

LE BILAN THYROÏDIEN: *Presque systématique.*

BENEMBAREK K.^(1,2), BENMOHAMMED K.^(2,3), BENLATRECHE C.^(1,2),
ABADI N.^(1,2), LEZZAR K.^(2,3).

1) Laboratoire Central de Biochimie CHU Constantine.

2) Université 3 Constantine.

3) Service d'Endocrinologie CHU Constantine.

RÉSUMÉ:

Le panel de l'exploration thyroïdienne est très large, les examens sont indispensables au diagnostic d'une dysthyroïdie, à la recherche de son étiologie et à son suivi. A cet effet, nous avons voulu mettre en perspective, un certain nombre d'éléments biologiques; notamment standardisation, caractéristiques analytiques des trousse de dosage, caractéristiques physiologiques et médication. Nous avons procédé à une étude observationnelle des demandes d'examens et des résultats en fonction de la situation clinique chez deux groupes de patients hospitalisés et traités en ambulatoires durant quatre années successives de 2009 à 2012. Nos résultats montrent que sur l'ensemble des examens les plus demandés, notamment glycémie et cholestérol, l'exploration thyroïdienne vient en deuxième position soit, 31% après la glycémie qui représente 43%. Sur la totalité des dosages thyroïdiens effectués, on remarque que 72% des bilans reviennent normaux, seuls 28% sont pathologiques. Parmi les bilans anormaux, on note des bilans confirmant le diagnostic de dysthyroïdie et des bilans dissociés concernant le couple FT4/TSH où l'anomalie porte surtout sur la FT4 et ou la FT3. Les indications des anticorps anti-TPO et anti-Tg sont bien définies, malgré cela nous recevons une prescription systématique pour les deux. Enfin contrairement à la calcitonine, la thyroglobuline est beaucoup moins prescrite; car c'est un marqueur de suivi du cancer différencié de la thyroïde après traitement. La grande fréquence de prescription des bilans thyroïdiens est justifiée par la forte prévalence des dysthyroïdies, mais aussi devant de nombreux symptômes cliniques. Les enseignements tirés de notre observation rentrent dans le cadre des travaux de consensus déjà bien établis et actualisés, ils doivent être appliqués à notre pratique courante.

Mots clés: Dysthyroïdie, Anticorps antithyroïdiens, Thyrocalcitonine et thyroglobuline.

ABSTRACT: **THYROID BALANCE: Systematic requirement.**

The panel of thyroid exploration is very wide, examinations are essential to the diagnosis of a thyroid, looking for its etiology and its follow-up. To this end, we wanted to put it into perspective, a number of biological elements; including standardisation, analytical characteristics of assay kits, characteristic physiological and medication. We conducted an observational study applications for examinations and results based on clinically in two groups of patients treated in ambulatory and hospitalized during four years from 2009 to 2012. Our results show that across the most requested examinations, including blood glucose and cholesterol, thyroid exploration comes in second position, 31% after the glucose that represents 43%. Over the whole of the thyroid determinations carried out, there are 72% of balance sheets to return normal, only 28% are pathological. Abnormal assessments include assessments confirming the diagnosis of thyroid and spreadsheets differentiated on the FT4/TSH couple where the anomaly focuses mainly on the FT4 and or the FT3. The indications of anti-TPO and anti-TG antibodies are well defined, despite this we get a systematic requirement for both. Finally unlike calcitonin, thyroglobulin is much less prescribed; because it is a marker of cancer differentiated thyroid post-treatment follow-up. The high frequency of prescription of thyroid balance sheets is justified by the high prevalence of the dysthyroidies, but also to many clinical symptoms.

Key words: Thyroid, Ahyroid, Antibodies thyrocalcitonine and thyroglobulin.

INTRODUCTION

La glande thyroïde est un des organes les plus fréquemment concernés par les maladies endocrines, pathologies souvent d'origine auto-immune.

Au laboratoire, l'exploration biologique de la thyroïde et de l'axe thyroïdien occupe une place importante, les dosages sont largement prescrits et représentent une activité importante.

