiplie les incidences et que l'on confronte à l'échographie. Bien des nodules « isofixants » sont en fait des nodules froids laissant subsister une lame de parenchyme sain fixant. Puisqu'il réalise une surépaisseur, un nodule (dystrophique) constitué de tissu vraiment isofixant doit apparaître comme modérément hyperac-

tif par rapport au reste du parenchyme. Si l'isotope employé est le Tc, l'aspect isofixant est non conclusif et doit faire pratiquer une scintigraphie à l'iode 123. Sont fréquemment rangés à tort dans cette catégorie les nodules de toute petite taille (quelques mm) de découverte échographique généralement fortuite qui sont hors de portée de la résolution de la scintigraphie (tout comme de la TDM ou de l'IRM) et où ces examens ne sont en fait pas indiqués. On se borne à une éventuelle surveillance échographique de l'anomalie [Melliere, 1995].

Le nodule peut être **hyperfixant**, « éteignant » ou non le parenchyme sain. Dans le cas où il n'est pas extinctif, il n'y a généralement pas d'anomalie des concentrations d'hormones circulantes. Devant cette image qu'on considère comme indiquant la bénignité, seuls quelques cas de cancer ont été rapportés dans la littérature mondiale (étant admis que l'isotope utilisé est bien l'iode). L'abstention thérapeutique et chirurgicale semble admise, au moins en l'absence de troubles cardiaques évocateurs d'hyperthyroïdie très fruste. Si le nodule est extinctif, une anomalie de la concentration des hormones circulantes (touchant isolément la TSHémie dans un cas sur deux environ) est le plus souvent associée et le traitement chirurgical ou par iode radioactif est généralement indiqué.

1.1.3.2 - Goitre [Beierwaltes, 1991]

Dans le goitre cliniquement **diffus**, l'échographie est à pratiquer en première ligne. Elle confirme et quantifie l'augmentation de volume de la glande et l'absence de nodule. La scintigraphie n'est indiquée que si l'échographie révèle la présence d'un nodule non palpable mais supracentimétrique (cf. ci-dessus).

Dans le goitre **multinodulaire**, une scintigraphie est indispensable pour recenser les nodules hypo-, iso- et hyper-fixants. Cependant, c'est l'échographie qui assure la surveillance quantitative de la taille des nodules, hypofixants en particulier.

La scintigraphie à l'iode 123 est parfaitement capable de faire le diagnostic de goitre **plongeant**, à deux réserves près. L'une, commune à tous les examens d'imagerie thyroïdienne, tient à l'influence de la position du patient : tel goitre plongeant en procubitus ne fait que tangenter la fourchette sternale en décubitus. L'autre est liée à la nature fonctionnelle et à l'épaisseur du tissu intrathoracique : si le tissu plongeant correspond à un nodule froid, on ne peut bien entendu le mettre en évidence, comme lorsqu'il s'agit d'une lame peu épais se de tissu, d'autant plus que la traversée des tissus osseux atténue nettement le flux de photons.

L2.4- L'imagerie dans le suivi du cancer thyroïdien

Après thyroïdectomie totale pour cancer, on utilise, dans les cancers vésiculaires ou papillaires, la faculté qu'ont les récurrences locorégionales et les métastases différenciées de fixer l'iode, faiblement puisque le cancer primitif apparaît hypoactif par rapport au tissu sain, mais de façon significative. De telles images du corps entier à l'iode 131 doivent être réalisées régulièrement, même en l'absence de signes inquiétants et a fortiori en cas d'élévation de la thyroglobulinémie. Le rythme de ces examens diminue durant le suivi et dépend, pour beaucoup d'auteurs, du type histologique et du stade préopératoire du cancer ; divers protocoles sont actuellement en vigueur. Des images sont également obtenues après administration thérapeutique d'iode 131 (3,7 GBq), effectuée soit pour compléter la thyroïdec-

tomie chirurgicale soit lorsqu'on a la preuve de l'existence de récurrences ou de métastases. Ces examens posent le problème de l'arrêt pendant au moins 3 semaines de la substitution par la LT4 ; cette « défreination » a pour but, en élevant la TSHémie endogène (à plus de 30 mU/L) de stimuler les éventuelles récurrences ou métastases, d'augmenter leur fixation de l'iode et leur production de thyroglobuline. On sensibilise ainsi le dosage de la thyroglobulinémie et la localisation, grâce à l'iode 131, des foyers subsistants, au prix d'une période d'hypothyroïdie qui est ressentie comme pénible par un patient sur 5 environ, selon notre expérience. Pour ces patients, il a été récemment proposé une stimulation par deux injections IM de TSH humaine recombinante (Thyrogen®), sans arrêter la substitution par LT4. Le choix de l'activité d'iode 131 à administrer per os fait aussi l'objet de nombreuses études. Plus elle est forte, meilleure est la sensibilité mais plus forte est l'irradiation des organes sains (tube digestif, reins et vessie en particulier) et il existe un risque de sidération des localisations malignes ainsi mises en évidence durant une certaine période, ce qui peut nuire à l'efficacité de leur traitement immédiat par une activité plus forte d'iode 131. Pour l'activité « diagnostique » habituellement administrée (100 à 200 MBq le plus souvent), il existe des faux négatifs. Certains auteurs proposent de compléter l'examen par une scintigraphie au Tl [Piers, 1982], ou, bien mieux, au FDG, surtout si la thyroglobulinémie est élevée et que l'examen à l'iode 131 est négatif [Grunwald, 1996] (cf. ci-dessus).

Bien entendu, d'autres examens d'imagerie peuvent être réalisés soit systématiquement (échographie cervicale, radiographie du thorax, scintigraphie du squelette pour certains auteurs) soit guidés par la clinique ou par la scintigraphie au FDG si une intervention pour ablation d'un foyer unique ne fixant pas l'iode 131 est envisagée.

Le cas du cancer médullaire est particulier car on y dispose d'un marqueur très performant, la calcitonine, et que ce cancer ne fixe pas l'iode. En cas d'élévation de la calcitoninémie ou de réponse positive à la stimulation par la pentagastrine, il convient de localiser le tissu malin résiduel. Des résultats, variables selon les équipes, ont été obtenus en scintigraphie avec le thallium (très sensible au niveau cervicothoracique mais peu spécifique), avec le DMSA-V-Tc [Boneu, 1986], avec des anticorps anti-ACE radiomarqués voire avec le pentétréotide-¹¹¹In ou avec la MIBG-¹³¹I lorsque la tumeur primitive fixait cet analogue des cathécolamines [Talbot, 1986], ce qui ne représente qu'une minorité de cas mais a donné lieu à des tentatives thérapeutiques. Il semble que l'agent diagnostique le plus prometteur soit, là encore, le FDG.

Au terme de cette succincte énumération, on voit la place que la médecine nucléaire in vivo tient en pathologie thyroïdienne et qu'il existe une complémentarité entre la scintigraphie et les autres examens d'imagerie, en particulier l'échographie. La conduite à tenir face à un nodule au moins en partie tissulaire reste un sujet de discussion [Ross, 1991].

■ II. L'ÉCHOGRAPHIE

Par rapport à la scintigraphie, l'échographie à l'avantage d'être un examen non irradiant et plus répandu donc plus facile à obtenir, en particulier endors des grandes villes. Elle permet de visualiser également les structures extrathyroïdiennes (adénopathies en parti-

culier). Elle présente cependant trois inconvénients : elle est beaucoup plus opérateur dépendante, n'accède pas au médiastin supérieur, les renseignements obtenus sont purement morphologiques, sans donnée fonctionnelle.

III- Technique

Il faut utiliser des sondes de haute fréquence (au moins 7,5 MHz) afin d'avoir une bonne résolution, ce qui limite la visibilité des structures profondes. L'idéal est d'associer une sonde à barrette linéaire (pas de déformation) et une sonde sectorielle (creux sus-claviculaire) ou de disposer d'un appareil récent qui associe mode linéaire et mode sectoriel. La position du patient est la même que pour la scintigraphie. Il faut réaliser des coupes longitudinales et transversales et bien étudier les rapports avec les vaisseaux. L'examen est compliqué par les cicatrices de cervicotomie.

L'examen Doppler couleur permettant de visualiser les flux vasculaires a été proposé, sans vraiment faire la preuve d'un apport clinique important en échographie thyroïdienne.

II2- Résultats

La thyroïde normale est homogène, hyperéchogène par rapport aux tissus voisins. Chaque lobe mesure 30 à 50 mm de long, 20 à 25 mm de large et 15 à 20 mm d'épaisseur.

II.2.1 - Dysthyroïdies

L'échographie n'y a que des indications restreintes :

- mesure de la taille d'un goitre basedowien avant administration d'iode 131,
- pour certains auteurs, le Doppler pourrait avoir un intérêt dans le suivi de la maladie de Basedow en étudiant l'hyperhémie de la glande,
- vérification, devant un nodule chaud scintigraphique apparaissant complètement extinctif, qu'il existe du tissu thyroïdien mis au repos,
- aspect hypoéchogène, argument indirect en faveur d'une thyroïdite subaiguë silencieuse, mais on le voit aussi dans la maladie de Basedow,
- recherche d'une aplasie thyroïdienne chez le nourrisson à TSHémie élevée. La recherche des ectopies thyroïdiennes par échographie est très aléatoire.

II.2.2- Anomalies morphologiques

II.2.2.1 - Nodules

L'échographie retrouve les nodules qui sont le plus souvent hypoéchogènes. Elle permet de découvrir des nodules non palpables (et parfois non visibles à la scintigraphie) d'une taille supérieure à 3 mm. Cette bonne sensibilité finit par poser un problème étant donné la fréquence de ces tout petits nodules (près de 50 % en post-mortem), le seul résultat, dans l'immense majorité des cas, étant d'inquiéter à tort le patient. On peut réévaluer la taille du nodule un an plus tard par échographie, sachant que la croissance est associée à un risque plus élevé de cancer [Melliere, 1995].

L'examen reste opérateur dépendant, avec lorsque la technique est mauvaise ou l'interprétation peu expérimentée, de nombreux faux négatifs et aussi faux positifs.

Il offre l'intérêt de corrélérer des anomalies intrathyroïdiennes et extrathyroïdiennes comme par exemple des adénopathies.

L'échographie permet surtout de repérer un contenu liquidien et d'évoquer un kyste bénin devant une image anéchogène parfaitement limitée avec renforcement postérieur, sans végétation ni épaissement de la paroi. Devant cette image, la bénignité est quasi certaine. Dans tous les autres cas (kyste atypique avec végétations ou parois épaisses ou nodule tissulaire qu'il soit hyper-, hypo- ou isoéchogène), elle ne peut réellement aider au diagnostic de la nature bénigne ou maligne du nodule. Par contre elle peut aider au choix du site de la ponction à l'aiguille fine qui peut être efficacement guidé lors de l'échographie.

II.2.2.2 - Goitre

L'échographie est l'examen de première intention lorsque le goitre a un aspect diffus chez un patient euthyroïdien.

Elle réfute le diagnostic dans de nombreux cas où la thyroïde est simplement plus bombée que d'ordinaire, sans augmentation de volume, ou est « projetée en avant », comme dans l'hyperlordose cervicale du sujet longiligne.

Elle sert à mesurer le volume de la glande ($> 30 \text{ cm}^3$ en cas de goitre), valeur indispensable pour le suivi. Si aucun nodule n'est retrouvé, la scintigraphie n'est pas indiquée.

Dans le goitre multinodulaire, elle permet la surveillance de la taille des nodules (la croissance d'un nodule froid est suspecte), d'en rechercher une extension intrathoracique, de mettre en évidence des adénopathies voire une compression vasculaire.

■ III. LA TOMODENSITOMETRIE X (TDM OU SCANNER)

La tomodensitométrie est un examen irradiant (plus que la scintigraphie pour les tissus qui sont dans le faisceau) qui requiert le plus souvent l'injection d'iode, donc à pratiquer **après** la scintigraphie. Cet examen n'a que quelques indications en pathologie thyroïdienne [Silverman, 1984], qui ont peu évolué bien que la technique se soit grandement améliorée ; en pratique, l'IRM lui a été souvent préférée.

III.1- Technique

La position du patient est peu différente de celle de la scintigraphie. Les épaules doivent être abaissées au maximum pour éviter les artefacts osseux.

L'injection d'iode doit toujours être discutée (surcharge iodée mal tolérée, surtout en cas de pathologie thyroïdienne !) et est formellement contre indiquée si un traitement par iode radioactif est envisagé.

III.2- Résultats

Le tissu thyroïdien apparaît hyperdense avec une prise très intense et durable du contraste iodé (argument pour reconnaître du tissu thyroïdien intrathoracique). Les nodules peuvent

être visualisés, sans pouvoir distinguer la pathologie maligne. Deux indications : goitre plongeant et bilan d'extension des cancers.

III.2.1 - Goitre plongeant

L'image TDM montre la continuité avec le parenchyme thyroïdien cervical, en particulier quand il s'agit de tissu scintigraphiquement froid et visualise les calcifications (banales) nettement mieux que l'IRM.

III.2.2 - Cancer

La TDM peut mettre en évidence des adénopathies cervicales et surtout médiastinales (peu accessibles en échographie), une thrombose de la veine jugulaire. Elle permet d'étudier les rapports avec la trachée et est également utile pour le dépistage des récidives (thyroglobulinémie élevée), en complément de la scintigraphie du corps entier à l'iode 131 et au FDG si celle-ci est disponible.

■ **IV. L'IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE**

Non irradiante et sans injection d'iode, elle ne donne (actuellement) que des renseignements anatomiques et tend à remplacer la TDM, dans la mesure où elle est disponible.

IV.1- Technique

Il faut disposer d'une antenne de surface ou d'une antenne permettant l'étude de la partie supérieure du thorax.

IV.2- Résultats

Le signal est légèrement supérieur à celui du muscle en T1 et T2.

On ne peut différencier les nodules bénins des nodules malins.

3 indications sont actuellement proposées depuis plusieurs années [Higgins, 1988] :

- le goitre plongeant (coupes coronales thoraciques) [Sandler, 1984],
- le bilan d'extension (en particulier musculaire) des tumeurs. Une image normale est rassurante mais une simple inflammation peut entraîner un hypersignal,
- la recherche de récidive d'un cancer thyroïdien non visible par l'iode 131 car elle distingue bien la tumeur (hypersignal) de la fibrose (hyposignal). Ceci est également vrai dans le cancer médullaire de la thyroïde.

