

LA THYROÏDE

Dr Philippe VÉNEMBRE



PLAN

✓ **Physiologie de la thyroïde**

- Rappel anatomo-histologique
- Les hormones thyroïdiennes :
Structure - Synthèse – Distribution et métabolisme – Régulation - Actions

✓ **Exploration biologique**

- TSH
- Hormones thyroïdiennes : T4, T3
- Iode
- Anticorps anti-thyroïdiens : Ac anti-TPO, Ac anti-TG, Ac anti-R-TSH
- Autres marqueurs : Thyroglobuline, Calcitonine

✓ **Imagerie médicale**

- . Echographie
- . Scintigraphie

✓ **Pathologies thyroïdiennes**

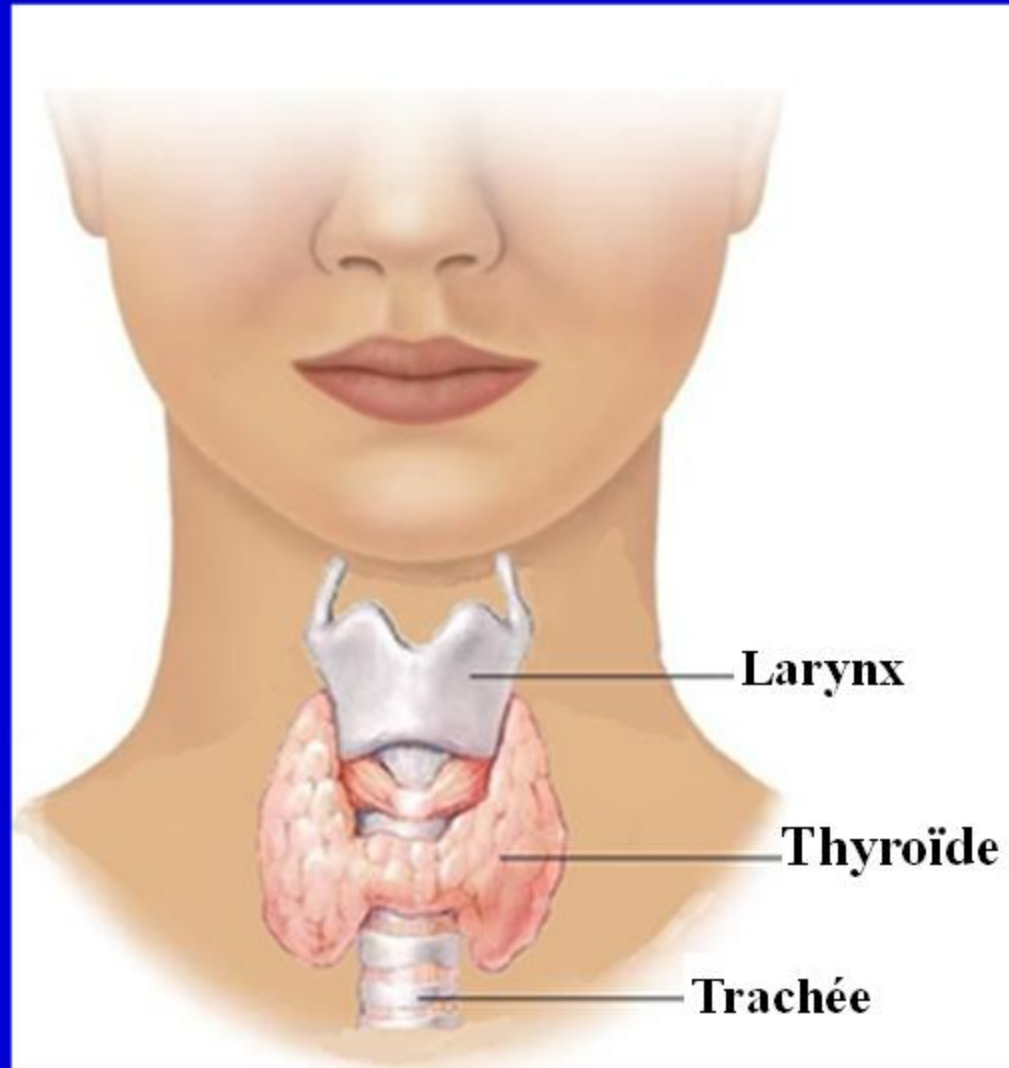
- Hyperthyroïdies
- Hypothyroïdies
- Cancers

✓ **Conclusion**

PHYSIOLOGIE DE LA THYROÏDE

ANATOMIE

- **Glande endocrine localisée à la base du cou contre la trachée.**
- **Forme : celle d'un papillon avec 2 lobes latéraux réunis par un isthme.**
- **Dimension : lobes hauts de 6 cm et larges de 2,5 à 3 cm. Isthme large de 1 cm sur 1,5 cm de haut. Epaisseur \approx 1,5 cm**
- **Poids : 25 à 30 g à l'état normal.**