Le panel d'examen est très large, il englobe selon la situation; TSH, T4 libre, T3 libre, anticorps anti TPO, anticorps anti thyroglobuline, anti récepteur de la TSH, thyrocalcitonine et thyroglobuline.

Ces examens sont indispensables au diagnostic d'une dysthyroïdie, à la recherche de son étiologie et à son suivi [1].

En 25 ans d'analyse, notre expérience révèle que les dosages ont été sensiblement améliorés, grâce au développement des anticorps monoclonaux qui sont plus spécifiques, par ailleurs, la demande n'a jamais connu de baisse, au contraire toujours revue à la hausse. En pratique médicale et d'une manière globale, nous assistons toujours à la prescription systématique, par habitude, du couple T3L/T4L ou anti-TPO/anti-Tg malgré les nombreuses recommandations consensuelles dans ce sens trop souvent méconnues des cliniciens et des biologistes.

Dans cet article, nous avons voulu mettre en perspective, un certain nombre d'éléments biologiques; notamment standardisation, caractéristiques analytiques des trousse de dosage, caractéristiques physiologiques et médication. En maîtrisant ces diverses informations, il devient possible au biologiste, en concertation avec le prescripteur, d'ajouter des examens pertinents à la prescription médicale ou au contraire de les supprimer.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons procédé à une étude observationnelle et analyse de prescription du quotidien des demandes d'examen et des résultats en fonction de la situation clinique chez deux groupes de patients hospitalisés et traités en ambulatoires durant quatre années successives de 2009 à 2012.

Plusieurs dosages ont été effectués en routine sur plasmas héparinés par différents automates d'immunoanalyse utilisant différentes techniques dont:

- TSH, T4 libre, T3 libre devant toute dysthyroïdie.
- Anticorps antithyroperoxydase (Ac anti-TPO) et anticorps anti thyroglobuline (Ac anti-Tg) à la recherche d'une autoimmunité
- Thyrocalcitonine et thyroglobuline pour la cancérologie thyroïdienne.

1. Automates et techniques de dosage

En fonction des dosages disponibles, les caractéristiques immunoanalytiques des trousse utilisées sont résumées sur les tableaux I, II et III.

Tableau I. Caractéristiques immunoanalytiques des trousse IMMULITE 2000.

Trousse	TSH	FT3	FT4	Anticorps anti TPO	Anticorps anti TG
Méthode: Chimiluminescence avec amplification enzymatique	Immunométrique	Compétition	Compétition	Immunométrique	Immunométrique
Standardisation	OMS, 2 nd IRP 80/558	Non Standardisée	Non Standardisée	OMS 1 st IRP 66/387	OMS 1 st IRP 65/93
Valeurs usuelles	0,4-4µUI/ml	2,76-6,1pmol/l	11,5-22,7pmol/l	<35UI/ml	<40UI/ml
Domaine de mesure	Jusqu'à 75µUI/ml	1,54-61,4pmol/l	3,9-77,2pmol/l	Jusqu'à 1000UI/ml	20-3000UI/ml
Effet crochet	Aucun jusqu'à 14000µUI/ml	Pas d'effet crochet	Pas d'effet Crochet	Aucun jusqu'à 16624UI/ml	Aucun jusqu'à 55552UI/ml
Sensibilité analytique	0,002µUI/ml	1,54 pmol/l	3,9pmol/l	5UI/ml	2,2UI/ml

NB: 2nd IRP: The Second International Reference Preparation.

a. IMMULITE 2000

Tableau II. Caractéristiques immunoanalytiques des trousse IMMULITE 2000 (suite).