L'intérêt majeur de l'IRM est de ne pas nécessiter d'injection d'iode. Les séquences d'angiographie IRM avec éventuellement injection de gadolinium permettent d'étudier l'extension vasculaire de lésions et de rechercher des adénopathies chez des malades susceptibles d'être traités par iode 131.

Il conviendrait de comparer ses performances à celles de la scintigraphie au FDG.

■ I. STRATÉGIE DÉCISIONNELLE DEVANT UNE RECHERCHE D'HYPERTHYROÏDIE (M. IZEMBART)

La définition de l'hyperthyroïdie a évolué au cours du temps. Définie à l'origine par un état purement clinique traduisant l'apport trop important des hormones thyroïdiennes au niveau des tissus, cette définition a évolué vers une définition biologique se traduisant par une élévation de la concentration sérique des hormones thyroïdiennes totales puis libres et enfin depuis une dizaine d'années par celle d'une diminution de la concentration sérique de TSH.

Cependant si la maladie de Basedow se présente généralement avec un tableau très franc d'hyperthyroïdie biologique (concentration sérique de TSH abaissée et concentration sérique de T4 libre élevée), les hyperthyroïdies autonomes sont beaucoup plus difficiles à dépister biologiquement et cliniquement.

À la notion d'hyperthyroïdie franche qui se caractérise par une élévation de la concentration sérique des hormones thyroïdiennes et un abaissement de la concentration de TSH, se substitue donc la notion d'hyperthyroïdie biologique justifiée par le seul abaissement de la concentration de TSH.

Actuellement une suspicion d'hyperthyroïdie va donc aboutir en premier lieu à une demande de dosage de la concentration sérique de TSH.

Deux facteurs essentiels sont à prendre en compte :

1/ l'hypophyse, qui répond par une diminution de sécrétion de TSH lors d'une hyperactivité de la thyroïde, est aussi soumise à des variations induites par des causes extrathyroïdiennes

2/ dans certaines hyperthyroïdies évolutives (type nodule hyperfixant), la concentration sérique de TSH peut s'abaisser progressivement avec des fluctuations pouvant conduire à des conclusions erronées de normalité.

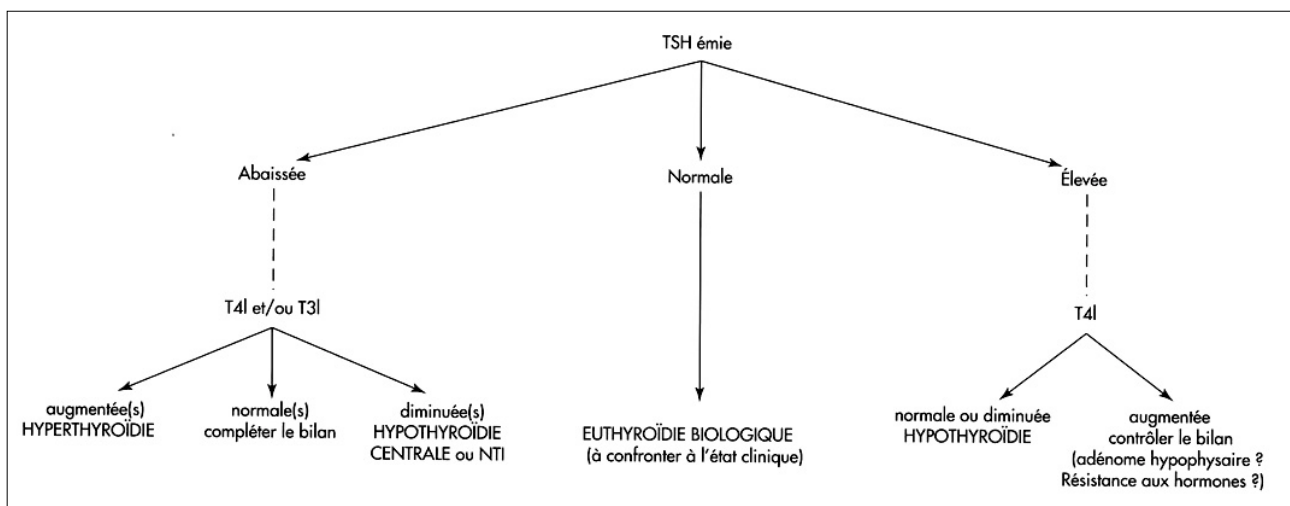
Certaines précautions sont nécessaires pour, d'une part, ne pas méconnaître une hyperthyroïdie fruste qui risque d'avoir des répercussions long terme sur certains tissus (en particulier le cœur) et pour, d'autre part, ne pas étiqueter hyperthyroïdien tout patient présentant une concentration a L'hyperthyroïdie biologique définie sur ce seul critère doit être confirmée, soit par des signes cliniques associés soit par une concentration sérique de T41 élevée, soit par une scintigraphie mettant en évidence des zones autonomisées ou une absence de fixation de TSH.

Cette dernière hypothèse va permettre d'évoquer, suivant les cas, une maladie de De Quervain (origine virale) ou une surcharge iodée (qui pourra être confirmée par la biologie) et qui peuvent toutes deux entraîner un abaissement isolé de la concentration de TSH.

Une concentration sérique de TSH normale dans un contexte où une hyperthyroïdie est fortement suspectée demande confirmation après recherche des interférences analytiques classiques et d'une surcharge iodée (une surcharge iodée pouvant entraîner ponctuellement une augmentation de la concentration de TSH donc la normalisation d'une concentration sérique de TSH abaissée).

Quelle stratégie adopter ?

Il faut impérativement savoir si le clinicien demande un dosage de TSH pour éliminer une dysthyroïdie (par exemple avant certains traitements comme l'interféron ou la Cordarone ou lors de pathologies souvent associées à des pathologies thyroïdiennes) ou pour conforter une présomption d'hyperthyroïdie (fig. 1).



NTI = maladies non thyroïdiennes.

Figure 1 : Schéma diagnostique simplifié utilisant la concentration sérique de TSH.

Dans le premier cas une concentration sérique de TSH normale pourra permettre de conclure à une absence d'hyperthyroïdie alors que dans le second il faut être attentif aux autres facteurs avant de conclure.

Deux situations sont donc envisagées :

1 / une hyperthyroïdie est fortement suspectée :

- la concentration sérique de TSH est effondrée ou simplement abaissée :

- en présence d'un goitre homogène, un bilan immunologique peut être utile,
- en présence de nodules, une scintigraphie devrait être pratiquée ;

- la concentration sérique de TSH est normale :

- une dilution pourra être effectuée pour s'assurer de l'absence d'interférences toujours possibles (en particulier les « HAMA »).

Une scintigraphie à la recherche de zones hyperfixantes et le dosage sérique de la T41 peuvent être associés.

- la concentration sérique de TSH est supérieure à la normale :

- il ne faut pas méconnaître la possibilité de signes cliniques dissociés lors d'hypothyroïdies débutantes. Un dosage de T41 et un bilan immunologique peuvent apporter des informations utiles au diagnostic.

2/ on veut éliminer une dysthyroïdie :

- la concentration de TSH est normale : il semble raisonnable de s'arrêter à ce seul résultat,

- la concentration de TSH est abaissée ou élevée : on se doit de connaître le contexte clinique.

Il faudra être particulièrement vigilant sur les origines non thyroïdiennes de perturbation de la concentration de TSH. Citons parmi les plus fréquentes les surcharges iodées, les pathologies graves, les traitements ou pathologies pouvant entraîner des perturbations de l'axe hypothalamo-hypophysaire et le début de grossesse (effet direct de l'HCG sur la thyroïde).

Un bilan complémentaire peut être envisagé :

- bilan d'auto-immunité : anticorps antirécepteurs de la TSH ou anticorps antithyroïdiens,
- recherche de surcharge iodée.

Très rarement des hyperthyroïdies cliniques peuvent être observées sans abaissement de la concentration de TSH et en dehors de toute interférence analytique.

Deux cas particuliers doivent être signalés :

- la sécrétion anormale de TSH par un adénome hypophysaire entraînant une hyperstimulation de la thyroïde,
- la résistance strictement hypophysaire aux hormones thyroïdiennes où une concentration anormalement élevée d'hormones thyroïdiennes est nécessaire pour assurer le rétrocontrôle, mettant les autres tissus périphériques dans un état d'hyperthyroïdie.

Dans ces deux cas, une élévation de la concentration des hormones thyroïdiennes est observée et oriente le diagnostic.

■ II. STRATÉGIE DÉCISIONNELLE DEVANT UNE RECHERCHE D'HYPOTHYROÏDIE (M. IZEMBART)

L'hypothyroïdie clinique est caractérisée par un ensemble de symptômes reflétant l'apport insuffisant d'hormones thyroïdiennes au niveau des différents tissus.

L'hypothyroïdie biologique d'origine thyroïdienne est actuellement définie par une augmentation de la concentration de TSH, traduisant l'apport insuffisant d'hormones thyroïdiennes au niveau d'un organe cible particulier, l'hypophyse (l'hypothalamus intervenant indirectement par le biais de la TRH qui stimule la sécrétion de TSH).

Compte tenu des variations d'apport et de régulation des hormones thyroïdiennes au

niveau des différents tissus, cette définition est une première explication aux dissociations observées entre clinique et biologie.

L'hypothyroïdie s'installe généralement de façon très progressive, la TSH jouant un rôle déterminant pour stimuler une thyroïde encore fonctionnelle et ramener l'état d'euthyroïdie. Un effet de balancier va donc s'instaurer entre une hypophyse stimulée par la diminution de la concentration circulante de T4 qui va entraîner une élévation de la concentration de TSH et une thyroïde qui, stimulée par la TSH, pourra, en début d'évolution ramener la concentration de T4 à la normale. Dans les hypothyroïdies débutantes, on observe, suivant les cas soit une concentration de TSH un peu élevée soit une concentration de T4 libre un peu basse.

Dans tous les cas, la concentration sérique de T3 libre reste rigoureusement normale.

Il semble donc logique dans cette toute première phase d'effectuer le dosage de la concentration de TSH et de la T4 libre ce qui permettra une approche plus rigoureuse de l'état biologique.

La clinique et l'évolution ultérieure de ces paramètres sont indispensables pour établir le diagnostic de façon formelle, des pathologies non thyroïdiennes ou une surcharge iodée ponctuelle pouvant modifier temporairement le bilan.

Lorsque l'hypothyroïdie est à un stade plus évolué, l'élévation franche de la concentration de TSH est suffisante pour établir le diagnostic.

La recherche des anticorps antithyroïdiens est un complément utile permettant de mettre en évidence une origine auto-immune et de fournir un élément diagnostique supplémentaire.

La recherche d'une éventuelle surcharge iodée peut aussi être utile dans certain cas car elle permet de suspecter une hypothyroïdie induite par la surcharge et donc transitoire.

Quelle stratégie adopter ?

Comme dans l'hyperthyroïdie il faut connaître la raison de la demande (fig. 1).

1/ On veut éliminer une dysthyroïdie :

- la concentration de TSH est normale : il semble raisonnable de s'arrêter à ce seul dosage,
- la concentration de TSH est élevée : on est en présence d'une hypothyroïdie,
- la concentration de TSH est supérieure à la normale sans être franchement élevée, un bilan complémentaire peut être souhaitable en fonction du contexte clinique.

2/ On suspecte une hypothyroïdie :

- la concentration de TSH est supérieure à la normale : on confirme l'impression clinique,
- la concentration de TSH est normale : il est souhaitable d'effectuer un bilan complémentaire (dosage de T4I, bilan immunologique) et de suivre l'évolution de la concentration de TSH,
- la concentration de TSH est abaissée : il faut penser à d'éventuelles dissociations clinique et biologique ou plus rarement à des troubles d'origine hypophysaire et compléter l'exploration.

■ III. STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE DEVANT UN GOITRE (M.P. BOUNAUD et M.H. BOUIN-PINEAU)

III.1- Qu'est-ce qu'un goitre ?

III.1.1- Définition

• La définition du goitre est une définition clinique. Une glande thyroïde de taille normale ne se palpe pas ou peu. Le goitre simple se définit comme une augmentation de volume de la thyroïde avec hypertrophie de la glande secondaire à une augmentation du nombre de cellules épithéliales thyroïdiennes. Selon la classification de l'OMS, on parle de goitre si le volume de chacun des lobes dépasse le volume de la dernière phalange du pouce du patient. On peut classer les goitres en plusieurs catégories /

- Ia : goitre palpable non visible,
- Ib : goitre visible, le cou en extension,
- II : goitre visible au cou en position normale,
- III : goitre visible à distance.

Cette définition clinique doit être nuancée dans la mesure où, chez le sujet maigre, une thyroïde de volume normal peut être palpée.

• Les dimensions des lobes thyroïdiens sont variables selon les sujets. Elles peuvent être évaluées objectivement par échographie ; en moyenne, la hauteur (h) varie de 4 à 6 cm, la largeur (l) et l'épaisseur (e) varient de 1,5 à 2,5 cm. Chaque lobe peut être considéré comme une sphéroïde de volume (V) égal à : $V = 0,52 \cdot h \cdot l \cdot e$.

Le volume en cm^3 permet d'estimer le poids en gramme. Au-delà de 20 g chez l'adulte, on parle de goitre.

• La présence d'un goitre doit évoquer essentiellement quatre diagnostics : le goitre diffus simple ou goitre euthyroïdien, une thyroïdite chronique auto-immune, une thyroïdite subaiguë et le goitre avec micronodules infracliniques. Les goitres les plus fréquents sont les goitres diffus simples. Ce sont des glandes thyroïdes un peu grosses, fermes, sans dysthyroïdie clinique et/ou biologique. Le goitre simple regroupe à la fois les goitres sporadiques et les goitres endémiques.

III.1.2- Fréquence, épidémiologie

Les goitres sont très fréquents dans la population générale (environ 5 % de la population mondiale). Leur prévalence est très variable d'un pays à l'autre. Mornex, dans une enquête nationale faite en France en 1982, rapporte une prévalence globale de 16,7 % avec d'importantes variations entre les différentes régions étudiées (Mornex, 1987).

• Le goitre dans sa forme sporadique est découvert le plus souvent chez une femme jeune (sex ratio d'environ 6) dont l'examen clinique est normal en dehors de l'hypertrophie thyroïdienne. Les facteurs génétiques jouent un rôle important, ce qui explique la fréquence des antécédents familiaux. Le goitre peut rester stable, mais on observe souvent une augmentation progressive de son volume, avec des poussées notamment au cours des grossesses. Avec l'âge et l'ancienneté du goitre, apparaissent des nodules et une possibilité d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie infracliniques. Les caractères évolutifs précis et la

fréquence des diverses complications du goitre simple (troubles compressifs, nodules, dysfonctionnement, dégénérescence maligne) sont à l'heure actuelle mal évalués.