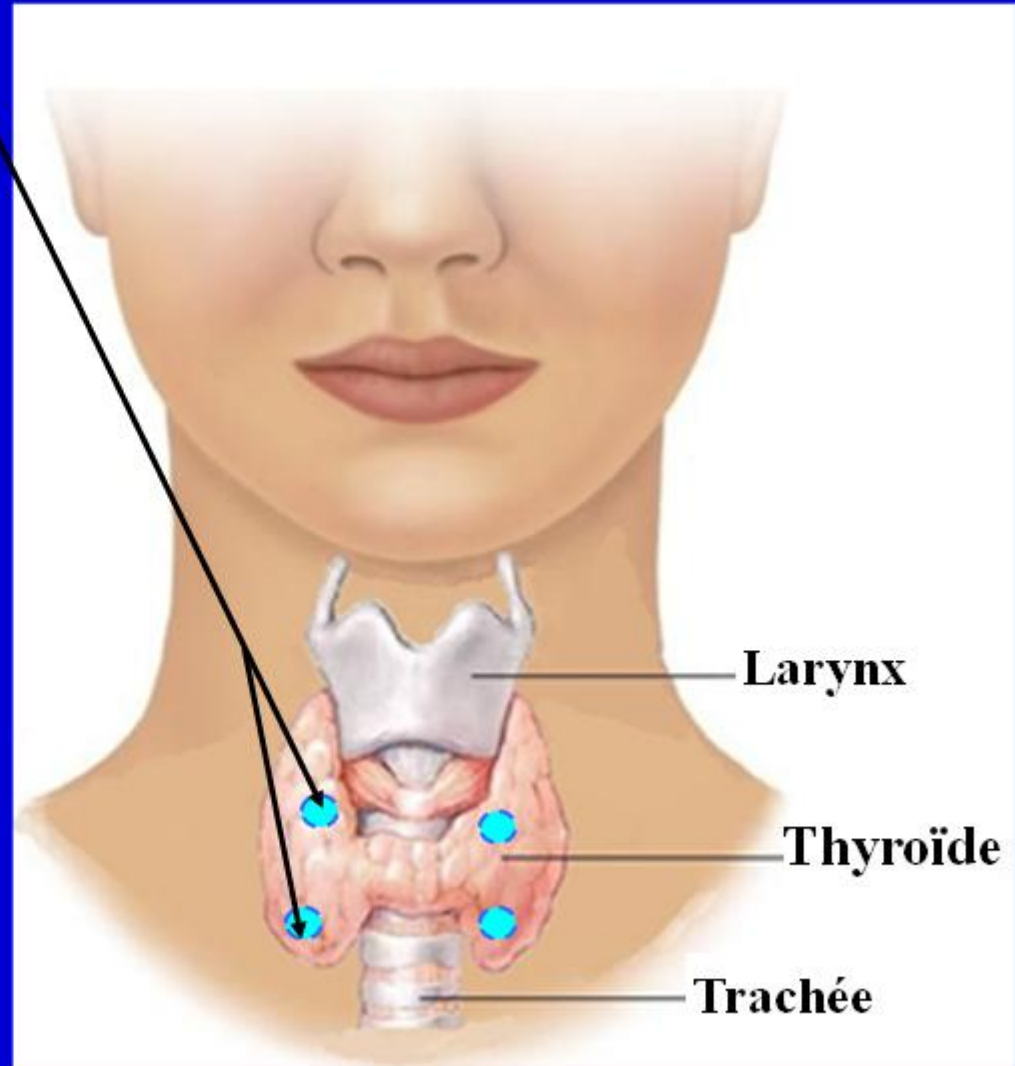


PHYSIOLOGIE DE LA THYROÏDE

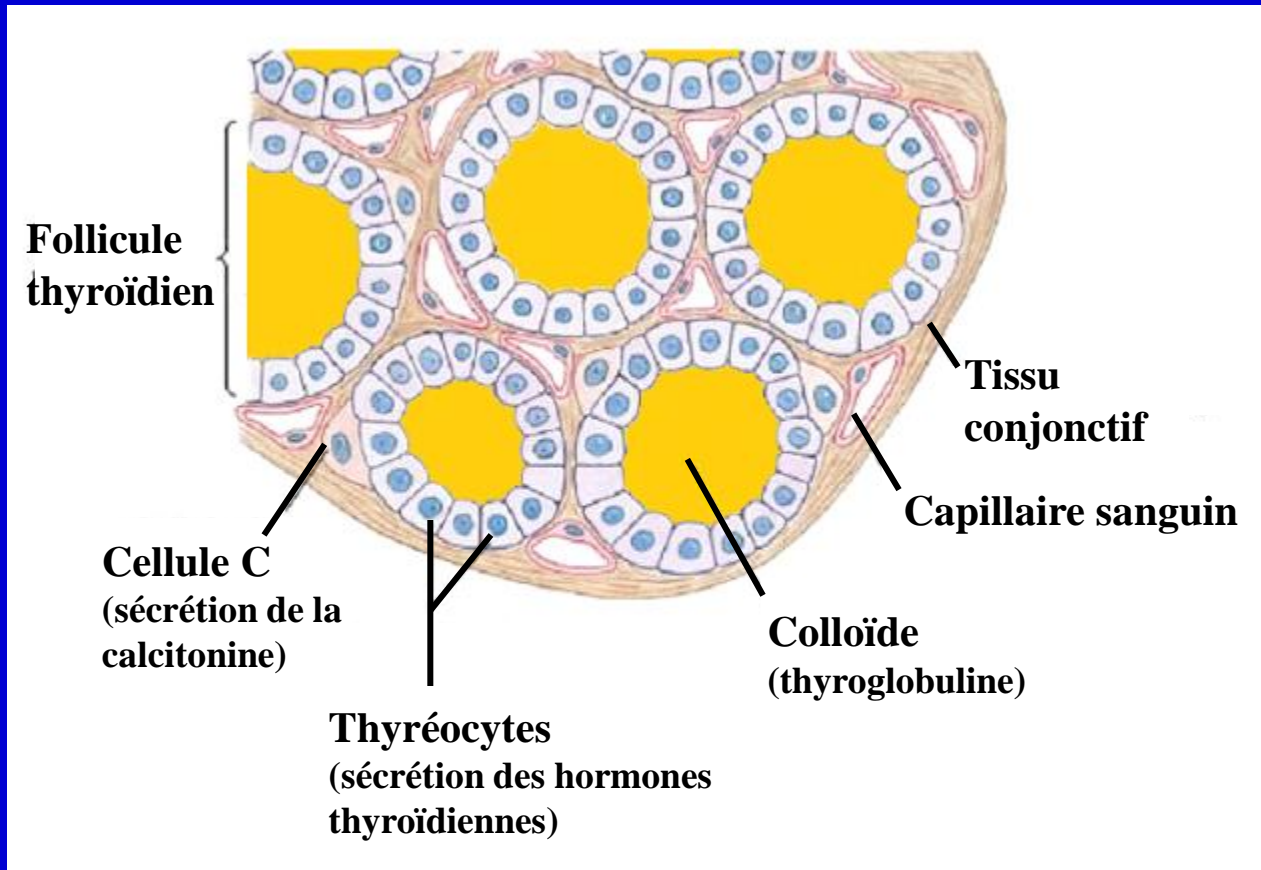
ANATOMIE

GLANDES PARATHYROÏDES

- le plus souvent au nombre de 4 (parfois plus, jusqu'à 8)
- localisées deux par deux à la face postérieure des lobes thyroïdiens
- sécrétion de la parathormone (PTH), hormone impliquée dans la régulation du métabolisme phosphocalcique