Trousse	Calcitonine	Thyroglobuline
Méthode	Immunométrique	Immunométrique
Chimiluminescence avec amplification enzymatique		
Standardisation	WHO 2ndIRP 89/620	(CRM 457)
Valeurs usuelles	Hommes<8,4pg/ml Femmes<5pg/ml	1,6-59,9ng/ml
Domaine de mesure	2-2000pg/ml	Jusqu'à 300ng/ml
Effet crochet	Aucun jusqu'à 25000 pg/ml	Aucun jusqu'à 50000ng/ml
Sensibilité analytique	0,7pg/ml	0,2ng/ml

NB: CRM 457: human thyroglobulin Reference Materiel.

b ARCHITECT i 8200 (Tableau III)

Les principales recommandations dont nous avons fait la synthèse dans notre article et utilisé dans l'interprétation de nos résultats émanent de:

National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) [4].
L'American Thyroid Association (ATA) [7].
La Société française d'endocrinologie (SFE) [10].
La Haute Autorité de Santé (HAS) [11].

Objectif:

Cerner les limites et les indications des dosages en comparant avec les bonnes pratiques professionnelles de prise en charge afin d'assurer une validation technique et biologique optimales.

RESULTATS

1. Prescription et interprétation du bilan thyroïdien (BT)

a. Prescription

Le bilan thyroïdien est presque prescrit systématiquement tout comme la glycémie et le bilan lipidique (tableau IV).

Tableau IV. Nombre d'examen réalisés sur les deux automates.

Glycémie	Bilan thyroïdien	Cholestérol
75000/an	55000/an	45000/an
6250/mois	4583/mois	3750/mois
208/Jour	153/Jour	125/Jour

En considérant comme nombre total ; les examens les plus demandés quotidiennement au laboratoire, ces taux exprimés en pourcentage montrent la répartition sur la figure 1.

Sur l'ensemble des examens les plus demandés, notamment glycémie et cholestérol, l'exploration thyroïdienne vient en deuxième position soit, 31% après la glycémie qui représente 43%. (figure 1).

Tableau III. Caractéristiques immunoanalytiques des trousses ARCHITECT i8200.

Trousse	TSH	FT3	FT4	Anticorps anti TPO	Anticorps anti TG
Méthode immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA)	Immunométrique	Compétition	Compétition	Immunométrique	Immunométrique
Standardisation	OMS/80/558	Non Standardisée	Non standardisée	OMS 1 st IRP66/387	OMS 1 st IRP65/93
Valeurs usuelles	0,35-4,94µUI/ml	2,63-5,7pmol/l	9-19pmol/l	<5,61IU/ml	<4,11IU/ml
Domaine de mesure	0,0025-100µUI/ml	1,536-46pmol/l	5,14-77,22pmol/l	Jusqu'à 1000UI/ml	Jusqu'à 1000UI/ml
Sensibilité analytique	0,002µUI/ml	1,54pmol/l	5,14pmol/l	<1,0UI/ml	<1,0UI/ml

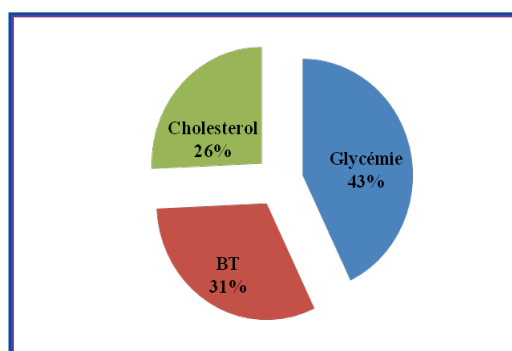


Figure 1. Classement des actes biologiques quotidiens.

b. Détail des demandes de l'exploration thyroïdienne

Sous le terme d'exploration thyroïdienne, nous regroupons les paramètres sur le tableau V.

Tableau V. Nombre d'examen réalisés sur les deux automates.

Classement	Type d'analyse	Nombre par an
1	TSH	55000
2	FT4	53000
3	FT3	48000
4	Anticorps anti-TPO	4800
5	Anticorps anti-TG	4300
6	Thyrocalcitonine	1700
7	Thyroglobuline	65

c. Interprétation du bilan thyroïdien

Sur la totalité des dosages thyroïdiens effectués, on remarque que 72% des bilans reviennent normaux, seuls 28% sont pathologiques (figure 2).