• On parle de goitre endémique lorsque la prévalence de l'hypertrophie thyroïdienne est égale ou supérieure à 10 % dans une population déterminée. La cause principale du goitre endémique est la carence iodée qui augmente les effets de la TSH sur la croissance cellulaire. Ce type d'affection constitue l'apanage des pays en voie de développement ; toute fois certaines régions d'Europe sont également le siège d'une déficience alimentaire en iode (Belgique). L'introduction de sel iodé dans l'alimentation représente la prophylaxie la plus efficace du goitre endémique.

III.1.3- Mécanismes impliqués dans la goitrigenèse

La goitrigenèse fait intervenir de nombreux facteurs :

- TSH,
- carence iodée,
- goitrigenèses alimentaires (choux, manioc...),
- auto-immunité,
- facteurs de croissance...



III.2- Stratégie diagnostique

Les goitres nodulaires à la palpation sont volontairement exclus de cette stratégie ainsi que les goitres avec dysthyroïdie clinique et biologique franche (hyperthyroïdie ou hypothyroïdie).

III.2.1- Palpation du cou

Les données de la palpation du cou sont essentielles. Cette palpation renseigne sur :

- l'importance du goitre,
- son caractère régulier ou irrégulier, ce qui oriente vers un goitre nodulaire ou multinodulaire,
- la consistance du goitre, goitre souple ou goitre ferme. Un goitre ferme oriente le diagnostic vers une thyroïdie chronique auto-immune,
- le caractère sensible ou insensible du goitre. En cas de sensibilité, le diagnostic de thyroïdite subaiguë de De Quervain est évoqué. Les paramètres biologiques à demander devront prendre en compte cette hypothèse.

III.2.2- Interrogatoire

L'interrogatoire renseigne sur :

- les antécédents familiaux de goitre et/ou de dysthyroïdie,
- la zone géographique d'origine du patient,
- l'existence d'une pathologie auto-immune déjà connue chez le patient,

- les thérapeutiques suivies régulièrement par le patient, et plus particulièrement les médicaments iodés dont l'amiodarone, le métiodure de buzépidé...
- l'existence d'un contexte douloureux et/ou inflammatoire de découverte du goitre,
- des circonstances de découverte un peu particulières telles que la grossesse et la période du post-partum.

III.2.3- Biologie

III.2.3.1 - Bilan standard

Les éléments de base du diagnostic biologique sont les dosages plasmatiques de l'hormone thyroïdienne (TSH) et de la thyroxine libre (T41). Les résultats du dosage de la TSH permettent de mettre en évidence, en l'absence de signes cliniques évocateurs, une hypothyroïdie fruste ou une hyperthyroïdie fruste. Si l'intérêt réel du dosage de T41 peut être discuté, il permet cependant d'éliminer les rares cas de syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (concentration sérique de T41 augmentée et concentration sérique de TSH augmentée ou paradoxalement normale) et d'hypothyroïdie centrale (concentration sérique de T41 basse et concentration sérique de TSH à la limite inférieure de la normale).

III.2.3.2 - Apport diagnostique des dosages de thyroglobuline, thyrocalcitonine, anticorps antithyroperoxydase (anti-TPO) et anticorps antithyroglobuline (AAT)

- Le dosage de thyroglobuline n'a pas d'intérêt dans l'évaluation initiale d'un goitre.
- Les dosages d'anti-TPO et de thyrocalcitonine seront demandés en fonction des résultats de l'échographie
 - la thyrocalcitonine en cas de micronodules,
 - les anti-TPO en cas de suspicion de thyroïdite chronique auto-immune,
 - les anti-TPO et les AAT en cas de suspicion de thyroïdite subaiguë de De Quervain. Dans ce dernier cas, le bilan thyroïdien est complété par un bilan biologique inflammatoire avec vitesse de sédimentation (vS), dosage de la protéine C réactive et du fibrinogène.

III.2.4- Échographie de la thyroïde

Les données de l'échographie sont essentielles au diagnostic étiologique.

L'échographie :

- *Confirme la taille du goitre* (estimation du volume d'après les mensurations hauteur-largeur-épaisseur) et montre l'existence éventuelle d'un prolongement endothoracique et d'un refoulement de l'axe trachéal.
- *Renseigne sur le degré d'échogénicité globale du goitre :*
 - une échogénicité normale est en faveur d'un goitre simple sporadique,
 - une hypoéchogénicité globale de la thyroïde avec accentuation de la trame réticulaire évoque soit une hyperthyroïdie diffuse type maladie de Basedow et dans ce cas la biologie (± la clinique) tranche, soit une thyroïdite chronique auto-immune et on demande le dosage des anti-TPO. Dans ce dernier cas, l'histoire clinique et l'interrogatoire permettent

de distinguer la thyroïdite chronique auto-immune classique dite de Hashimoto et la thyroïdite silencieuse telle que celle observée au cours du post-partum (dont l'évolution est analogue à celle de la thyroïdite subaiguë mais s'en distingue néanmoins par l'absence de contexte local douloureux),

- une hypoéchogénicité localisée à la partie externe de chacun des lobes oriente vers une thyroïdite subaiguë de De Quervain. La clinique et la biologie confirmeront ce diagnostic.

• *Précise le caractère homogène ou hétérogène du goitre :*

- le goitre diffus simple familial est un goitre homogène,

- un goitre hétérogène associé à un certain degré d'hypoéchogénicité évoque une thyroïdite chronique auto-immune en l'absence de signes cliniques d'hyperthyroïdie,

- la mise en évidence de micronodules cliniquement non perceptibles (taille < 10 mm) fait discuter l'indication d'un dosage de thyrocalcitonine.

III.2.5- Scintigraphie de la thyroïde

• La scintigraphie n'a pas sa place dans la stratégie diagnostique des goitres diffus simples cliniquement réguliers et échographiquement homogènes, et des goitres avec micronodules.

• Elle n'est pas indispensable mais parfois utile dans les thyroïdites chroniques auto-immunes atypiques sur le plan échographique et clinique (formes pseudo-nodulaires).

• Elle apporte par contre des informations fonctionnelles dans les goitres avec suspicion de thyroïdite subaiguë de De Quervain ou de thyroïdite silencieuse, où la fixation de l'isotope est très faible en phase aiguë de lyse. Elle permet ainsi de faire le diagnostic différentiel avec une hyperthyroïdie fruste de type Basedow où la fixation de l'isotope est conservée voire intense et homogène.

III.2.6- Cytoponction sous échographie dirigée

La cytologie a rarement un intérêt dans les goitres simples. Elle peut être néanmoins utile pour établir le diagnostic différentiel entre une thyroïdite chronique auto-immune très agressive pseudo-nodulaire (une infiltration lympho-plasmocytaire s'associe dans ce cas à l'augmentation du nombre de follicules thyroïdiens), un lymphome ou une forme nodulaire vraie de thyroïdite chronique. Elle peut également avoir sa place dans les goitres avec micronodules de 10 mm à 15 mm lorsque ceux-ci sont topographiquement accessibles.

III.3- Stratégie thérapeutique

Nous envisagerons successivement les quatre types principaux de goitre.

III.3.1- Goitre diffus simple

L'attitude n'est pas uniciste. D'une façon générale, les goitres simples en euthyroïdie biologique ne sont plus traités systématiquement. Toutefois, quand il existe une gêne locale, on peut proposer une opothérapie (de type Lévothyroxine) à doses à la fois substitutives et freinatrices à minima, l'objectif du traitement étant d'obtenir une concentration sérique de TSH dans les limites basses de la normale, la concentration sérique de T4I pouvant être

légèrement augmentée. Ce traitement sera poursuivi durant une période plus ou moins longue (d'au moins 18 mois) voire à vie.

En cas de non-traitement ou après arrêt du traitement, le goitre relève d'une surveillance clinique régulière avec un dosage de TSH et une échographie tous les deux ou trois ans. Ce n'est que lorsque le goitre est volumineux avec des signes compressifs que se discute une indication chirurgicale (thyroïdectomie sub-totale).

III.3.2- Thyroïdite subaiguë

Le traitement de la thyroïdite subaiguë est un traitement anti-inflammatoire, soit de type non stéroïdien, soit à base de corticoïdes, ces derniers étant généralement poursuivis durant une période minimale de 3 mois. La VS est contrôlée régulièrement au moins tous les 15 jours pour vérifier la résolution du syndrome inflammatoire.

Même en phase d'hyperthyroïdie initiale, celle-ci n'est pas traitée de façon spécifique car elle n'est que transitoire. Elle régresse en effet d'elle-même en quelques semaines. Elle est suivie soit d'une euthyroïdie biologique stricte, soit d'une hypothyroïdie fruste qu'il est parfois nécessaire de compenser par une opothérapie substitutive simple.

À la fin du traitement et une fois disparus tous les symptômes inflammatoires, il faut vérifier qu'il y a une restitution ad integrum du parenchyme thyroïdien avec un retour à la normale du bilan biologique (concentrations sériques de TSH et de T4I normales), échographique (échogénicité normale) et scintigraphique (fixation normale).

III.3.3- Thyroïdite chronique auto-immune

Une thyroïdite chronique auto-immune n'est pas traitée de façon systématique. Une opothérapie à dose substitutive est mise en place quand il existe une hypothyroïdie fruste installée (concentration sérique de TSH aux alentours de 8-10 mUI/L) et/ou mal compensée (concentration sérique de TSH augmentée avec concentration sérique de T4I pouvant être modérément diminuée) ou dans certaines thyroïdites chroniques atypiques de forme pseudo-nodulaire.

Ce traitement est institué à vie avec une surveillance biologique régulière (dosage de TSH approximativement tous les ans) et un contrôle échographique tous les deux ou trois ans.

III.4- Goitre micronodulaire

Dans les goitres avec micronodules, l'indication d'une opothérapie est encore discutée, l'efficacité réelle d'un tel traitement sur l'évolution du goitre nodulaire n'ayant jamais formellement fait sa preuve dans la littérature ; de plus, une fois institué, il doit être poursuivi à vie, ce qui représente une contrainte supplémentaire pour le patient.

Dans tous les cas, avec ou sans traitement, le goitre avec micronodules relève d'une surveillance clinique et échographique régulière (au moins tous les deux ans).

Conclusion

L'arbre décisionnel qui pourrait être proposé se trouve sur la figure 2.

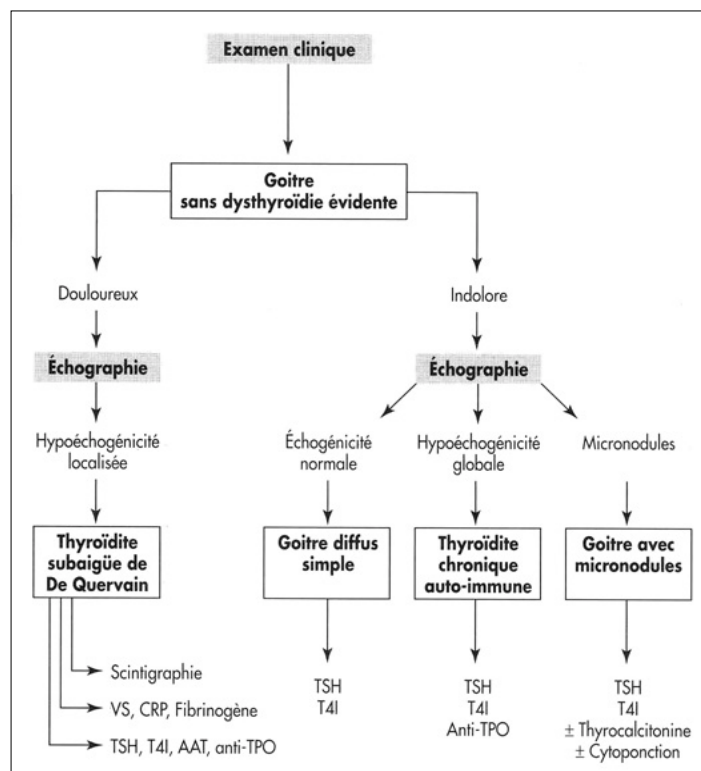


Figure 2 : Stratégie diagnostique devant un goitre.

■ IV. PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE D'UN NODULE THYROÏDIEN (M.L. PIKETTY, B. FRIEDBERG et D. LEGUILLOUZIC)

Les nodules thyroïdiens sont fréquents et le plus souvent bénins.

La découverte d'un nodule impose une démarche adaptée de façon à opérer le moins possible de nodules bénins en détectant le plus possible de cancers.

La prise en charge diagnostique du nodule thyroïdien a fait l'objet de recommandations récentes (Andem 1997). Plusieurs stratégies diagnostiques existent, tenant compte de la disponibilité de telle ou telle technique d'examen complémentaire.

La plupart des auteurs s'accordent à ne prendre en compte que les nodules dont la taille est supérieure ou égale à 1 centimètre.

IV.1- Fréquence. Épidémiologie. Nature. Pronostic (Andem 1997)

Les nodules thyroïdiens sont détectables :

- à l'examen clinique chez 4 à 7 % de la population générale dans les pays sans carence iodée ;

- par échographie chez 27 à 51 % de la population ;
- dans les séries autopsiques : 50 % des thyroïdes examinées présentent un ou plusieurs nodules.

Un nodule thyroïdien peut être isolé ou associé à d'autres nodules. Il peut siéger au sein d'une glande de taille normale ou hypertrophiée, ou être découvert dans un contexte de thyroïdite auto-immune.

1) Plus de 90 % des nodules explorés sont bénins. Il s'agit d'adénomes ou de kystes ; les nodules purement liquidiens sont rares (1 à 3 % des nodules) et presque toujours bénins.

2) Moins de 10 % des nodules sont des cancers :

- plus de 75 % de ces nodules malins sont des cancers thyroïdiens différenciés, développés à partir des cellules vésiculaires (cancers papillaires ou vésiculaires) ; leur pronostic à long terme est globalement favorable : 80 % de survie à 10 ans.

L'incidence annuelle en France est de 1,9 (pour les hommes), à 3,1 (pour les femmes) pour 100 000 personnes.

La taille du nodule malin est un facteur important pour le pronostic.