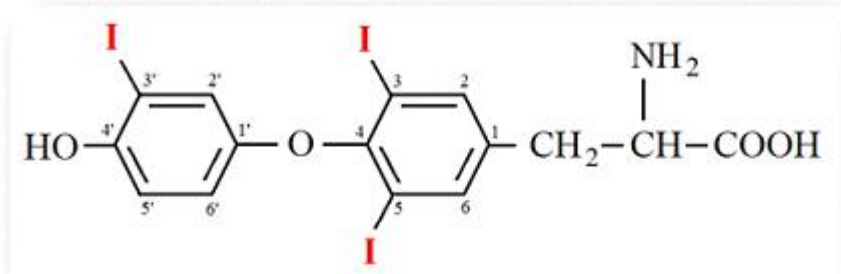
HISTOLOGIE



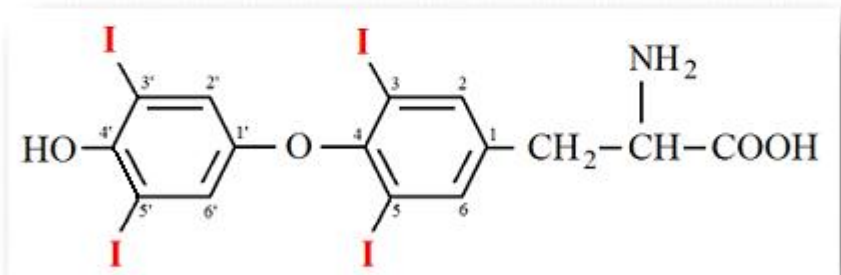
COUPE DE LA GLANDE THYROÏDE

HORMONES THYROÏDIENNES

STRUCTURE



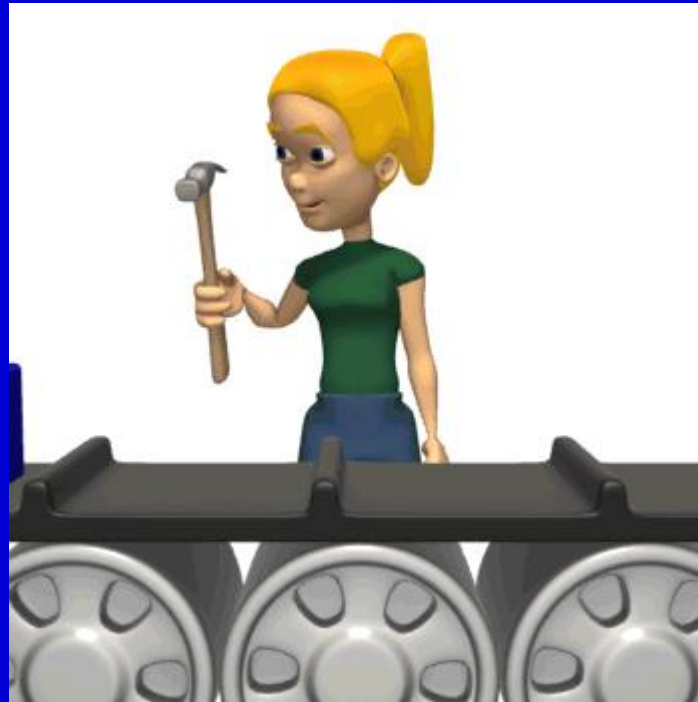
3, 5, 3' tri-iodothyronine = T3



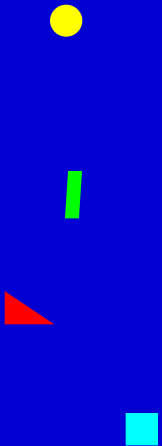
3, 5, 3', 5' tétra-iodothyronine = T4 (thyroxine)

HORMONES THYROÏDIENNES

SYNTHESE



T4



ETAPES DE LA BIOSYNTHESE DES HORMONES THYROÏDIENNES

- 1- Synthèse de la thyroglobuline (TG)**
- 2- Capture des iodures sanguins par les thyrocytes**
- 3- Organification de l'iode et couplage des iodotyrosines (MIT, DIT) sous l'action de la thyroperoxydase (TPO)**
- 4- Libération de T3 et T4 à partir de la TG**

1- Synthèse de la thyroglobuline (TG)

- **Glycoprotéine homodimérique de 660 kDa riche en résidus tyrosyls**
- **Spécifique du tissu thyroïdien**
- **Partie protéique synthétisée au niveau des ribosomes du réticulum endoplasmique puis N-glycosylation dans l'appareil de Golgi.**
- **Sécrétée par exocytose dans la lumière du follicule ou elle représente 95 % de la substance colloïde**
- **TG : lieu de synthèse et de stockage des hormones thyroïdiennes**

2- Capture des iodures sanguins par les thyrocytes

➤ Sources d'iode :

Exogène :

- * **Alimentation :**
 - sel iodé (depuis 1952)
 - aliments marins (algues, poissons, fruits de mer)
 - produits laitiers et céréaliers
 - œufs

➔ **Absorption intestinale sous forme d'iodure.**

- * **Exposition occasionnelle :** médicaments (amiodarone +++), désinfectants, produits de contraste.

Endogène :

➔ **Mécanismes de désiodation périphérique et intrathyroïdienne des iodotyrosines (cycle interne de l'iode).**

➤ **Besoins en iode :**

Apports journaliers en iode recommandés par l'OMS :