Toute suspicion de dysthyroïdie doit être confirmée biologiquement, la TSH seule a suffi pour infirmer une dysthyroïdie clinique sur tout l'échantillon soit 72%, c'est l'indicateur le plus

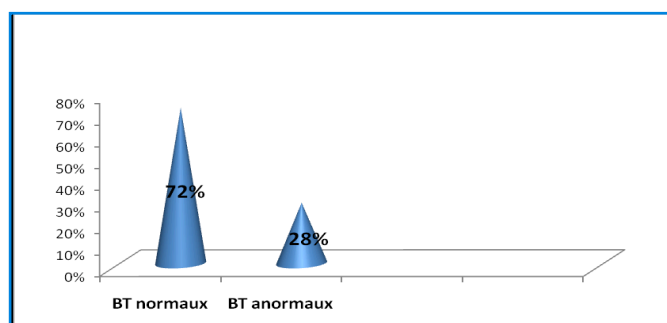


Figure 2. Répartition selon la présence ou non de dysthyroïdie.

sensible pour diagnostiquer une hyper ou hypothyroïdie.

Parmi les bilans anormaux, on note:

-Des bilans confirmant le diagnostic de dysthyroïdie.

-Des bilans dissociés ou discordants concernant le couple FT4/TSH où l'anomalie porte surtout sur la FT4 et ou la FT3.

d. Origine des discordances selon le statut du patient

Les prélèvements adressés au laboratoire proviennent de patients hospitalisés et ambulatoires, l'interprétation du bilan thyroïdien dépend étroitement du statut du patient, de la relation TSH/T4 libre et FT3 dans le sérum.

En effet, il existe une relation log/linéaire inverse entre la TSH et la T4 libre, la fonction thyroïdienne peut ainsi être évaluée directement par mesure de T4 libre ou indirectement par mesure de TSH.

Beaucoup de résultats contradictoires sont notés à travers notre observation; les principales causes sont résumées sur la figure 3.

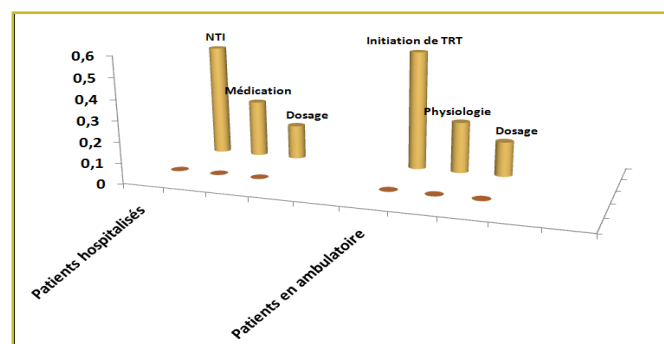


Figure 3. Principales discordances du couple FT4/TSH en fonction du statut des patients.

NTI : No Thyroid Illness.

2. Analyse de prescription et variations des anticorps anti-thyroïdiens

Il existe de très nombreux antigènes thyroïdiens, par conséquent, plusieurs anticorps sont détectés dans les maladies thyroïdiennes.

Les anticorps antithyroglobuline (anti-Tg) sont dirigés contre un nombre restreint d'épitopes de la molécule de thyroglobuline.

Les anticorps antithyroperoxydases (anti-TPO) sont dirigés contre cette enzyme et sont situés dans la fraction microsomiale.

A travers notre échantillon, il ressort que les anticorps antithyroïdiens, sont prescrits devant tout phénomène auto-immun thyroïdien, goitre ferme nodulaire ou non, TSH élevée ou basse sans signes cliniques évocateurs de basedow ou dans une dysthyroïdie du postpartum. Leur positivité est résumée sur la figure 4.