- les cancers indifférenciés ou anaplasiques (5 à 15 %) surviennent le plus souvent chez des sujets âgés. Leur pronostic est péjoratif à court terme ;
- les cancers médullaires développés à partir des cellules C produisant la calcitonine représentent 5 à 8 % des cancers thyroïdiens ; 20 à 30 % de ces cancers sont familiaux ;
- les lymphomes sont encore plus rares, survenant surtout chez la femme âgée avec antécédents de thyroïdite chronique auto-immune ;
- les métastases intra-thyroïdiennes d'autres cancers sont également rares.

3) Facteurs de risque de nodularité et de malignité

a) L'âge avancé, le sexe féminin et la carence iodée sont associés à un risque accru de nodules.

b) Les nodules thyroïdiens chez l'homme et chez l'enfant semblent associés à un risque accru de cancer.

c) L'irradiation cervicale dans l'enfance est un facteur de risque de nodularité et de malignité. Les effets de l'irradiation sont classiquement tardifs, mais les cas de cancers plus précoces observés chez les enfants de Tchernobyl viennent nuancer cette affirmation.

d) Aucun risque ajouté de cancer lié à l'irradiation métabolique délivrée par l'iode radioactif ^{131}I à titre médical n'a été démontré pour la thyroïde.

Par contre, un tel risque ne peut être totalement écarté dans le cas de l'estomac ou de la vessie.

IV.2- Informations apportées par la clinique

1° Certains antécédents retiennent l'attention :

- irradiation externe ;
- antécédents familiaux de cancer médullaire thyroïdien ou de néoplasie endocrinienne multiple de type II ;
- antécédents familiaux de cancer papillaire.

2° Certains éléments cliniques sont évocateurs d'une pathologie bénigne :

- signes d'hyperthyroïdie suggérant un nodule toxique (cf. biologie) ;
- contexte de thyroïdite subaiguë de De Quervain avec douleurs cervicales, fièvre, élévation de la VS ;
- apparition ou augmentation brutale du nodule, évoquant un kyste hématique.

3° D'autres éléments sont évocateurs d'une pathologie maligne

- le caractère dur à la palpation ;
- le caractère fixé du nodule ;
- la présence d'adénopathies suspectes ;
- les signes de compression locale (dysphonie, dysphagie).
- l'augmentation rapidement progressive de la taille d'un nodule peut être considérée comme suspecte.

4° D'autres éléments n'ont pas de valeur diagnostique de malignité démontrée :

- la taille,
- le caractère uni- ou multinodulaire,

Aucun signe clinique ne permet d'exclure le diagnostic de malignité

IV.3- Informations apportées par la biologie

1) Les dosages hormonaux sont préconisés dans le bilan initial de tout nodule thyroïdien.

- En l'absence de signes d'appel d'hyper- ou d'hypothyroïdie, le dosage de la TSH est seul préconisé. Une anomalie de la concentration de TSH entraîne le dosage associé de la T4 libre et éventuellement des anticorps antithyroïdiens

- si la concentration de TSH est basse, on s'oriente vers un nodule toxique ou un goitre nodulaire toxique ou une maladie de Basedow avec nodule non fonctionnel ou survenant sur un goitre multinodulaire ; dans ces situations, la scintigraphie conserve sa place (Duquenne 1997) ;

- si la concentration de TSH est élevée, on s'oriente vers une hypothyroïdie auto-immune associée ; l'échographie permettra de vérifier qu'il ne s'agit pas d'un pseudo-nodule dans un contexte de thyroïdite de Hashimoto.

- En présence de signes cliniques d'hyper- ou hypothyroïdie, les dosages simultanés de la T4 libre et de la TSH sont préconisés. Le dosage de la T3 libre peut également être utile devant des signes d'hyperthyroïdie (voir chapitre stratégie décisionnelle dans l'hyperthyroïdie).

Les dosages peuvent être effectués à n'importe quel moment de la journée, non obligatoirement à jeun, à condition de s'écarter des phases d'hyperlipémie postprandiale.

2) Le dosage des anticorps antithyroïdiens (anti-thyroperoxydase, anti-thyroglobuline) est indiqué lorsque la concentration de TSH est élevée, à la recherche d'une thyroïdite chronique de Hashimoto.

3) Le dosage systématique de la calcitoninémie reste discuté. Il est indispensable lors de l'association d'un nodule avec :

- une symptomatologie évocatrice de cancer médullaire (flush, diarrhée motrice) ;

- un antécédent familial de cancer médullaire de la thyroïde ;
- un contexte personnel ou familial de néoplasie endocrinienne multiple.

Ce dosage fait appel de préférence à une méthode immunométrique, une concentration sérique élevée de base est prédictive de cancer médullaire de la thyroïde. Ce diagnostic entraîne d'emblée un geste chirurgical, qui n'est réalisé qu'après avoir éliminé la présence d'un phéochromocytome (NEM type II). Le dépistage doit également être fait dans la famille d'un sujet atteint avec un dosage de la calcitoninémie lors d'un test de stimulation par la pentagastrine.

4) Les dosages de la thyroglobuline, de l'iodémie, de l'iodurie n'ont pas de place dans la stratégie diagnostique d'un nodule thyroïdien.

IV.4- Informations apportées par l'échographie

L'échographie thyroïdienne est effectuée avec une sonde linéaire de haute fréquence (7,5 MHz ou plus).

La qualité de l'échographie dépend de l'opérateur.

Cet examen :

- confirme la présence d'un nodule palpé, précise son siège, sa taille, son caractère isolé ou non.
- Elle décrit son échostructure (liquidienne, mixte ou solide), son échogénicité (iso-, hyper-, hypoéchogène), ses contours.
- Elle analyse le reste du corps thyroïde (taille des lobes, aspect du parenchyme).
- Elle recherche des adénopathies satellites, une déviation trachéale.

L'aspect liquidien hypo- ou anéchogène ou bien solide hyperéchogène sont en faveur de la bénignité. Les aspects solides hypoéchogènes sont plus suspects.

Les calcifications peuvent correspondre aux calcosphérîtes des cancers papillaires, mais n'ont pas de valeur pathognomonique.

Les contours peu nets et irréguliers sont suspects de malignité.

Les adénopathies d'une taille supérieure à 1 cm, globuleuses, hypoéchogènes, hypervascularisées, sans visualisation du hile sont suspectes.

Enfin l'échoguidage augmente les performances de la cytoponction en dirigeant le geste de ponction vers la partie solide d'un nodule.

Devant un nodule découvert fortuitement à l'échographie, la taille du nodule est un des critères guidant la démarche ultérieure : la démarche diagnostique doit être poursuivie pour une taille supérieure ou égale à 1 centimètre (Andem 1997, Tan 1997, Gharib 1997). Ce seuil correspond au seuil de palpation et de résolution scintigraphique.

IV.5- Informations apportées par la scintigraphie

La scintigraphie apporte des informations fonctionnelles sur le nodule.

Elle permet de distinguer :

- les nodules non fixants (ou « froids » qui sont les plus fréquents : 70 à 80 %) ;

- les nodules hyperfixants (ou « chauds », c'est-à-dire fonctionnels) qui peuvent ou non « éteindre » le reste du parenchyme (adénome toxique) (15 à 20 %) ;
- les nodules dits « isofixants » (4 à 6 %).

La scintigraphie peut être réalisée au technétium ^{99m}Tc ou à l'iode ^{123}I (l'iode ^{131}I , responsable d'une irradiation trop importante, a été progressivement abandonné). Enfin la scintigraphie peut être pratiquée avec le thallium ^{201}Tl pour certains nodules froids : l'absence de fixation du thallium ^{201}Tl serait considérée comme un argument de bénignité. Les données de la palpation et de l'échographie doivent être corrélées à celles de la scintigraphie.

La scintigraphie est réalisée sur un sujet non à jeun en ambulatoire, à distance de toute surcharge iodée et de toute prise d'hormones thyroïdiennes (8 jours pour la LT3 (Cynomel®), 4 semaines pour la LT4). La scintigraphie est déconseillée au cours de la grossesse ou de l'allaitement.

Cet examen ne permet pas de poser un diagnostic de malignité. En effet, si la plupart des cancers sont des nodules hypofixants (ou froids), la majorité des nodules hypofixants sont bénins.

Par contre, en cas de nodule hyperfixant (ou chaud), la scintigraphie permet d'évoquer la bénignité : le risque de malignité est alors inférieur à 1 %.

IV.6- Informations apportées par la cytoponction

La cytoponction à l'aiguille fine présente la meilleure efficacité diagnostique pour différencier les nodules malins des nodules bénins. C'est un examen simple, peu onéreux. Il nécessite une équipe préleveur-cytologiste entraînée. Un minimum de 100 ponctions par an est recommandé pour une performance correcte. Ce geste doit être évité lors d'un traitement anticoagulant.

Les résultats peuvent être classés en bénins, malins, douteux (ce sont des lésions vésiculaires parfois hypercellulaires, où souvent seul l'examen histologique permet de faire la distinction entre adénome et carcinome), et non contributifs (moins de 6 amas cellulaires sur une ou deux lames, souvent dans les lésions kystiques) (Franc 1996, Schlumberger 1997).

IV.7- Informations apportées par la tomодensitométrie (Scanner) et l'Imagerie par Résonnante Magnétique (IRM)

Ces deux techniques d'imagerie n'ont pas d'indication en première intention. Elles ont un intérêt pour mettre en évidence le caractère plongeant d'un goitre et rechercher une éventuelle compression trachéale.

IV.8- Faut-il dépister les nodules thyroïdiens ?

Le dépistage systématique dans la population générale n'est pas souhaitable (Andem 1997).

En effet :

- l'incidence et la mortalité du cancer thyroïdien sont faibles ;
- la fréquence du nodule est élevée dans la population ;

- la pertinence des moyens et des stratégies à mettre en œuvre fait encore l'objet de controverses.

En revanche, le dépistage est souhaitable dans les populations à haut risque :

- néoplasie endocrinienne multiple personnelle et/ou familiale (NEM de type II) ;
- irradiation cervicale dans l'enfance ;
- cancer papillaire familial, polypose digestive familiale éventuellement.

Si le nodule est infracentimétrique, découvert fortuitement lors d'une échographie de la région cervicale, une simple surveillance échographique est suffisante, en l'absence de toute suspicion de malignité.

IV.9- Eléments de stratégie

1) Dans certaines situations, le geste chirurgical ne se discute pas :

- le caractère cliniquement suspect du nodule ;
- une cytologie maligne ;
- une concentration de calcitonine élevée, témoignant d'un cancer médullaire ;
- un antécédent d'irradiation cervicale.

Le geste chirurgical est également préconisé devant :

- un nodule volumineux (> 4 cm) ;
- un nodule plongeant qui ne pourra être correctement surveillé par échographie et cytologie ;
- un patient qui souhaite obtenir une réponse définitive quant à la bénignité de son nodule. Les complications de la chirurgie pratiquée par une équipe spécialisée, sont rares :
- paralysie récurrentielle (0 à 4 %) ;
- paralysie du nerf laryngé supérieur (0,5 %) ;
- hypoparathyroïdie permanente définitive (0 à 4 %) ;
- hypothyroïdie après lobectomie (5-8 %) ;
- hématome postopératoire compressif (exceptionnel).

2) Dans toutes les autres circonstances, une stratégie d'exploration raisonnée est entreprise, pour sélectionner les patients à opérer. Cette stratégie varie selon les équipes, en fonction de la disponibilité et de la qualité des examens complémentaires disponibles.

On tient compte également de la contre-indication de tel ou tel examen complémentaire (un patient traité par anticoagulant ne peut être ponctionné, la scintigraphie doit être évitée chez une femme enceinte, etc.).

3) Lorsqu'une simple surveillance du nodule est décidée, des contrôles cliniques et échographiques progressivement espacés sont préconisés. Pour un nodule ponctionné et considéré comme bénin, la répétition de la ponction est parfois souhaitable. La répétition de la scintigraphie n'a pas d'intérêt. L'hormonothérapie freinatrice prolongée reste controversée.

APPORT DU LABORATOIRE DANS LE SUIVI DES TRAITEMENTS

M. IZEMBART, J. CLERC, A. LÉGER

CAHIER DE **BIOFORMA**
Formation
version numérique

I. TRAITEMENT DES HYPERTHYROÏDIÉS

Le traitement des hyperthyroïdies varie en fonction du type de l'hyperthyroïdie (autonome, auto-immune, lésionnel) et de divers facteurs qui sont pris en compte par le clinicien (âge du patient, rechutes multiples, compliance au traitement...).

Le type de traitement thyroïdien doit être connu pour éviter une interprétation erronée du bilan biologique.

I.1- Traitement médical

Ce traitement réservé essentiellement aux hyperthyroïdies auto-immunes (maladie de Basedow) repose sur les antithyroïdiens de synthèse (ATS).

Les plus utilisés en France sont le carbimazole (mercapto-imidazole, Néomercazole®, NMZ) et le benzylthiouracile (Basdène®), tous deux dérivés de la thiourée $S=C(NH_2)_2$. Le propylthiouracile (PTU) est prescrit surtout chez les Anglo-Saxons.

Les ATS bloquent l'organification de l'iode par un effet d'inhibition de la peroxydase (enzyme qui permet l'iodation et le couplage des tyrosines). Le PTU en inhibant la désiodase de type Ia, de plus, une action spécifique sur la conversion périphérique de la T4 en T3. Cette particularité peut, dans quelques cas précis, faciliter un retour plus rapide à l'euthyroïdie. A noter enfin que ces antithyroïdiens ont une action immunosuppressive qui participe au traitement de fond de la maladie de Basedow.

Les répercussions des traitements par ATS sur le profil biologique sont nombreuses et doivent être connues.

Nous prendrons comme exemple le traitement de la maladie de Basedow par le carbimazole. Après une première phase avec une posologie élevée de Néomercazole (60 ou 40 mg), on peut envisager deux modalités de traitement :

- soit diminuer progressivement le NMZ par paliers d'environ 3 à 4 semaines (par exemple : 60 mg 3 semaines, puis 40 mg 3 semaines, puis 20 mg 3 semaines, puis 10 mg ...). En général l'euthyroïdie est maintenue avec 5 à 10 mg par jour, traitement qui doit être prolongé environ 18 mois pour éviter les rechutes ;
- soit laisser une posologie importante de NMZ de façon à bloquer à peu près complètement l'hormonogénèse thyroïdienne et ajouter un traitement substitutif par la L-thyroxine (par exemple : 60 mg 3 semaines, puis 40 mg 3 semaines, puis 40 mg associés à 50 puis 100 ug de L-T4...). Cette phase d'entretien doit être, comme la précédente, prolongée environ 18 mois.