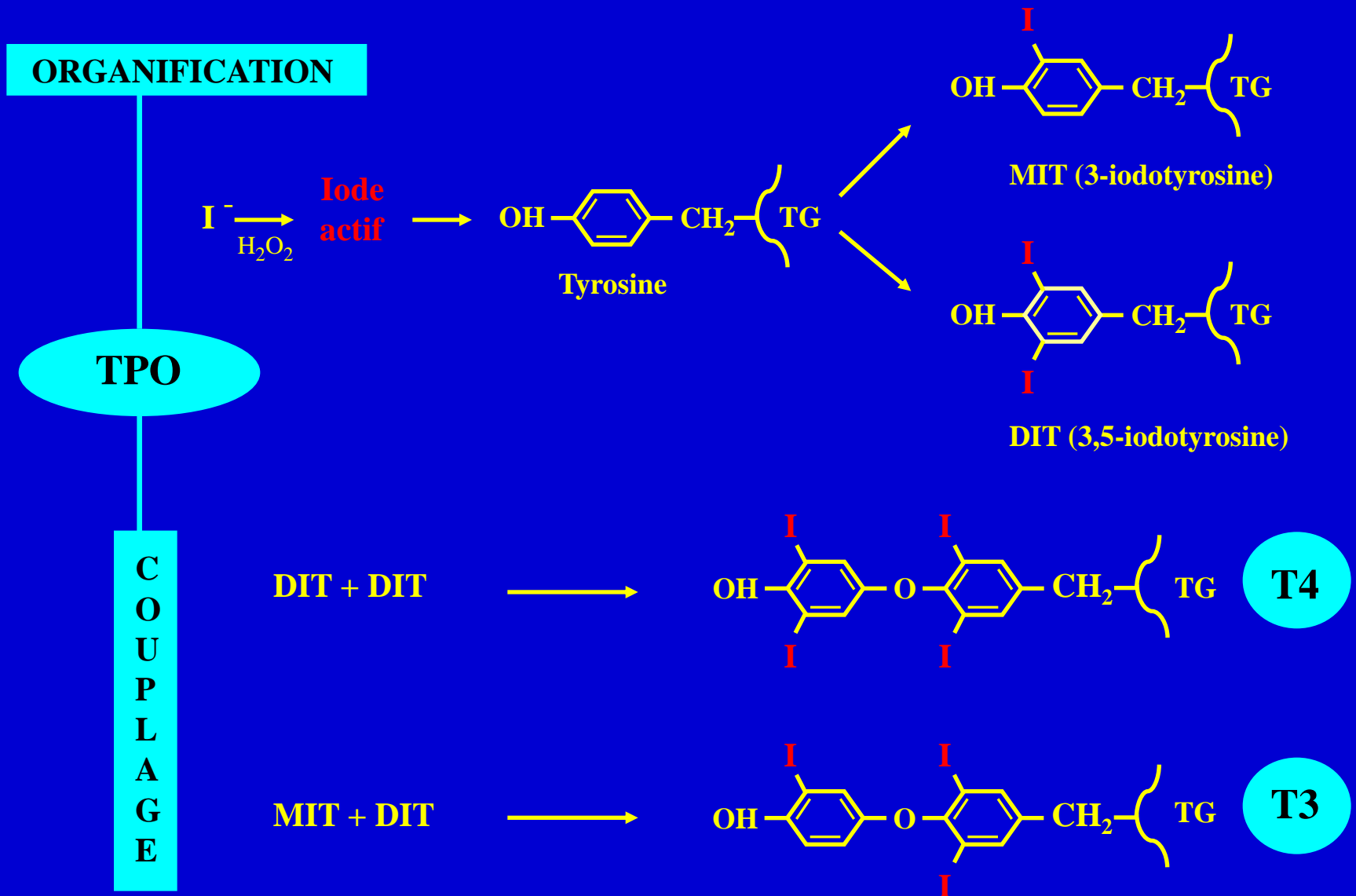
Nourrisson	50 µg
Enfants de 1 à 6 ans	90 µg
Enfants de 7 à 12 ans	120 µg
Adulte et adolescent	150 µg
Femme enceinte ou allaitante	200 µg

Femme enceinte : supplémentation +++ (retard mental chez les enfants nés de mères carencées en iode (jusqu'à 10 points de QI en moins))

➤ **Capture de l'iodure sanguin au pôle basolatéral des thyrocytes par un mécanisme de transport actif : symporteur Na^+/I^- (NIS) (fonctionnement dépendant d'une Na^+/K^+ - ATP-ase)**

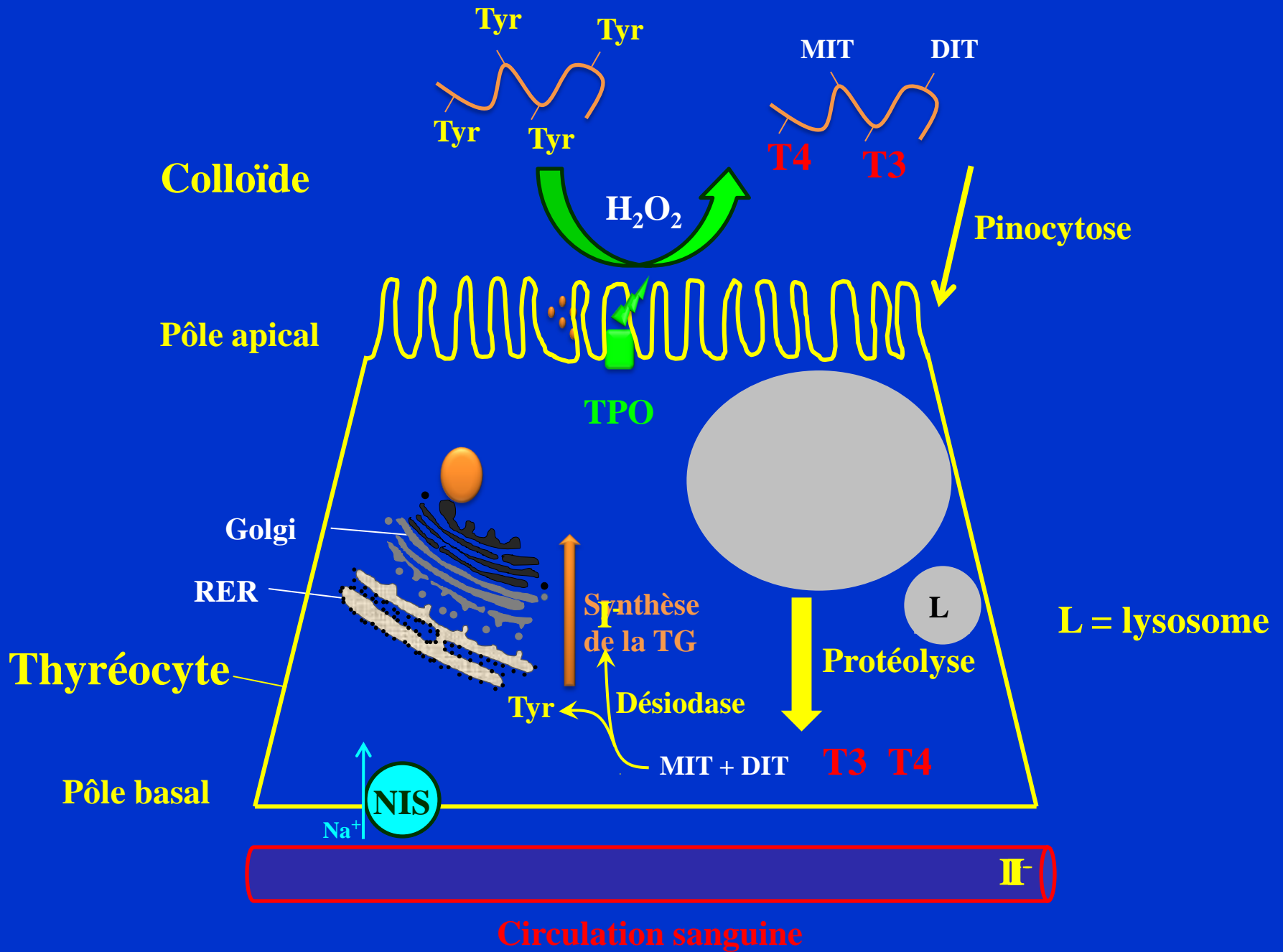
➔ L'iodure migre vers le pôle apical puis pénètre dans la colloïde.