Les indications des anticorps anti-TPO et anti-Tg sont bien définies et connues, mais malgré cela nous recevons une prescrip-

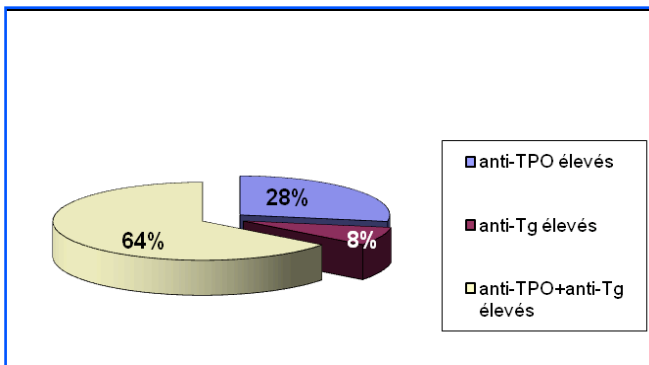


Figure 4. Positivité des anticorps anti-TPO et anti-Tg.

tion systématique pour les deux anticorps.

Parmi les remarques qui découlent de ce type de prescription, nous notons que:

- La positivité des anticorps anti-TPO est plus élevée que celle des anticorps anti-Tg.
- Les 64% de patients ont des anticorps anti-TPO et anti-Tg positifs en même temps.
- Les 28% ont uniquement des anticorps anti-TPO positifs.
- Les 8% seulement des anticorps anti-Tg positifs.

3. Apport des marqueurs tumoraux en cancérologie thyroïdienne

a. La calcitonine (CT)

Les cellules C para-folliculaires de la thyroïde constituent la source prédominante de calcitonine (CT).

La CT est le marqueur indispensable pour confirmer le diagnostic du cancer médullaire de la thyroïde (CMT), son dosage est relativement récent.

Dans le but d'étudier ses variations, nous avons colligé 230 patients présentant des nodules suspects.

Le dosage de thyrocalcitonine durant la période Janvier 2009 à Janvier 2012 pour un domaine de mesure de 2 à 2000pg/ml et un seuil basal inférieur à 10 pg/ml a montré les variations sur le tableau VI:

205 patients, soit 89%, ont une calcitonine négative <à 2pg/ml.

Tableau VI. Variations des taux de Calcitonine.

Variations	Taux de calcitonine
89% Négatifs	< à 2pg/ml
6% Modérément élevés	2 à 100pg/ml
5% Franchement élevés	100 à 1000pg/ml

b. La thyroglobuline (TG)

C'est une glycoprotéine dimérique de haut poids moléculaire qui existe dans le follicule thyroïdien sain ou tumoral et un paramètre essentiel du suivi des cancers différenciés de la thyroïde. Contrairement à la calcitonine, la thyroglobuline est beaucoup moins prescrite ; car c'est un marqueur de suivi du cancer différencié de la thyroïde après traitement.

DISCUSSION

1. A propos du bilan thyroïdien

La grande fréquence de prescription des bilans thyroïdiens est justifiée par la forte prévalence des dysthyroïdies, mais aussi devant de nombreux symptômes cliniques, notamment asthénie, amaigrissement, thermophobie, sudations, diarrhée, prise de poids, frilosité, constipation ou hypercholestérolémie [1].

• Les dysfonctionnements thyroïdiens diagnostiqués dans notre étude sont confirmés par la TSH, molécule centrale de la régulation, en effet les concentrations de la TSH sont corrélées de façon exponentielle à la T4L: une diminution de T4L d'un facteur de 2 amène une augmentation de la TSH d'un facteur de 100 ; inversement, une augmentation de T4L d'un facteur 2 entraîne une diminution de TSH d'un facteur de 100. La TSH est donc beaucoup plus informative que la T4L dans le dépistage des hypo- et hyperthyroïdies. Leurs dosages associés sont redondants dans le bilan initial [2,3].

• Concernant les bilans dissociés, ils s'expliqueraient, en partie, par la relation TSH/T4 libre dans le sérum qui est fondamentale lorsque la fonction hypothalamo-hypophysaire est normale. Cependant, Un certain nombre de conditions cliniques et d'agents pharmacologiques peuvent perturber la relation T4 libre/TSH [4,5].