Les attitudes cliniques en fonction du bilan thyroïdien diffèrent suivant la phase du traitement.

1/ Pendant la période initiale (trois premiers mois environ) :

a- la concentration de **TSH** peut rester **abaissée** quelques semaines (par persistance de l'hyperthyroïdie ou par inertie hypophysaire). On adapte alors le traitement selon la concentration de T4 libre

- Concentration de la T4 libre élevée

- s'il y a une amélioration clinique et que la concentration de la T4I a fortement chuté par rapport au bilan initial, on laisse la même posologie de NMZ (fig. 1) ;
- s'il n'y a pas d'amélioration clinique, ou si la concentration de la T4I reste aussi élevée qu'au début, on augmente la posologie en NMZ ;

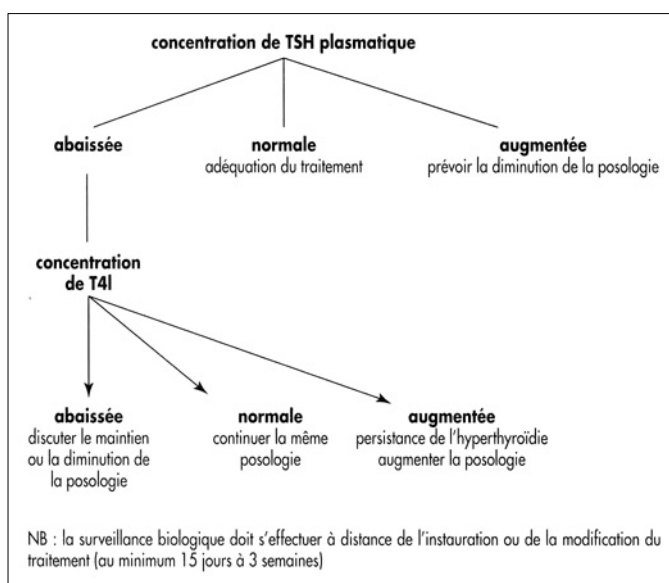


Figure 1 : Traitement par les anti-thyroïdiens de synthèse.

- Concentration de la T4 libre normalisée : on poursuit le traitement selon le protocole prévu ;

- Concentration de la T4 libre abaissée : on diminue la posologie en NMZ.

b- si la concentration de TSH est normalisée, on adapte le traitement à la clinique et à la concentration de T4 :

- Concentration de la T4 libre normale : on poursuit le protocole prévu ;

- Concentration de la T4 libre abaissée : on diminue la posologie en NMZ.

c- si la concentration de **TSH est élevée**, on diminue la posologie en NMZ.

2/ Pendant la deuxième phase dite d'entretien du traitement, c'est-à-dire schématiquement après le 3e mois, les concentrations sériques de la TSH et de la T4 doivent être normales. Les modalités d'ajustement dépendent du traitement choisi :

a- traitement par la plus petite dose possible de Néomercazole :

- si la concentration de **TSH est abaissée**, on augmente un peu le NMZ ;
- si la concentration de **TSH est augmentée**, on diminue le NMZ et on ajoute éventuellement un peu de L-T4 si on est déjà à une faible dose de NMZ.

Exemple : si avec 5 mg par jour de Néomercazole la concentration sérique de la TSH est basse, on augmente la posologie à 10 mg. Si avec 5 mg par jour de Néomercazole, la concentration sérique de la TSH est élevée, on ajoute 25 µg de L-T4.

b- traitement par NMZ + L-T4 (par exemple 40 mg de NMZ + 100 µg de L-T4)

- si la **concentration sérique de la TSH est normale**, on ne modifie pas le traitement ;
- si la **concentration sérique de la TSH est élevée**, on diminue le NMZ à 30 mg ou bien on augmente la L-T4 à 125 ou 150 µg ;
- si la **concentration sérique de la TSH est diminuée**, on laisse le NMZ à 40 mg et on diminue la L-T4.

Il ne faut pas oublier que la concentration sérique de la T41 peut être un peu élevée au cours d'une hormonothérapie thyroïdienne substitutive, surtout dans les 4 heures qui suivent la prise de L-T4 ; les résultats peuvent varier également selon les coffrets utilisés pour le dosage.

I.2- Traitement radical par chirurgie

Ce traitement peut être envisagé pour toutes les formes d'hyperthyroïdies.

L'intervention chirurgicale est un traitement rapide de l'hyperthyroïdie. Le chirurgien procède soit par lobectomie (cas d'un nodule toxique) soit par thyroïdectomie totale ou subtotale dans les autres cas. Cependant dans le cas d'une maladie de Basedow, une stimulation de la croissance du parenchyme restant sous l'influence des anticorps anti-récepteurs de la TSH ne peut jamais être exclue et une rechute à moyen ou à long terme est donc toujours possible.

a- Lors d'une thyroïdectomie totale, le patient se retrouvera en hypothyroïdie. Cependant une vérification précoce du bilan peut montrer une concentration sérique de TSH et une concentration sérique de T41 basses (ce n'est que 3 à 4 semaines après la chirurgie qu'on obtiendrait une concentration sérique de T4 effondrée et une concentration sérique de TSH franchement élevée) . L'hypothyroïdie doit être traitée par la L-T4 préventivement sauf si le patient a été opéré en hyperthyroïdie, auquel cas on attendra un peu avant de prescrire un traitement substitutif. La posologie est à adapter en fonction de la concentration de TSH qui ne doit être vérifiée que 4 à 5 semaines après mise sous traitement. Une concentration sérique de TSH élevée doit faire augmenter la posologie et inversement une concentration sérique de TSH abaissée doit la faire diminuer.

Lors d'hyperthyroïdies auto-immunes et malgré une thyroïdectomie subtotale, on peut assister, quelques mois après une chirurgie, à une réaugmentation du volume thyroïdien sous l'influence des anticorps antirécepteurs de la TSH. Biologiquement la concentration de la TSH s'abaisse et celle de T41 s'élève. On peut donc être amené à diminuer ou même éventuellement à supprimer le traitement par la L-T4. Dans certains cas, on peut même constater une rechute de l'hyperthyroïdie.

b- Lors d'une chirurgie partielle, l'hypothyroïdie post-opératoire est moins nette ou absente. Une rechute, si elle se fait sous l'influence des anticorps antirécepteurs de la TSH peut être plus rapide. L'interprétation biologique est identique.

I.3- Traitement radical par iode radioactif

Ce traitement peut être envisagé pour toutes les formes d'hyperthyroïdie avec hyperfixation de l'isotope de l'iode.

Le délai d'action de l'iode radioactif est très long (plusieurs semaines à plusieurs mois) et l'hyperthyroïdie régresse très progressivement. Il est donc inutile d'effectuer un bilan avant 3 mois. La normalisation des concentrations sériques de la T4I (si celle-ci était élevée) et de la TSH est très lente.

Dans les 6 mois qui suivent le traitement par l'iode radioactif, le bilan biologique (basé sur la surveillance des concentrations sériques de la TSH et de la T4I) montre soit une évolution vers l'euthyroïdie, soit une persistance de l'hyperthyroïdie, soit une diminution puis une réactivation de celle-ci soit encore une hypothyroïdie qui peut être précoce. Dans tous les cas, la comparaison des bilans à 3 mois et à 6 mois permet donc de suivre l'effet de l'iode. Dans le cas d'une hyperthyroïdie persistante, la décision d'une deuxième dose thérapeutique d'iode radioactif peut être envisagée.

Cas particuliers

- Hyperthyroïdies de l'amiodarone

Lors de ces thyrotoxicoses, le bilan biologique peut être très perturbé. L'absence d'organification explique la résistance au traitement par les ATS. Le PTU, pour les raisons évoquées plus haut (diminution de la T3 circulante), serait un peu plus efficace. La guérison est essentiellement liée à l'élimination de la surcharge iodée qui demande plusieurs mois.

- Hyperthyroïdies de la femme enceinte

La grossesse peut avoir un effet bénéfique sur l'évolution d'une hyperthyroïdie auto-immune. Un suivi de la concentration sérique des anticorps anti-récepteurs de la TSH est indiqué dans le cadre d'une maladie de Basedow évolutive ou d'antécédents de maladie de Basedow, ces anticorps pouvant induire des hyperthyroïdies transitoires chez le nouveau-né.

Ne pas oublier qu'une concentration de TSH basse peut s'observer dans les trois premiers mois de la grossesse en dehors de toute hyperthyroïdie (effet stimulant de l'HCG sur la thyroïde).

A noter enfin que les traitements par l'iode radioactif sont à proscrire chez la femme enceinte.

■ II. TRAITEMENT DES HYPOTHYROÏDIÉS

Le traitement de l'hypothyroïdie s'effectue dans la majorité des cas par la L-thyroxine, hormone physiologiquement synthétisée par la thyroïde. La posologie doit être adaptée en

fonction du degré d'hypothyroïdie ou, dans le cas d'athyréose, en fonction du poids de l'individu.

Dans certains cas bien précis, des traitements par la tri-iodothyronine (hormone biologiquement active) peuvent être prescrits.

Comme dans l'hyperthyroïdie, le contrôle de l'efficacité du traitement doit s'effectuer à distance du début de celui-ci (3 semaines à un mois) pour obtenir un équilibre entre la T4 circulante et la saturation des récepteurs cellulaires (fig. 2).

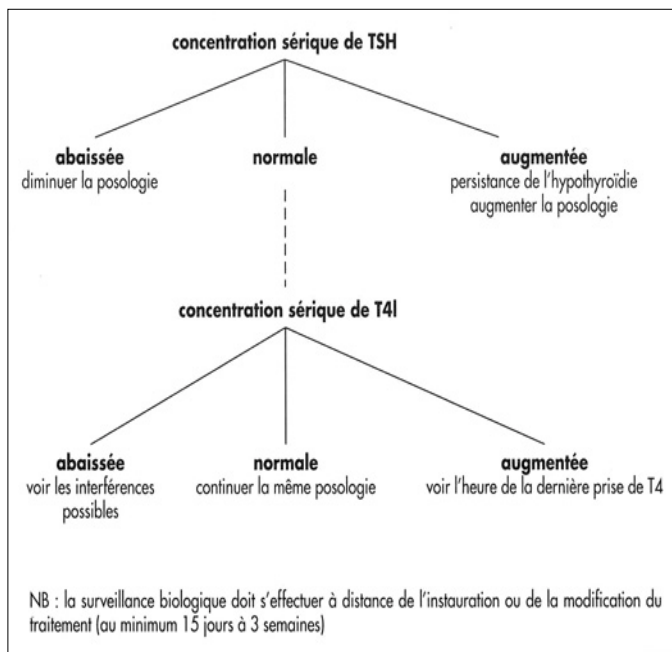


Figure 2 : Suivi biologique d'un traitement de l'hypothyroïdie périphérique par la thyroxine (L-T4).

La concentration de T4I circulante peut être élevée ou à la limite supérieure de la normale, surtout dans les quatre heures qui suivent la prise de thyroxine. A noter que, dans ce cas particulier, des variations importantes peuvent être observées selon le coffret utilisé. La concentration de TSH est le paramètre à déterminer, la normalisation étant la seule preuve d'un traitement efficace. À noter cependant qu'en cas d'hypothyroïdie d'origine haute, le dosage de TSH est peu utile.

Cas particuliers

- La femme enceinte

La grossesse se traduit, entre autres, par une augmentation de l'activité métabolique, ce qui entraîne des besoins accrus en T4. Ces besoins sont normalement satisfaits grâce à l'augmentation de la concentration des protéines porteuses (TBG notamment), la concentration des hormones totales augmentant, alors que celle des hormones libres reste le plus souvent dans les limites observées pour l'euthyroïdie.

Dans certains cas pathologiques, un contrôle régulier de l'hormonémie libre sera nécessaire.

Quelques rares hypothyroïdies transitoires chez le nouveau-né, liées à la présence d'anticorps anti-récepteurs de la TSH de type bloquant ayant été observées, la recherche de ces anticorps peut être effectuée.

- Le nouveau-né

L'absence de tissu thyroïdien en cas d'athyréose chez le nouveau-né entraîne des concentrations de TSH particulièrement élevées et des dilutions importantes sont souvent nécessaires pour obtenir des concentrations précises et suivre l'évolution vers la normalisation qui peut demander plusieurs semaines.

- Le traitement par la L-T3

L'apport de L-T3 exogène entraîne une freination hypophysaire et une diminution de l'activité thyroïdienne. Dans ce cas, la concentration sérique de TSH peut être normale (ou abaissée) avec une concentration de T41 elle aussi abaissée.

■ III. SUIVI DES CANCERS THYROÏDIENS

Les patients thyroïdectomisés pour un cancer thyroïdien se retrouvent en hypothyroïdie. Le traitement qui est mis en route vise à réduire l'hypothyroïdie mais aussi à bloquer ou freiner la sécrétion de TSH, ce qui est essentiel pour un cancer hormono-dépendant. La nécessité d'obtenir une concentration de TSH aussi basse que possible pour éviter les récurrences doit tenir compte des risques induits par une hyperthyroïdie iatrogène (en particulier sur le muscle cardiaque et la perte osseuse). L'âge du patient, la gravité de la lésion initiale sont des facteurs pris en compte par le clinicien pour fixer la concentration de TSH souhaitable. Celle-ci est donc le principal paramètre à doser et son interprétation est laissée au clinicien. Si on souhaite bloquer la sécrétion de TSH, la concentration sérique de T41 est souvent à la limite supérieure voire supérieure à la normale. C'est un bon élément pour apprécier le degré d'hyperthyroïdie biologique induite par ce blocage (certains auteurs préfèrent utiliser le dosage de la T31).

Après traitement par chirurgie et iode 131, la concentration de thyroglobuline permet le suivi de l'évolution de la pathologie carcinomateuse. Le taux de thyroglobuline doit être effondré et s'interprète en fonction de l'évolution par rapport aux précédents dosages (effectués avec le même coffret si possible). Les interférences liées à la présence d'anticorps antithyroglobuline doivent être recherchées avec beaucoup d'attention car, avec les dosages actuellement utilisés, l'interférence entraîne une diminution de la concentration. Le clinicien doit donc être averti de ces situations.