3- Organification de l'iode et couplage des iodotyrosines (MIT, DIT) sous l'action de la thyroperoxydase (TPO)



4- Libération de T3 et T4 à partir de la TG

- **TG réabsorbée dans le thyrocyte par pinocytose**
- **Fusion des vésicules de pinocytose avec les lysosomes contenant des enzymes protéolytiques (exo et endopeptidases)**
- **Protéolyse de la TG avec libération de T3, T4 et iodotyrosines :**
 - . **T4 : hormone majoritaire ($\approx 80\%$ de la production hormonale thyroïdienne)**
 - . **Désiodation *in situ* des iodotyrosines (recyclage de l'iode)**
- **Passage de T3 et T4 dans la circulation sanguine**



HORMONES THYROÏDIENNES

DISTRIBUTION ET METABOLISME

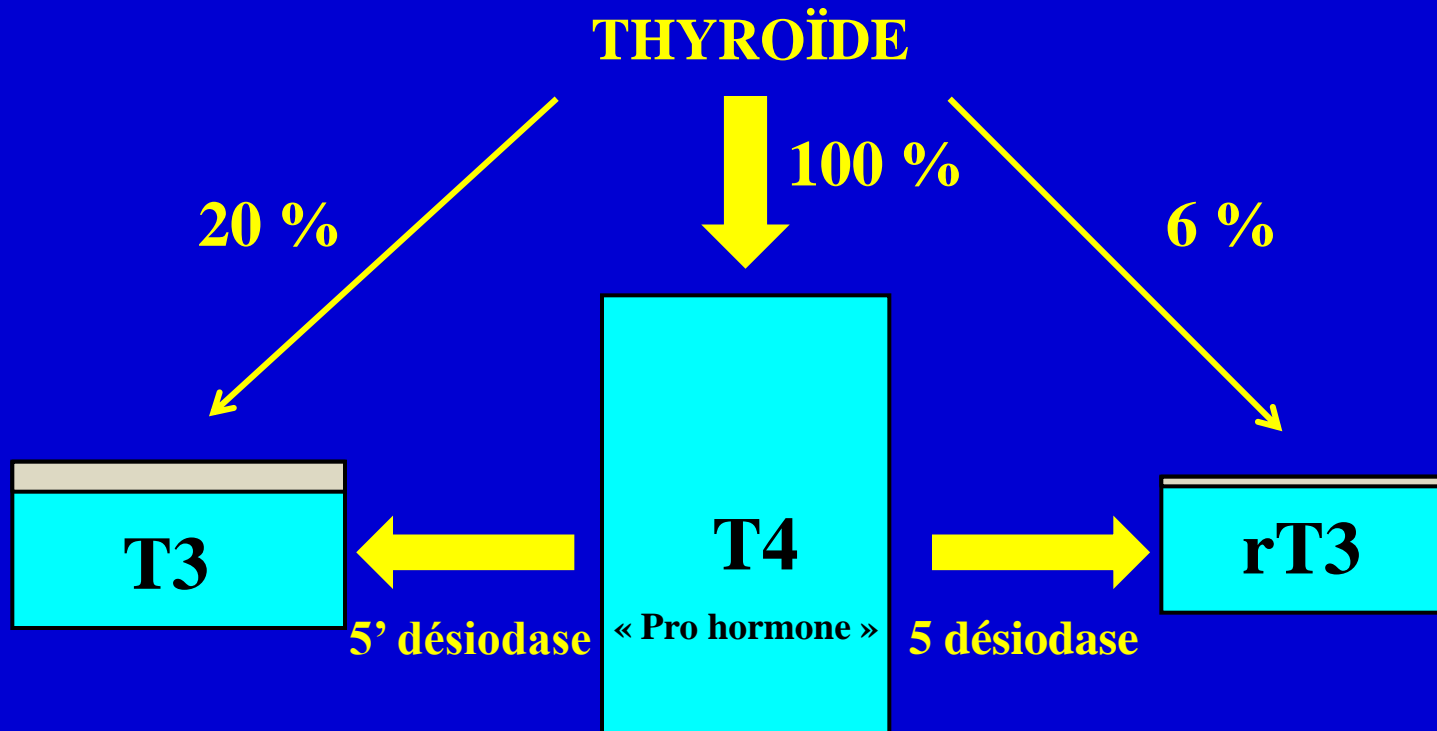
➤ **Transport plasmatique : HT hydrophobes liées à des protéines**

	TBG	TTR	Albumine	Fraction libre
T4	75-80 %	15-20 %	5-10 %	0,03 %
T3	75-80 %	< 10 %	10 %	0,3 %

TBG : Thyroxine binding globulin

TTR : Transthyrétine (préalbumine)

➤ Origine des hormones thyroïdiennes circulantes



5' désiodase {
- type 1 : foie, rein, thyroïde, hypophyse
- type 2 : SNC +++, hypophyse, tissu adipeux brun, kératinocytes, placenta

5 désiodase : SNC, épiderme, placenta

➤ **Dégradation des HT au niveau du foie et du rein par diverses voies :**

- . Glucurono et sulfoconjugaison (excrétion biliaire et urinaire)**
- . Désamination oxydative et décarboxylation de la chaîne latérale alanine (production de dérivés acétiques et aminés)**
- . Désiodation périphérique, ...**