• Les discordances chez les patients traités en ambulatoire, s'expliqueraient essentiellement:

- Par l'adaptation de la TSH aux concentrations de T4L qui reste lente en cas de traitement [3].
- Par les dosages de T4 et T3 libres difficiles à cause de l'équilibre dynamique entre les hormones et leurs protéines de transport qui rend impossible un dosage direct comme celui de la TSH [2].

En effet, au cours de certaines situations, notamment des affections générales extra-thyroïdiennes, les concentrations des protéines vectrices (albumine, prealbumine et la TBG ; globuline liant la thyroxine ou thyroxine-binding globulin) sont parfois abaissées et perturbent ainsi l'équilibre entre la forme liée et la forme libre de l'hormone.

D'autres causes de perturbation de l'équilibre sont décrites et rencontrées en pratique courante, c'est le cas des inhibiteurs de liaison lors du traitement par héparine où les acides gras libérés par la lipoprotéine lipase activée par l'héparine sont capables de déplacer la T4 de sa liaison à l'albumine et d'entraîner une élévation provisoire de la T4L.

Certains médicaments ont aussi un pouvoir inhibiteur de liaison; c'est l'exemple des salicylates, furosémide, certains anti-inflammatoires non stéroïdiens.

De ce fait les dosages des hormones périphériques sont plus fréquemment trompeurs que ceux de la TSH pour notre échantillon.

• Le dosage de la TSH est ordinairement suffisant pour l'affirmation de l'euthyroïdie chez un patient peu ou pas symptomatique ou en présence d'un goitre simple, d'un nodule thyroïdien isolé et pour l'adaptation du traitement des hypothyroïdies substituées par les hormones thyroïdiennes [4].

• Pour les patients hospitalisés, les discordances ont pour la plupart comme cause une maladie sous-jacente, on note comme causes pathologiques la dénutrition, la cirrhose, l'insuffisance rénale, cancers, affections aiguës fébriles... [2,5,6].

Un deuxième bilan à distance est souhaitable lorsque cela est possible.

2. Concernant l'analyse de prescription et les dosages des anticorps antithyroïdiens

D'autres examens sont indispensables pour la prise en charge des dysfonctions thyroïdiennes, des thyroïdites et la surveillance de certaines situations à risque de dysthyroïdies dont la plus fréquente est la grossesse. [1,4].

• A travers notre étude; il ressort que les dosages d'anticorps anti TPO (ATPO) sont plus sensibles (92%) que les anticorps antiTG (ATG) pour détecter une maladie thyroïdienne auto-immune, la recherche des ATG n'est contributive que dans 8% des cas.

• De ce fait, pour rechercher une auto-immunité thyroïdienne, il n'y a pas lieu de doser systématiquement ATG et ATPO, le dosage des ATG n'a pas d'intérêt meilleur que celui des ATPO, le seul dosage d'ATPO suffit dans 97% des cas [6].

• Le dosage des anticorps antithyroglobuline (anti-Tg) est actuellement peu utilisé. Ils sont positifs en cas de thyroïdite chronique, la principale indication de la recherche d'ATG reste la validation d'un dosage de Tg pour un patient suivi pour cancer thyroïdien [1,6].

• Par ailleurs, il faut savoir que les anticorps anti-TPO ne suffisent pas à définir une pathologie. Ils ne sont pas spécifiques d'un hypofonctionnement puisqu'ils peuvent être présents dans la maladie de Basedow [2,7,8].

3. Concernant la pertinence des marqueurs tumoraux de la glande thyroïde

• La forte demande de thyrocalcitonine est justifiée par la prévalence élevée des nodules thyroïdiens, Sa faible positivité s'explique par la rareté de cette forme de cancer qui représente 5 à 10% des cancers thyroïdiens [9].

• Un taux de calcitonine supérieur à 100pg/ml confirme le diagnostic du cancer médullaire de la thyroïde [10].

• La négativité du marqueur avoisinant les 95% ne limite pas sa prescription en tant que marqueur de dépistage, au contraire elle est justifiée par la prévalence élevée des nodules thyroïdiens [10,11,12].