Cas particuliers

- Certains cliniciens, pour mieux freiner la sécrétion de TSH sans entraîner d'hyperthyroïdie, associent des dérivés de la T3 (acide tri-iodothyroacétique en particulier). Si un dosage sérique de T3 était demandé dans ce cas, la concentration serait augmentée (interférence dans le dosage).

- Le suivi des cancers médullaires de la thyroïde s'effectue par le dosage de la thyrocalcitonine et ne nécessite pas de freinage particulier de la sécrétion de TSH.

Les formes mixtes (cancer thyroïdien avec une composante médullaire) nécessitent dosage de la thyroglobuline, de la calcitonine et freinage de la sécrétion de TSH.

ANALYSE DES DISCORDANCES LORS DE L'INTERPRETATION D'UN BILAN BIOLOGIQUE

M.-L. PIKETTY, M.-P. BOUNAUD, M. IZEMBART, J.-N. TALBOT et J. INGRAND

Les discordances observées entre les différents paramètres du bilan thyroïdien dosés en routine sont fréquentes, et leurs causes nombreuses. Elles peuvent être d'origine analytique, physiologique, être dues à un traitement, à une pathologie fruste, etc.

Les tableaux ci joints tentent de les synthétiser, en partant du dosage sérique de TSH, élément-clef de la stratégie diagnostique et du suivi thérapeutique des affections touchant la thyroïde, qui sont de très loin les plus fréquentes.

Dans sa démarche, le biologiste cherchera toujours à éliminer d'abord une erreur de laboratoire, qu'il s'agisse d'erreur préanalytique (erreur d'identification, non-prélèvement), ou d'erreur analytique (interférence d'un composé biologique, etc.).

Rappelons d'autre part que la notion de discordance repose aussi sur la notion de valeurs de référence, dont la définition comporte toujours une part d'arbitraire (voir chapitre 3.1), et qui ne permet de cerner que la majorité d'une population donnée (95 % en général).

Une fois ces causes de discordances éliminées, un dialogue avec le clinicien permettra d'intégrer les renseignements cliniques et thérapeutiques nécessaires à la compréhension du bilan. Cette indispensable collaboration biologiste-clinicien permettra d'éviter des explorations complémentaires ou des contrôles coûteux.

Enfin ce document qui se veut synthétique ne peut rendre compte de toutes les situations analytiques et cliniques possibles, et de façon suffisamment nuancée et précise. Dans cet esprit, les auteurs souhaitent recueillir toutes suggestions et critiques permettant de l'améliorer.

Concentration de TSH supérieure aux valeurs de référence

T4 libre	T3 libre	Situations cliniques	Conduite à tenir au laboratoire	Paramètre le plus informatif	Voir chap.
T41 basse		- Hypothyroïdie primaire (périphérique)		TSH	5.2
T41 normale		- hypothyroïdie compensée ou transitoire		TSH	2.2
		- traitement LT4 sous-dosé		TSH	6.2
		- traitement LT4 contrôlé trop vite		aucun	6.2
		- surcharge iodée	- contrôle ultérieur		3.3
		- anticorps hétérophile*	- test dil + neutralisation	T41	3.2
- anticorps anti-TSH*	- mee (labo spécialisé)	T41	3.2		
Contrôler tout le bilan d'abord (1)					
T41 élevée	T31 élevée	- anticorps anti-T3 et anti-T4*	- mee (labo spécialisé)	TSH	3.3
		- anticorps hétérophile*	- test dil + neutralisation	T41	3.2
		- anticorps anti-TSH*	- mee (labo spécialisé)	T41	3.2
		- facteur rhumatoïde*	- mee	selon technique	3.2, 3.3
	T31 normale	- sécrétion inappropriée de TSH (adénome thyroïdienne ou syndrome de résistance hypophysaire)	- contrôle, test TRH, sous-unité α	TOUS	2
		- traitement substitutif avec mauvaise compliance ou contrôlé trop vite	- contrôle ultérieur	aucun	6.2
		- hypothyroïdie fruste avec surcharge iodée	- mee (labo spécialisé)	- TSH	
		- hypothyroïdie avec anticorps anti-T4*	- mee (labo spécialisé)	- TSH	3.3
- hypothyroïdie avec anticorps anti-phase solide*	- mee (labo spécialisé)	- TSH	3.3		
- hypothyroïdie avec dysalbuminémie congénitale*	- mee (labo spécialisé)	- TSH	3.3		

LÉGENDES :

* : comportement dépendant de la technique (architecture du dosage, anticorps utilisés, etc.)

mee : mise en évidence avec technique appropriée

(1) : et contrôler si possible avec une autre technique

test dil : test de dilution


: dosage inutile

Document élaboré par un groupe de travail ACORATA (nov. 98)

Concentration de TSH comprise dans les valeurs de référence

T4 libre	T3 libre	Situations cliniques et conduite à tenir	Conduite à tenir au laboratoire	Paramètre le plus informatif	Voir chap.
T41 normale		- Euthyroïdie		TSH	
T41 élevée	T31 élevée	- Auto Ac antiT3 + antiT4*, AC anti-phase solide - sécrétion inappropriée de TSH	- mee (labo spécialisé) - test TRH, ssunité α.	TSH tous	3.3 2
	T31 normale	- traitement substitutif équilibré - traitement par héparine*	- contrôle ultérieur	TSH TSH TSH	6.2 3.3 3.3
		- traitement par amiodarone ou produit iodé - facteur rhumatoïde*, Auto Ac antiT4*, dysalbumine*	- mee (labo spécialisé)	selon technique	3.3
		- patient de réanimation*	- contrôle après amélioration de l'état général	TSH	3.3
	T31 basse	- hyperthyroïdie avec anticorps hétérophile ou anticorps anti-TSH	- mee	T4L	3.2
T41 basse	T31 élevée	- prise de Cynomel® ou d'acide tri-iodothyroacétique		TOUS	6.2
	T31 normale	- grossesse euthyroïdienne 2 ^e ou 3 ^e trimestre		TSH	3.3
		- insuffisance rénale*		TSH	3.3
		- traitement par inducteur enzymatique (barbituriques, carbamazépine, hydantoïne) - statut thyroïdien instable avec ATS surdosé	- contrôle ultérieur	T41	6.1
	T31 basse	- hypothyroïdie d'origine centrale (secondaire ou tertiaire)	- test TRH	T41	3.2
		- patient de réanimation* - insuffisance rénale* - traitement par inducteur enzymatique (barbituriques, carbamazépine, hydantoïne)	- contrôle après amélioration de l'état général	TSH TSH TSH	3.3 3.3 3.3
		- hypothyroïdie d'origine centrale (secondaire ou tertiaire)	- test TRH	T41	3.2

LÉGENDES :

- ATS : antithyroïdiens de synthèse ; AC : anticorps
 * : comportement dépendant de la technique (architecture du dosage, anticorps utilisés, etc.)
 mee : mise en évidence avec technique appropriée
 : dosage inutile

Document élaboré par un groupe de travail ACORATA (nov. 98)

Concentration de TSH inférieure aux valeurs de référence

T4 libre	T3 libre	Situations cliniques et conduite à tenir	Conduite à tenir au laboratoire	Paramètre le plus informatif	Voir chap.
T41 élevée		- Hyperthyroïdie		TSH T41	5.1
T41 normale	T31 élevée	- hyper à T3, adénome toxique		T31 TSH	5.1
		- début traitement par ATS		T41	6.1
		- traitements par L-T3 (Cynomel®) ou par acide tri-iodothyroacétique		TOUS	6.2, 6.3
	T31 normale ou basse	- surdosage L-T4 ou traitement freinateur		TSH	6.2, 6.3
		- tissu autonome (nodule, goitre multinodulaire)		TSH	2, 5.2
		- traitement ATS	- contrôle ultérieur	T41	6.1
T31 normale ou basse	- phase d'évolution d'une thyroïdite(état instable)	- contrôle ultérieur	T41 TSH	2	
	- Basedow opéré (post-op)	- contrôle ultérieur	T41	6.1	
	- grossesse 1er trimestre	- contrôle ultérieur	T41 TSH	3.2	
	- dépression majeure		T41	3.2	
		- traitements par corticoïdes, dopamine et ses agonistes		T41	3.2
		- malades de réanimation	- contrôle après amélioration de l'état général	T41	3.2
		- hypothyroïdie d'origine centrale substituée		T41	6.2
T41 basse	T31 élevée	- traitements par Cynomel® ou acide tri-iodothyroacétique		TOUS	6.2, 6.3
	T31 normale ou basse	- début de surdosage des ATS (état instable)	- contrôle ultérieur	T41	6.1
		- traitement supprimeur arrêté (état instable)	- contrôle ultérieur	T41	6.3
		- hypothyroïdie d'origine centrale	- test TRH	T41 TSH	5.2

LÉGENDES :

ATS : antithyroïdiens de synthèse

* : comportement dépendant de la technique (architecture du dosage, anticorps utilisés, etc.)

mee : mise en évidence avec technique appropriée

: dosage inutile

Document élaboré par un groupe de travail ACORATA (nov. 98)

BIBLIOGRAPHIE GÉNÉRALE

- ALLAN D.J., MURPHY F., NEEDHAM C.A., BARRON N., WILKINS T.A., MIDGLEY J.E.M. Sensitive test for thyroid hormone autoantibodies in serum (Letter). *Lancet*, 1982, ii, 824.
- ANDEM. Prise en charge diagnostique du nodule thyroïdien. *Guide pour le praticien*. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale, 1997.
- ARNSTEIN N.B. et al. Détermination of iodine 131 diagnostic dose for imaging metastatic thyroid cancer, *J. Nucl. Med.*, 1986, 27, 1764-1769.
- BAHN R.S. et al. Mechanism of disease: pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *New Engl. J. Med.*, 1993, 329, 1468-72.
- BARTALENA L. Récent achievements in studies on thyroid hormone binding proteins. *Endocr. Rev.*, 1990, 11, 47-64.
- BAUER D.C., BROWN A.N. Sensitive thyrotropin and free thyroxin testing in outpatients. *Arch. Intern. Med.*, 1996, 156, 2333-7.
- BEHRENDIS J., PRANK K., DOGU E., BRABANT G. Central nervous system control of thyrotropin secretion during sleep and wakefulness. *Horm. Res.*, 1998, 49, 173-7.
- BEIERWALTES W.E. Endocrine imaging in the management of goiter and thyroid nodules, *J. Nucl. Med.*, 1991, 32, 1455-1461.
- BERGHOUT A., ENDERT E., ROSS A., HOGERZEIL H.V., SMITS N.J., WIERSINGA W.M. Thyroid function and thyroid size in normal pregnant women living in an iodine replete area. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1994, 41, 375-379.
- BESNARD J.C. Valeurs de référence. Immunostat J.C. Besnard, J.F. Morin. Ed. Nucléon, Paris, 1977, 199-223.
- BONEU A. et col. Scintigraphie au ^{99m}Tc-DMSA alcalinisé, résultats préliminaires dans le cancer médullaire de la thyroïde, *J. Biophys. Bioméc.*, 1986, 10, 147-49.
- BOSCATO L.M., STUART M.C. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin. Chem.*, 1988, 34, 27-33.
- BOUNAUD M.P., BOUNAUD J.Y. Dosage de la thyroxine libre, vers l'uniformisation des résultats ? *Immunoanal. Biol. Spéc.*, 1996, 11, 333-341.
- BRABANT G., PRANK K., RANFT U., BERGMANN P., SCHUERMEYER T., HESCH R.D., VON ZURMÜHLEN A. Circadian and pulsatile TSH secretion under physiological and pathophysiological conditions. *Horm. Metab. Res.*, 1990, 23, 12-7.
- BRAVERMAN L.E. and UTIGER R.D. Editors. The thyroid (4th ed). J.B. Lippincott, Philadelphia, 1993.
- BUNTING J. Immunoassays for free hormone measurement. In, Albertini A., Ekins R.P. (eds), Free hormones in blood. *Elsevier Biomédical Press, Amsterdam*, 1982, 139.
- BUTLER J. Négative interference in immunoassays. *Clin Chem.*, 1995, 41, 481-2.
- CHEDIN P. et al. Dysthyroïdies chez les malades traités par Interféron alpha. *Presse Med.*, 1994, 23, 1659-1663.
- COLLECTIF. La thyroïde, du diagnostic au traitement. Trait d'Union (revue devenue Immunoanal. Biol. Spéc.), 1989, suppl. au n° 12, 103

- COMBARNOUS Y. Molecular basis of the specificity of binding of glycoprotein hormones to their receptors. *Endocrine Rev.*, 1992, 13, 670-91.
- DEGROOT J.L. et al. *Endocrinology*. WB Saunders Philadelphia, 1995.
- DELANGE F. L'Iode. Les oligoéléments en médecine et biologie, Philippe Chappuis (éd. Lavoisier Publ, Paris), 1991, 399-423.
- DESPRÉS N., GRANT A.M. Antibody interference in thyroid assays, a potential for clinical misinformation. *Clin. Chem.*, 1998, 44, 440-54.
- DUQUENNE M., WION BARBOT N., GUYÉTANT S., ROHMER V., SAINT-ANDRÉ P., BIGORGNE J.C. Nodule thyroïdien, la scintigraphie est-elle encore nécessaire ? *Rev. Franc. Endocrinol. Clin.*, 1997, 38, 479-87.
- EKINS R.P. Validity of analog free thyroxin immunoassays. *Clin. Chem.*, 1987, 33, 2137-2144.
- FELDT-RASMUSSEN U., SCHLUMBERGER M. European interlaboratory comparison of serum thyroglobulin measurement. *J. Endocrinol. Invest.*, 1988, 11, 175-181.
- FIAD T.M., DUFFY J., McKENNA T.J. Multiple spuriously abnormal thyroid function indices due to heterophilic antibodies. *Clinical Endocrinology (Oxf.)*, 1994, 41, 391-5.
- FISHER D.A. Physiological variations in thyroid hormones, physiological and pathophysiological considerations. *Clin. Chem.*, 1996, 42, 135-9.
- FRANC B., ALLORY Y., HEJBLUM G. La cytoponction des tumeurs de la thyroïde. *Rev. Prat.*, 1996, 46, 2315-20.
- FRANKART L., VAN NES M.C. La thyroïde du sujet âgé. *Annales d'endocrinologie*, 1998, 59, 59-66.
- FRANKLYN J.A. The management of hyperthyroidism. *New Engl. J. Med.*, 1994, 330, 1731-38.
- FRANKLYN J.A., BLACK E.G., BETTERIDGE J., SHEPPARD M.C. Comparison of second and third generation methods for the measurement of serum thyrotropin in patients with overt hyperthyroidism, patients receiving thyroxine therapy, and those with nonthyroidal illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 78, 1368-71.
- FRASER C.G., PETERSEN P.H. Desirable standards for laboratory tests if they are to fulfill medical needs. *Clin. Chem.*, 1993, 39, 1447-55.
- FROST S.J., HINE K.R., FIRTH G.B., WEATHLEY T. Falsely lowered FT4 and raised TSH concentrations in a patient with hyperthyroidism and human anti-mouse monoclonal antibodies. *Ann. Clin. Biochem.*, 1998, 35, 317-20.
- GHARIB H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.*, 1997, 26, 777-99.
- GLINOER D., DE NAYER P., BOURDOUX P., LEMONE M., ROBYN C., VAN STEIRTEGHEM A., KINTHAERT J. and LEJEUNE B. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990, 71, 276-87.
- GOSSAGE A.A.R. and MUNRO D.S. The pathogenesis of Graves' disease. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985, 14, 299-330.
- GREEN E.D., BAENZIGER J.U. Asparagine-linked oligosaccharides on lutropin, follitropin and thyrotropin. *J. Biol. Chem.*, 1988, 263, 25-35.