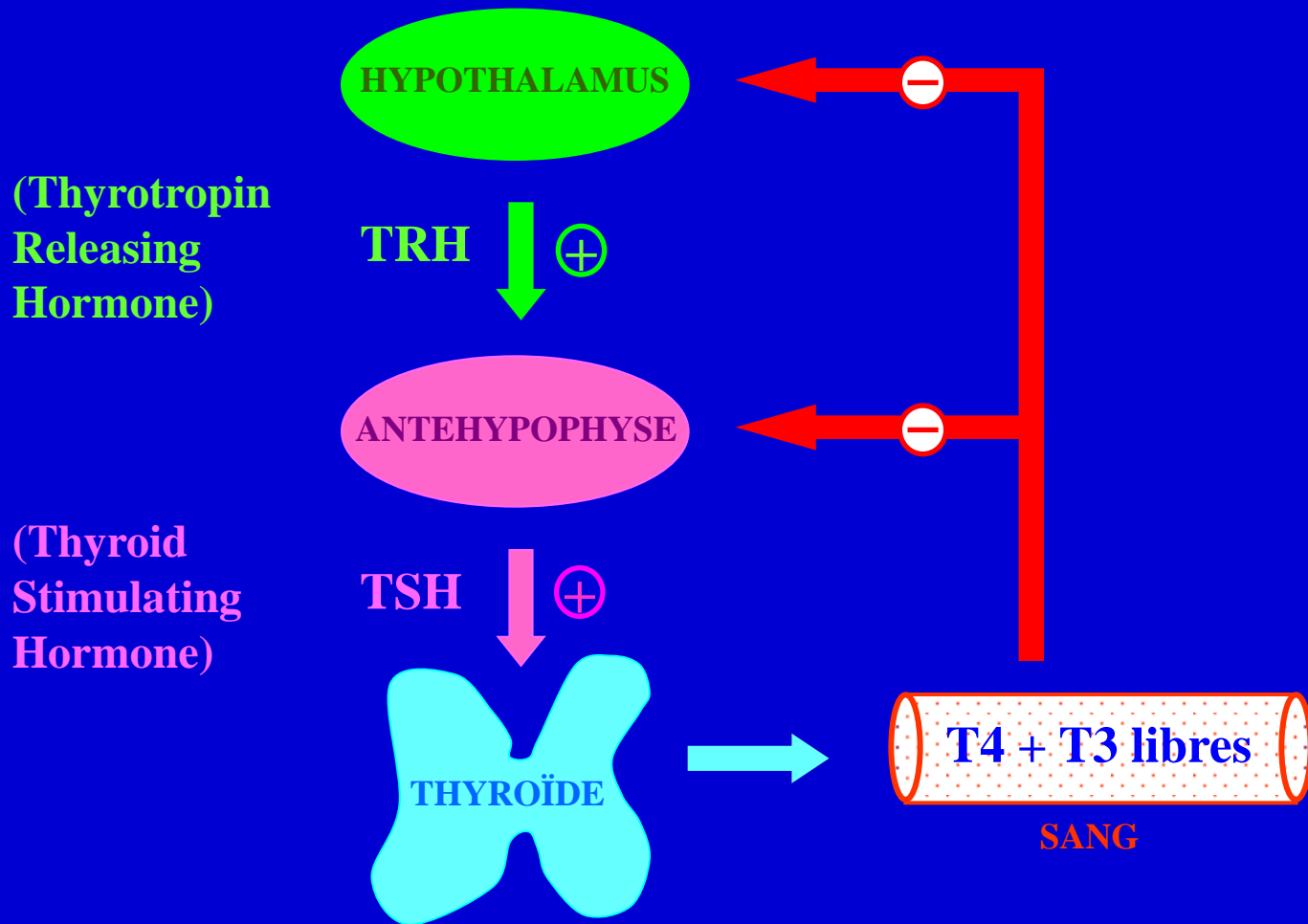
HORMONES THYROÏDIENNES

REGULATION DE LA SECRETION

➤ **AXE THYREOTROPE**

➤ **AUTOREGULATION THYROÏDIENNE**

AXE THYREOTROPE



AUTOREGULATION THYROÏDIENNE

Mécanismes transitoires permettant :

- **Un blocage de l'organification de l'iode du fait d'un apport iodé excessif (effet Wolff-Chaikoff).**
- **Une plus grande sensibilité des thyrocytes à l'action de la TSH en cas de carence en iode.**
- **La captation d'iode est d'autant plus forte et plus prolongée que la glande est pauvre en iode et inversement.**

HORMONES THYROÏDIENNES

EFFETS BIOLOGIQUES

- **Multiples sur tous les tissus de l'organisme**
- **Actions directes ou indirectes (potentialisation d'autres hormones)**
- **T3 : Hormone biologiquement active après interaction avec un récepteur nucléaire spécifique**
- **Effets métaboliques et tissulaires**

EFFETS METABOLIQUES DES HORMONES THYROÏDIENNES

- ↗ Métabolisme cellulaire, de la thermogénèse et de la consommation d'O₂.**
- ↗ Glycémie : ↗ synthèse GLUT2, potentialisation de l'adrénaline.**
- ↗ Synthèse protéique (effet catabolisant à doses supraphysiologiques).**
- ↗ Lipolyse et effet hypocholestérolémiant.**
- ↗ Filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal.**

EFFETS TISSULAIRES DES HORMONES THYROÏDIENNES

- ↗ Croissance : action directe sur l'ossification et potentialisation de la GH.**
- . Système nerveux central : maturation et connexions entre neurones**
- . Cœur : augmentation du débit et du rythme cardiaques.**
- . Système digestif : accélération du transit.**
- . Action trophique sur la peau et les phanères.**