• La thyroglobuline, marqueur de la présence de tissu thyroïdien [2], n'est pas spécifique, c'est un marqueur de suivi et non de dépistage du cancer différencié de la thyroïde [11] et donc nous enregistrons peu de demande par rapport à la calcitonine. Son évaluation est aussi indiquée pour l'enquête étiologique des hypothyroïdies et le dépistage des thyrotoxicoses congénitales [2,12].

Ce que nous recommandons par contre, c'est qu'il faut toujours l'interpréter en fonction du taux de TSH et de la présence d'AC anti-Tg [1,3].

CONCLUSION

La biologie de la thyroïde est vaste et informative sur différentes situations cliniques, au cours de ces dernières années, elle s'est simplifiée grâce à des techniques sensibles et reproductibles (TSHus et hormones libres) mais elle s'est compliquée de résultats contradictoires souvent liées à des situations pathologiques extrathyroïdiennes ou la prise de certains médicaments. Les enseignements tirés de notre observation rentrent dans le cadre des travaux de consensus déjà bien établis et actualisés, ils doivent être appliqués à notre population et à notre pratique courante, ils incitent ainsi à établir des recommandations, propres à nous, sous forme de référentiels afin d'approcher un meilleur coût/bénéfice. Une démarche méthodologique est à mettre au point grâce à l'antériorité et l'informatisation du dossier de malade étant donné que la biologie, notamment par le seul dosage de la TSH, permet le diagnostic et le suivi de la plupart des affections thyroïdiennes. Devant un bilan thyroïdien dissocié, il faut compléter les investigations par une reprise de l'anamnèse à la recherche de maladies associées ou de prise médicamenteuse et prescrire d'autres examens en fonction du contexte; un bilan immunologique ou une scintigraphie. Notre message en biologie thyroïdienne est la TSH toujours, la T4 libre en 2ème intention, la T3 libre parfois et non au package TSH-T4-T3.

RÉFÉRENCES

1. Modigliani E, Cohen R, Legrand M. Pathologie thyroïdienne en pratique courante. ISBN: 2-7040-0937-6. 1998; 11-12, 19, 20.

2. Beaudoux JL, Durand G. Biochimie médicale, Marqueurs actuels et perspectives, 2^{ème} Edition. SBN 978-2-257- 20472-1. 2011; 466, 470: 464-465.

3. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocr Pract. 2002; 8(6): 457-69.

4. Spencer CA. National Academy of Clinical Biochemistry-Guidelines development: international thyroid testing guidelines. Implications for clinical practice, August 2011.

5. Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid. 2003; 13:3-126.

6. Szymanowicz, J. Watine, A. Perrin, E. Blanc-Bernard-Nouridine, M. Perrin. Place de la biologie dans les démarches du diagnostic et du suivi thérapeutique des dysthyroïdies (cancérologie exclue). Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. Avril 2010; 25, Issue 2: 82-103.

7. Hay ID, Bayer MF, Kaplan M, Klee GG, Larsen PR, and Spencer CA. American Thyroid Association Assessment of Current FreeThyroid Hormone and Thyrotropin Measurements and Guidelines for Future Clinical Assays. Clin Chem. 1991; 37: 2002-8.

8. Stockigt JR. Free thyroid hormone measurement. A critical appraisal. Endocrinol Metab Clin North Am. 2001; 30: 265-89.

9. Gharib H, Papini E, Paschke R. Thyroid nodules: a review of current guidelines, practices, and prospects. Eur J Endocrinol. 2008; 159: 493-505.

10. Société Française d'Endocrinologie. Consensus concernant les cancers différenciés de la glande thyroïde. Ann Endoc. 2007; 68 Supplément 2: S53-94.

11. HAS. Cancer de la thyroïde-ALD n°30 Guides ALD-Mai 2010 et actualisation Octobre 2012.

12. Wemeau JL, d'Herbomez-Boidein M. L'exploration de la thyroïde: quels examens, pour quelles indications. Biotribune. 2005; 14: 130-134.