- GRUNWALD F. et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of differentiated thyroid cancer, *Eur. J. Nucl. Med.*, 1996, 13, 502-506.
- HAMADA H., PORTMANN L., DEGROOT L. Characterization and isolation of thyromicrosomal antigen. *J. Clin. Invest.*, 1987, 79, 819-825.
- HAMAKO J., OZEKI Y., MATSUI T., YAMAMOTO Y., INOUE T., YUKITAKE J. et al. Binding of human IgM from a rheumatoid factor to IgG of 12 animal species. *Comp. Biochem. Phys.*, 1995, 112B, 683-8.
- HARDOFF R. et al. Early and late lesion to non lesion ratio of thallium-201-chloride uptake in the evaluation of « cold » thyroid nodules, *J. Nucl. Med.*, 1991, 32, 1873-1876.
- HENRY M., MALTHIERY Y., ZANELLI E., CHARVET B. Epitope mapping of human thyroglobulin. Heterogeneous recognition by thyroid pathologic sera. *J. Immunol.*, 1990, 145, 3692-3698.
- HERMANS J. et col. Le dépistage du cancer thyroïdien : utopie ou réalité ? Ou l'intérêt du thallium 201 en pathologie thyroïdienne, *Ann. Endocrinol.*, 1986, 47, 409-414.
- HIGGINS C.B. et col., MR imaging of thyroid and parathyroid glands, *Am. J. Radiol.*, 1988, 151, 1095-1106.
- IZEMBART M., CLERC J., FANDARD J., LEGER A., BARRITAU L. Anticorps antiperoxydase : comparaison avec l'hémagglutination passive de deux techniques de dosage. *Immunoanalyse et Biologie spécialisée*, 1998, 13, 257-260.
- KEEL B. A. Thyroid stimulating hormone microheterogeneity. In Keel B.A. and Grotjan E. *Microheterogeneity of glycoprotein hormones*, Boca Raton, CRC Press, 1989, 203-18.
- KEFFER J.H. Preanalytical considerations in testing thyroid function. *Clin. Chem.*, 1996, 42, 125-34.
- KLEE G.G., HAY I.D. Role of thyrotropin measurements in the diagnosis and management of thyroid disease. *Clin. Lab. Med.*, 1993, 13, 673-82.
- LATAPIE J.L., LEFORT G. Les goitres simples. *Encycl. Med. Chir.* (Paris, France). Glandes Endocrines 1007A 10, 3, 1989.
- LAUGWITZ K.L., ALLGEIER A., OFFERMANN S., SPICHER K., VAN SANDE J., DUMONT J.E., SCHULTZ G. The human thyrotropin receptor, a heptahelical receptor capable of stimulating members of all four G protein families. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93, 116-20.
- LAURBERG P. Persistent problems with the specificity of immunometric TSH assays. *Thyroid*, 1993, 3, 279-83.
- LECLERE J., DURIEZ T. Goitre sporadique, in « La Thyroïde », *Expansion Scientifique ed.*, 1992, 317-23.
- LECLERC L., DHERBOMEZ M., VANTYGHEN M.C., HOBER C., LEFEBVRE J. Les anticorps anti-hormones thyroïdiennes, un piège diagnostique. *Rev. Frank. Endocrinol. Clin.*, 1994, 35, 39-48.
- LEVINSON S.S. Test interferences from endogenous antibodies. *J. Clin. Ligand Assay*, 1997, 20, 180-9.
- LI VOLSI V.A.C. Cell. Hyperplasia/Neoplasia. *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 1997, 82, 39-41.

- MARQUET J.Y., DAVER A., SAPIN R., BRIDGI B., MURATET J.P., HARTMANN D.J., PAOLUCCI F., PAU B. Highly sensitive immunoradiometric assay for serum thyroglobulin with minimal interference from autoantibodies. *Clin. Chem.*, 1996, 42, 258-262.
- Mc BRIDE J.H., RODGERSON D.O., ALLIN R.E. Choriogonadotropin interference in a sensitive assay for thyrotropin. *Clin. Chem.*, 1987, 33, 1303-4.
- Mc KENZIE, J.M. The bioassay of thyrotropin in serum. *Endocrinology*, 1958, 63, 372-82.
- MELLIÈRE D. Petits nodules thyroïdiens et microcancers, Presse Méd., 1995, 24, 1552-1554.
- MERCIER M., MORIN J.F. Valeur diagnostique d'un test. Immunostat J.C. Besnard, J.F. Morin. Ed. Nucléon, Paris, 1997, 227-251.
- MIKOSCH P., GALLOWITSCH H.J., KRESNIK E., MOLNAR M., GOMEZ I., LIND P. Influence of human anti-mouse antibodies on thyrotropin in-vitro analysis, a comparison of 6-thyrotropin IRMA kits. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 1997, 35, 881-3.
- MORNEX R. Enquête sur la prévalence du goitre en France. *Bull. Acad. Nat. Med.*, 1987, 171, 301-306.
- MISRAHI M., GHINEA N., HAI M.T.V., LOOSFELT H., MEDURI G., ATGER M., GROSS B., JOLIVET A., MILGRÖM E. Les récepteurs des hormones glycoprotéiques hypophysaires. *Ann. Endocrinol.*, 1995, 56, 487-93.
- NELSON J.C., TOMEI R.T. Direct determination of free thyroxine in undiluted serum by equilibrium dialysis/radioimmunoassay. *Clin. Chem*, 1988, 34, 1737-1744.
- NICOLOFF J.T., SPENCER C.A. The use and misuse of the sensitive thyrotropin assays. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990, 71, 553-8.
- NICOLOFF J.T., LOPRESTI J.S. Nonthyroidal illness. In Braverman L.E., Utiger R.D., eds The Thyroid. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1993, 286-96.
- NOH J., HAMADA N., SAITO H., OYANAGI H., ISHIKAWA N., MOMOTANI N., ITO K., MORII H. Evidence against the importance in the disease process of antibodies to bovine thyroidstimulating hormone found in some patients with Graves'disease. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1989, 68, 107-13 .
- NORDEN A., JACKSON R., NORDEN L., GRIFFIN A., BARNES M., LITTLE J. Misleading results from immunoassays of serum free thyroxine in the presence of rheumatoid factor. *Clin. Chem*, 1997, 43, 957-962.
- OCHI Y., NAGAMUNE T., NAKAJIMA Y., ISHIDA M., KAJITA Y., HACHITA T. and OGURA J. Anti-TSH antibodies in Graves' disease and their failure to interact with TSH receptor antibodies. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 1989, 120, 773-7.
- PAPANDREOU M.J., PERSANI L., ASTERIA C., RONIN C., BECK PECCOZ P. Variable carbohydrate structures of circulating thyrotropin as studied by lectin affinity chromatography in different clinical conditions. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993, 77, 393-8.
- PIECHACZYK M., BALDET L., PAU B., BASTIDE J.M. Novel immunoradiometric assay of thyroglobulin in serum with use of monoclonal antibodies selected for lack of cross-reactivity with autoantibodies. *Clin. Chem*, 1989, 35, 422-424.
- PIERCE J.G. and PARSONS T.F. Glycoprotein hormones, structure and function. *Annu. Rev. Biochem.*, 1981, 50, 465-95.

- PIERS D.A. et al. Scintigraphy with ^{201}Tl for detection of thyroid cancer metastases, *Eur. J. Nucl. Med.*, 1982, 7, 515-517.
- PIETTE C., PIETTE M., SAVOIE J.C. Dosage de l'iode total et de l'iode hormonal par la méthode automatisée. Communication au Symposium Technicon. Paris, 1966.
- POIRIER M.F., LOO H., GALINOWSKI A., BOURDEL M.C., BOUSSIÈRE P.R., PIKETTY M.L., VANELLE J.M. Sensitive assay of thyroid stimulating hormone in depressed patients. *Psy. Res.*, 1995, 57, 41-8.
- PUTELAT R. et VERGES B. Complications cardiaques des hyperthyroïdies. Aspects cliniques et diagnostic. *Rev. Franç. Endocrinol. Clin.*, 1985, 26, 369-381.
- PONSIN G., MORNEX R. Control of thyrotropin glycosylation in normal rat pituitary cells in culture, effect of thyrotropin-releasing hormone. *Endocrinology*, 1983, 113, 549.
- RIEU M. et BRICAIRE H. Hyperthyroïdies : aspects étiologiques. *Encyclop. Med. Chir.*, 1984, 10003A30.
- ROMELLI P.B., PENRISI F., VANCHERI L. Measurement of free thyroid hormones in serum by column adsorption chromatography and radioimmunoassay. *J. Endocrinol. Invest.* 1979, 2, 25-40.
- ROSS D.S. Evaluation of the thyroid nodule, *J. Nucl. Med.*, 1991, 32, 2181-2191.
- RUF J., CZARNOCKA B., DE MICCO C., DUTOIT C., FERRAND M., CARAYON P. Thyroid peroxydase is the organ specific autoantigen involved in thyroid autoimmunity. *Acta Endocrinol. (Copenh)*, suppl. 281, 1987, 49-56.
- SANDLER M.P. et al. Evaluation of intrathoracic goiter with I^{123} scintigraphy and nuclear magnetic resonance imaging, *J. Nucl. Med.*, 1984, 25, 874-876.
- SANDELL E.B., KOLTHOFF I.M. Microdetermination of iodine by a catalytic method. *Microchim. Acta*, 1, 1937, 9-25.
- SAPIN R., D'HERBOMEZ M., GASSER F., WEMEAU J.L., SCHLIENGER J.L. Analytical limitations of thyrotropin assays. *J. Clin. Ligand Assay*, 1996, 19, 198-202.
- SAPIN R., GASSER F., SCHLIENGER J.L. Interférence des autoanticorps antihormones thyroïdiennes dans les dosages de thyroxine libre, un piège toujours d'actualité. *Immunoanal. Biol. Spéc.*, 1995, 10, 108-111.
- SAPIN R., GASSER F., BOEHN A., RONDEAU M. Spuriously high concentration of serum free thyroxine due to anti-triiodothyronine antibodies (Tech Brief). *Clin. Chem.*, 1995, 41, 117-118.
- SAPIN R., GASSER F. Anti-solid phase antibodies interfering in labeled-antibody assays of free thyroid hormones (Tech Brief). *Clin. Chem.*, 1995, 41, 1790-1791.
- SCHLIENGER J.L. et al. Effets de l'amiodarone sur le profil hormonal thyroïdien. Actualisation à propos de nouvelles méthodes de dosages. *Ann. Endocrin.*, 1994, 55, 33-39.
- SCHLIENGER J.L., GOICHOT B., GRUNENBERGER F., SAPIN R. Thyroid function and dysfunction in the elderly. *Rev. Med. Interne*, 1996, 17, 653-660.
- SCHLUMBERGER M., PACINI F. *Tumeurs de la thyroïde*. Paris, Éditions Nucléon, 1997.
- SERGI I., PAPANDRÉOU M.J., MEDRI G., CANONNE C., VERRIER B., RONIN C. Immunoreactive and bioactive isoforms of human thyrotropin. *Endocrinology*, 1991, 128, 3259-68.

- SHEEHAN C.P., CHRISTOPHIDES N.D. One-step labeled antibody assay for measuring free thyroxin. *Clin. Chem.*, 1992, 38, 19-25.
- SHUPNIK M.A. and RIDGWAY E.C. Thyroid hormone control on thyrotropin gene expression in rat anterior pituitary tells. *Endocrinology*, 1987, 121, 619-24.
- SIEGEL J.A. et al., Quantitative differences between the thyroid uptake of ^{123}I and $^{99\text{m}}\text{Tc}$, *Eur. J. Nucl. Med.*, 1984, 9, 494-498.
- SILVERMAN P.M. et col. Computed tomography in the evaluation of thyroid disease, *Am. J. Radiol.*, 1984, 141, 897-902.
- SOUTHGATE K., FIONULA C., TEECE M., KINGSWOOD C., REES SMITH B. A receptor assay for the measurement of TSH receptor antibodies in unextracted serum. *Clin. Endocrinol.*, 1984, 20, 539-543.
- SPENCER C.A., TAKEUCHI M., KAZAROSYAN M. Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays. *Clin. Chem.*, 1996, 42, 164-173.
- SPENCER C.A., LO PRESTI J.S., PATEL A., GUTTLER R.B., EIGEN A., SHEN D., GRAY D., NICOLOFF J.T. Applications of a new chemiluminometric TSH assay to subnormal assessment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990, 70, 453-60.
- SPENCER C.A., TAKEUCHI M., KAZAROSYAN M., Mc KENZIE F., BECKETT G.J., WILKINSON E. Interlaboratory/intermethod differences in functional sensitivity of immunometric assays of thyrotropin (TSH) and impact on reliability of measurement of subnormal concentrations of TSH. *Clin. Chem.*, 1995, 41, 367-74.
- SPENCER C.A., TAKEUCHI M., KAZAROSYAN M. Current status and performance goals for serum thyrotropin assays. *Clin. Chem.*, 1996, 42, 140-5.
- STEVENSON H.P., ARCHBOLD G., JOHNSTON P., YONG I.A., SHERIDAN B. Misleading serum free thyroxin results during low molecular weight heparin treatment. *Clin. Chem.*, 1998, 44, 1002-1007.
- TALBOT J.N. et col. Imagerie du cancer médullaire de la thyroïde grâce à la métaiodobenzyl guanidine (MIBG), in « Radioactive isotope in Klinik und Forschung », 1986, 17 (2), 629-635, Verlag H. Egermann, Wien.
- TAMAKI H., TAKEOKA K., NISHI I., SHINDOH Y., TSUKADA Y., AMINO N. Novel thyrotropin (TSH)-TSH antibody complex in a healthy woman and her neonates. *Thyroid*, 1995, 5, 299-303.
- TAN G.H., GHARIB H. Thyroid incidentalomas, Management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med.*, 1997, 126, 226-31.
- TOFT A.D., IRVINE W.J., HUNTER W.M., RATCLIFFE J.G., SETH J. Anomalous plasma TSH levels in patients developing hypothyroidism in the early months after ^{131}I therapy for thyrotoxicosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1974, 39, 607-9.
- TOMER Y. Anti-thyroglobulin autoantibodies in autoimmune diseases : cross-reactive or pathogenic ? *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1997, 82, 3-11.
- UTIGER R.D. Thyrotropin receptor mutations and thyroid dysfunction. *New. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 183-5.