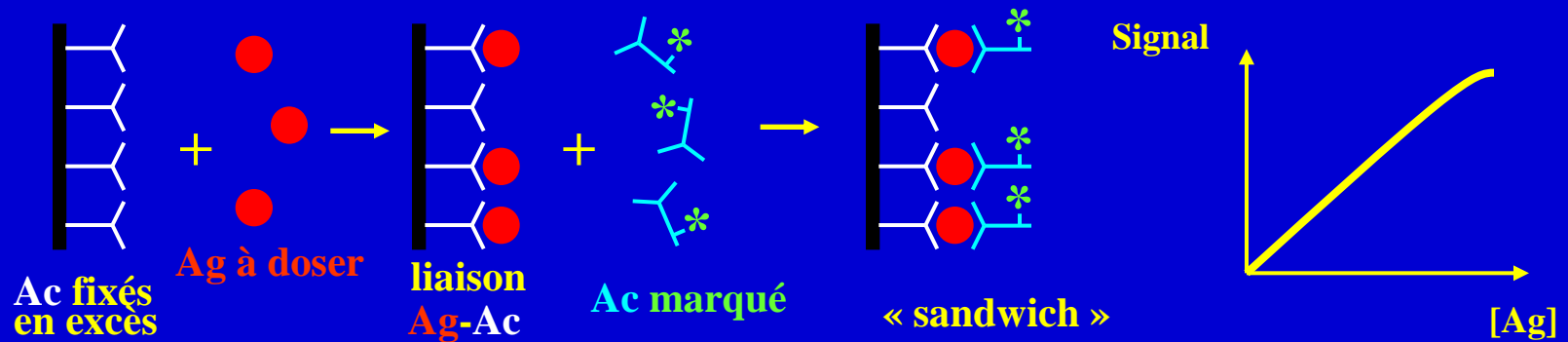
EXPLORATION BIOLOGIQUE

- **En complément de l'examen clinique.**
- **Confirme les situations d'eu, d'hyper ou d'hypothyroïdie.**
- **Aide à l'enquête étiologique pour préciser l'origine de l'affection.**
- **Surveillance de la dysfonction ou de la pathologie tumorale.**
- **Paramètres thyroïdiens dosés par techniques automatisées ou manuelles utilisant le principe de la réaction Ag-Ac où l'Ag est le paramètre à doser et l'Ac le réactif → immunodosages très spécifiques et très sensibles.**

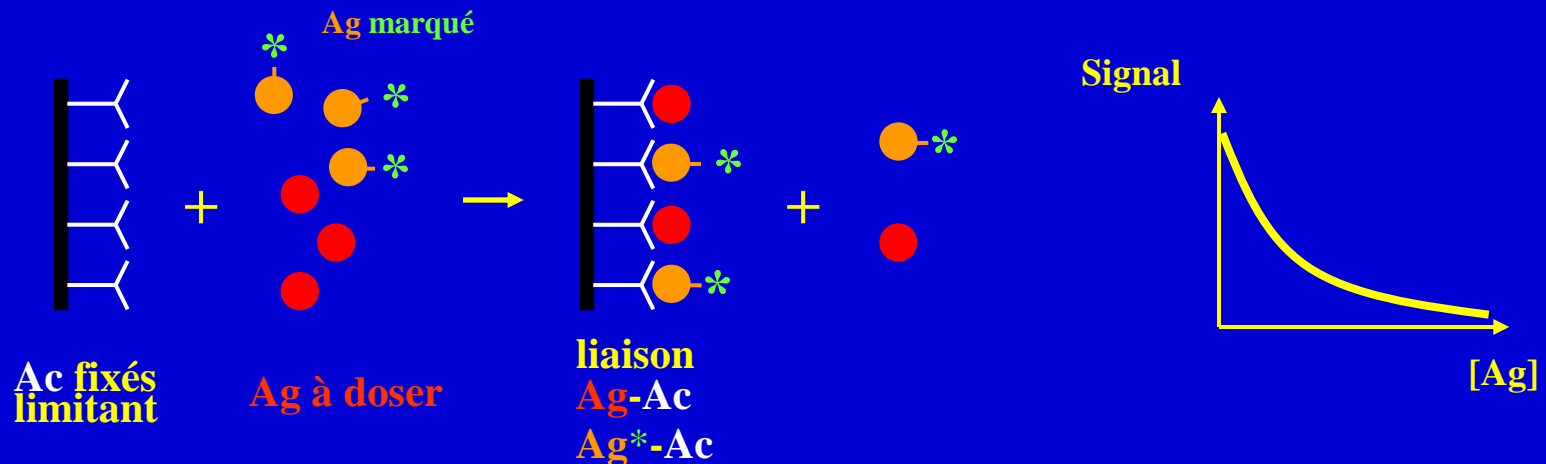
Méthodes de dosage des paramètres thyroïdiens

→ 2 grands types d'immunodosages :

➤ Méthodes immunométriques (« sandwich ») : avec un excès d'Ac



➤ Méthodes par compétition : avec Ac limitant



EXPLORATION BIOLOGIQUE AU C.H.U DE NICE



✓ Laboratoire d'Hormonologie – Hôpital St Roch

Techniques automatisées



Centaur XP (Siemens)

TSH	T4L	T3L	Ac anti-TG
------------	------------	------------	-------------------

Techniques manuelles



B.R.A.H.M.S	CIS BIO	CIS BIO
AcRTSH	Calcitonine	TG

✓ Laboratoire d'Immunologie – Hôpital de l'Archet Anticorps anti-thyroperoxydase (ATPO)

TSH

(Thyroid Stimulating Hormone)

- Synthétisée par les cellules thyroïotropes de l'antéhypophyse
- Principal facteur de régulation de la thyroïde

✓ Structure

- Glycoprotéine dimérique (≈ 29 kDa) constituée de 2 sous-unités :
 - sous unité α (commune à LH, FSH, hCG)
 - sous unité β : spécificité immunologique et biologique
- ➔ *L'activité biologique requiert l'association des 2 sous unités*
- Plusieurs isoformes de la TSH (une dizaine) liées à l'hétérogénéité des chaînes glycanes.