WEBER T.H., KÄPYAHO K.I., TANNER P. Endogenous Interference in immunoassays in clinical chemistry. A review. *Scand. J. Clin. lab. Invest.*, 1990, 50 suppl. 201, 77-82.

WICKUS G.G., MORDAN R.J., MATHEWS E.A. Interference in the Allegro immunoassay system when blood is collected in silicone-coated tubes. *Clin. Chem.*, 1992, 38, 2347-8.

WILKINSON E., RAE P.W., THOMSON J.T., TOFT A.D., SPENCER C.A., BECKETT G.J. Chemiluminescent third-generation assay (Amerlite TSH-30) of thyroid stimulating hormone in serum and plasma assessed. *Clin. Chem.*, 1993, 39, 2166-73.

ZWEIG M.H., CSAKO G., BENSON C.C., WEINTRAUB B.D., KAHN B.B. Interference by anti immunoglobulin G antibodies in immunoradiometric assays of thyrotropin involving mouse monoclonal antibodies. *Clin. Chem.*, 1987, 33, 840-4.

- AAT :125
 acide tri-iodothyroacétique : 93, 140, 144
 adénome : 37, 38, 43, 66, 70, 111, 113, 121, 129, 132, 142
 adénome toxique : 37, 42, 44, 51, 63, 71, 111, 132, 144
 aide à l'interprétation :142, 143, 144
 albumine : 23, 86, 92, 143
 amiodarone . 38, 47, 50
 AMP cyclique . 100
 anatomie thyroïdienne . 13, 14
 anticorps antimicrosomaux . 97
 anticorps antiperoxydase . 11, 97, 98, 147
 anticorps antirecepteurs de la TSH . 11, 99, 121, 137, 138
 anticorps antithyroglobuline . 42, 95, 98, 103, 125
 anticorps anti T3 : 91, 142
 anticorps anti T4 . 91, 142
 anticorps anti TSH : 84
 anticorps hétérophiles : 82, 83
- antithyroïdiens de synthèse : 20, 44, 49, 50, 60, 135, 143, 144
 athyréose : 55, 139, 140
- Basedow (maladie de) : 37
- cancer anaplasique : 63, 65
 cancer médullaire de la thyroïde . 65, 66, 69, 70, 71, 103, 104, 107, 113, 115, 129, 130, 131, 133, 150
 cancer papillaire :65, 66, 67, 129, 133
 cancer thyroïdien . 9, 69, 70, 73, 96, 102, 107, 113, 114, 118, 129, 132, 140, 147
 cancer vésiculaire : 65, 66, 67
 cardiothyréoses : 43, 47
 carence iodée : 38, 49, 50, 55, 60, 66, 105, 124, 129
 coma myxœdémateux : 54, 57
 courbe R.O.C. : 76
 cycle de l'iode : 13, 18
 cytoponction : 63, 70, 73, 126, 131, 132, 146
- désiodases : 26, 27
 échographie : 9, 42, 53, 62, 63, 69, 70, 72, 73, 107, 108, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 123, 125, 126, 127, 129, 130, 131, 132, 133
- ectopie : 55, 112, 116
 effets biologiques des hormones thyroïdiennes : 34, 35, 36
- effet Wolff-Chaikoff : 20, 33
 exophtalmie maligne : 43, 47
- facteur rhumatoïde : 92, 142, 143
 fluorodésoxyglucose : 111
 follicule thyroïdien : 17, 23, 24, 60
- goitre diffus : 38, 59, 111, 123
 goitre diffus simple : 126
 goitre endémique : 58, 60, 63, 64, 124
 goitre micronodulaire : 127
 goitre nodulaire : 59, 124, 127
 goitre simple : 64, 123, 124, 125
 goitre sporadique : 59, 64, 147
 Graves' disease : 146, 148
 grossesse : 44, 48, 60, 61, 81, 85, 86, 92, 93, 94, 109, 121, 123, 125, 132, 138, 139, 143, 144
- Hashimoto : 40, 49, 50, 53, 54, 66, 95, 98, 126, 130
 hCG :121, 138
 héparine : 87, 92, 93, 94, 143
 histologie thyroïdienne : 14, 15
 hormones libres : 9, 23, 84, 86, 87, 91, 92, 93, 139
 hormonogénèse thyroïdienne : 16 à 23
 hyperthyroïdie : 11, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 47, 48, 49, 50, 51, 62, 63, 70, 71, 78, 80, 81, 84, 85, 109, 110, 111, 114, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 130, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 143, 144, 149
 hypophyse : 13, 27, 30, 31, 49, 77, 119, 121, 122
 hypothalamus : 32
 hypothyroïdie : 49 à 58
- interférences pharmacologiques : 90, 94
- iodation : 13, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 26, 28, 33, 34, 64, 78, 94, 102, 135
 iode (médicament) : 45
 iode (physiologie) : 19 à 36, 93, 94
 iode plasmatique (voir iodémie)
 iode urinaire (voir iodurie)
 iode 123 : 70, 108, 109, 110, 111, 112, 114
 iode 131: 42, 46, 64, 71, 105, 110, 111, 112, 114, 115, 116, 118, 138, 140
 iodémie : 106, 131
 iodothyronines : 13, 17, 18, 22
 iodurie : 42, 54, 60, 62, 106, 131
 IRM : 43, 62, 72, 103, 114, 117, 118, 132, 148
 isoformes : 20, 77, 81
- kyste thyroïdien : 70

LATS : 99, 101
 limite de détection : 79, 80, 81, 85, 86, 103, 104
 L-T3 : 56
 L-T4 : 56, 57, 58
 Lithium : 50
 maladies graves non thyroïdiennes : 95
 métastases : 66, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 113, 114, 115, 129
 MIBG : 111, 115, 150
 mono-iodotyrosine : 18
 myxœdème : 50, 52, 53, 54
 myxœdème pré tibial : 40

 néomercazole : 44
 néoplasie endocrinienne multiple : 107, 131, 133
 nodule : 9, 37, 38, 41, 42, 46, 59, 60, 61, 62, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 107, 109, 110, 111, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150
 nodule toxique : 130, 137
 NTI : 8, 80, 95, 108, 120, 145

 ophtalmopathie basedowienne : 40

 perchlorate : 19, 34, 112
 peroxydase : 20
 phosphodiesterases : 33
 pompe à iode : 19, 104, 105
 préalbumine (PA) : 86
 propylthiouracile : 44
 protéines kinases : 31, 33
 protéines plasmatiques vectrices des hormones : 23

 réaction croisée : 93
 récepteurs : 27, 28, 29, 100, 101
 résistance hypophysaire aux hormones thyroïdiennes : 142
 rétrocontrôle négatif : 31, 33, 77
 rT3 : 26, 27
 rythme circadien : 82, 85

 scanner : 42, 43, 62, 72, 132
 scintigraphie : 9, 42, 47, 54, 56, 63, 69, 70, 71, 72, 73, 105, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 126, 130, 131, 132, 133, 145, 146
 sécrétion inappropriée de TSH : 142, 143

 seuil de normalité : 76
 sex binding protein (SBP) : 41
 SPALT : 90, 91
 stratégies diagnostiques : 120, 121, 124, 128

 stratégies thérapeutiques : 44, 56, 64, 71, 126, 133
 strumite : 63
 sujets âgés : 43, 93, 129
 syndrome de basse T3 : 56, 94, 95

 T3 : 16 à 23, 86, 87, 149
 T3 inverse (voir rT3)
 T3 libre (T₃l) : 87
 T4 : 13, 16-23, 26, 86, 87
 T4 libre (T₄l) : 51, 53, 56, 57, 58, 86, 87, 88, 90, 91, 92, 94, 95, 119, 121, 122, 125, 126, 127, 136, 137, 138, 139, 140, 142, 143, 144
 TBPA : 23, 92
 TBG : 23, 86, 87, 92, 94, 139
 technétium : 70, 110, 132
 thiocyanate : 19, 34, 60
 thyrocalcitonine : 16, 68, 70, 72, 103, 104, 108, 115, 125, 126, 129, 133, 140
 thyroglobuline : 13, 16, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 31, 33, 42, 49, 54, 62, 70, 71, 72, 78, 95, 96, 97, 101, 102, 108, 113, 115, 125, 130, 131, 140
 thyroïdectomie : 71, 73, 137, 140
 thyroïdite chronique auto-immune : 123, 125, 126, 127, 129
 thyroïdite silencieuse : 126
 thyroïdite subaiguë de De Quervain : 125, 126, 130
 thyroïdites : 38, 41, 42, 47, 58, 65, 98, 126, 127
 thyrolibérine (voir TRH)
 thyrotoxicose : 38, 39, 40, 41, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 69, 71, 111, 138
 thyroxine (voir T4)
 thyroxine libre (voir T4 libre)
 tomodensitométrie X (voir Scanner)
 traitements : 9, 11, 43, 46, 47, 84, 86, 94, 120, 121, 135, 138, 139, 144
 TRAK : 100
 transamination : 22, 27
 TRH : 30, 31, 77, 81, 86, 121, 142, 143, 144
 tri-iodothyronine (voir T3)
 tri-iodothyronine libre (voir T3 libre)
 TSAb : 100
 TSH : 7, 8, 9, 11, 19, 22, 23, 31, 33, 34, 37, 38, 41, 42, 43, 46, 50, 51, 53, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 62, 64, 66, 70, 71, 72, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 91, 93, 95, 99, 100, 101, 109, 111, 114, 115, 116, 119, 120, 121, 122, 124, 125, 126, 127, 130, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 150, 151
 TSI 37,42,66,100
 tyrosine : 13, 17, 18, 20, 21, 22, 101, 102, 135

 tyrosine : 13, 17, 18, 20, 21, 22, 101, 102, 135

 valeurs de référence : 75, 76
 VS : 42, 62, 125, 127; 130

N 1293-2892

ISBN 2-913 633-21-8

Dépôt légal : Mai 99

EGOPRIM

30/32 Rue du Couëdic – 75014 Paris

Cahiers de formation déjà parus

- | | |
|--|--|
| N° 1 : <i>HÉMATOLOGIE</i> | N° 15 : <i>DÉPISTAGE</i> |
| N° 2 : <i>IMMUNOANALYSE</i> | <i>DE LA TRISOMIE 21</i> |
| N° 3 : <i>PARASITOLOGIE</i> | N° 16 : <i>IMMUNO-ALLERGIE (2)</i> |
| N° 4 : <i>BACTÉRIOLOGIE</i> | N° 17 : <i>VIRUS DES HÉPATITES</i> |
| N° 5 : <i>HORMONOLOGIE</i>
<i>GAZOMÉTRIE</i> | <i>A (VHA) et E (VHE)</i> |
| N° 6 : <i>G.B.E.A.</i> | N° 18 : <i>DOSAGE DES MÉDICAMENTS</i> |
| N° 7 : <i>IMMUNO-ALLERGIE (1)</i> | <i>TOME II</i> |
| N° 8 : <i>HÉMOGLOBINES GLYQUÉES</i>
<i>LIPIDES</i> | N° 19 : <i>VAGINITES ET VAGINOSES</i> |
| N° 9 : <i>DOSAGE DES MÉDICAMENTS</i>
<i>TOME I</i> | N° 20 : <i>HÉMOSTASE ET THROMBOSE</i> |
| N° 10 : <i>HÉMATOLOGIE</i>
<i>CAS ILLUSTRÉS</i> | N° 21 : <i>VIRUS DES HÉPATITES</i>
<i>B (VHB), DELTA (VDH),</i>
<i>C (VHC), AUTRES</i> |
| N° 11 : <i>AMIBES ET FLAGELLÉS</i>
<i>INTESTINAUX</i> | N° 22 : <i>SYNDROME</i>
<i>DES ANTI-PHOSPHOLIPIDES</i> |
| N° 12 : <i>LES MALADIES A PRIONS</i> | N° 23 : <i>PARASITES SANGUINS</i> |
| N° 13 : <i>AUTOIMMUNITÉ</i>
<i>ET AUTOANTICORPS</i> | N° 24 : <i>BIOCHIMIE PEDIATRIQUE</i> |
| N° 14 : <i>L'EXPLORATION</i>
<i>DE LA THYROÏDE</i> | N° 25 : <i>LES MOISSISSURES</i>
<i>D'INTÉRÊT MÉDICAL</i> |

BIOFORMA est la structure nationale qui gère et organise la formation continue conventionnelle des directeurs et directeurs adjoints de L.a.b.m. privés.

Cette formation continue est financée par les trois Caisses Nationales de l'Assurance Maladie (C.N.A.M.T.S., C.C.M.S.A., et C.A.N.A.M.) dans le cadre de la convention passée entre elles et les trois syndicats de biologistes. (S.d.B., S.N.M.B., et S.L.B.C.).

A ce titre, BIOFORMA édite des cahiers de formation comme celui-ci.

Ces ouvrages sont distribués à chaque laboratoire d'analyse de biologie médicale, privés et hospitaliers, aux inspecteurs des DRASS, aux pharmaciens et médecins conseils des CRAM, aux responsables de la DGS et du Ministère de la Santé. Les précédents numéros, ou épuisés en version papier, seront disponibles à la consultation sur le site Internet www.bioforma.net à partir de 2002.

Ces livres ne sont pas en vente dans le commerce et le tirage est de 6 500 exemplaires.