✓ **Régulation**

➔ **Synthèse et sécrétion de la TSH régulées par 2 facteurs principaux antagonistes :**

➤ **TRH (Thyrotropin Releasing Hormone) :**

- . tripeptide hypothalamique**
- . sécrété dans le système porte hypothalamo-hypophysaire**
- . stimule essentiellement la sécrétion de la TSH antéhypophysaire**

➤ **Hormones thyroïdiennes (T4L et T3L) :**

- . rétrocontrôle négatif sur la synthèse de TSH**
- . effet inhibiteur sur la synthèse de la TRH**

➔ **D'autres facteurs modulent la synthèse et la sécrétion de la TSH :**

↘ **TSH : glucocorticoïdes, dopamine, somatostatine,...**

↗ **TSH : noradrénaline, estradiol,...**

✓ Variations physiologiques

➤ Rythme circadien :

- Pic nocturne vers 2h du matin
- Valeur minimale (Nadir) en fin d'après midi
- Différence Pic-Nadir : <1 mUI/L

➤ Pulsatilité : \approx 12 pulses / 24 h

➔ *Aux heures de consultation, le dosage de la TSH n'est pas affecté par le rythme circadien et le caractère pulsatile*

➤ Valeurs de référence :

- Adulte : 0,1 - 4 mUI/L
- Pic néonatal (20 mUI/L)
- Grossesse : TSH diminuée au 1er trimestre
(activité TSH like de l'hCG)

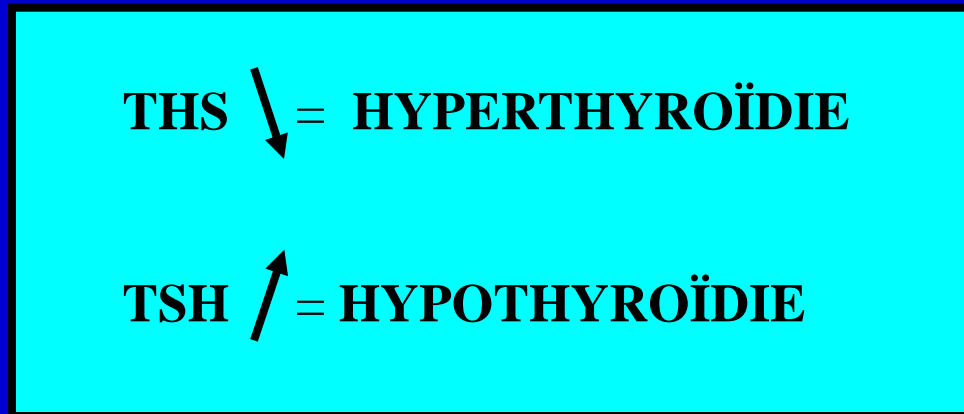
✓ **Activités biologiques**

En se liant à un récepteur spécifique situé sur les thyrocytes, la TSH :

- **Active la prolifération cellulaire du tissu thyroïdien**
- **Stimule toutes les étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes :**
 - . **Synthèse de la TG**
 - . **Capture de l'iodure**
 - . **Iodation de la TG**
 - . **Pinocytose**
 - . **Protéolyse de la TG**
 - . **Sécrétion des hormones thyroïdiennes**

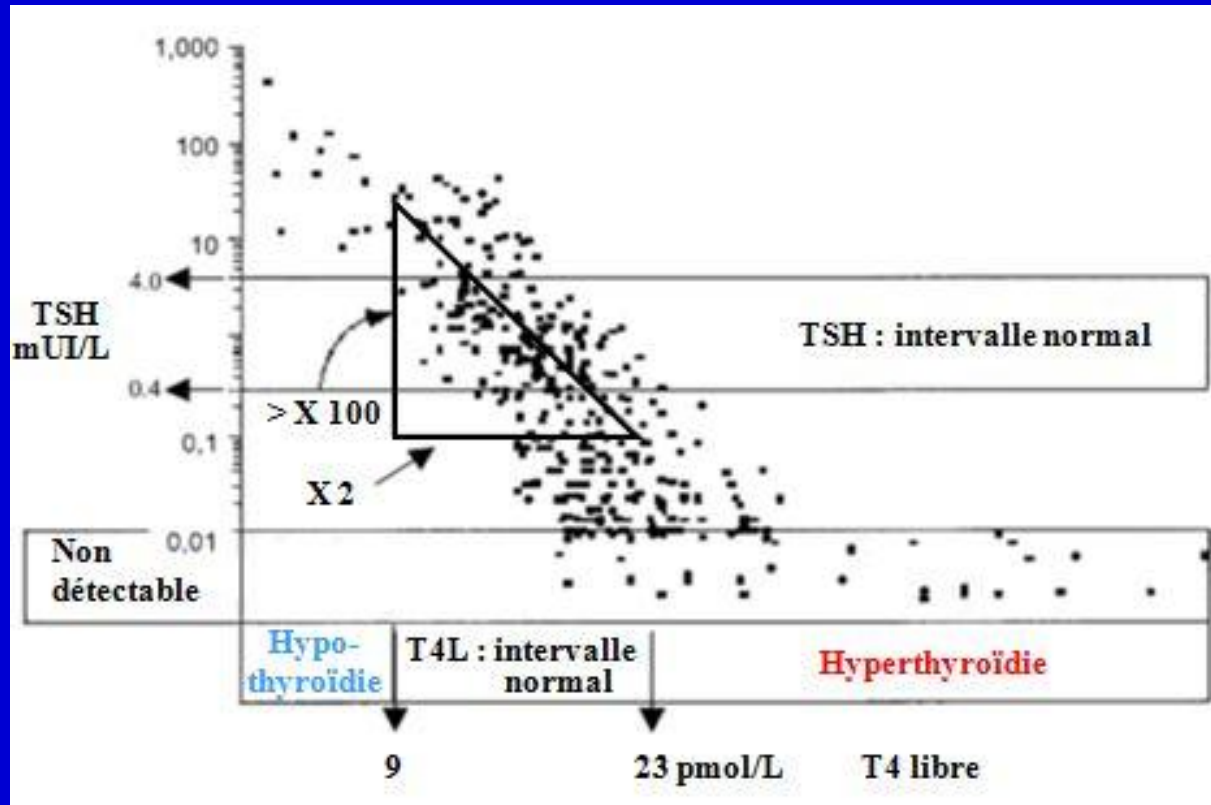
✓ Intérêt clinique du dosage sérique de la TSH

➤ « LE » paramètre demandé en 1ère intention car le plus discriminant pour le dépistage d'une dysthyroïdie fonctionnelle périphérique :



- Dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale (Test de Guthrie).
- Surveillance de certains traitements.

➤ Relation inverse Log/linéaire TSH/T4L :



➔ Des modifications minimales de la [T4L] induisent une réponse amplifiée de [TSH]
(diminution d'un facteur 2 de [T4L] induit une multiplication d'un facteur 100 de [TSH])

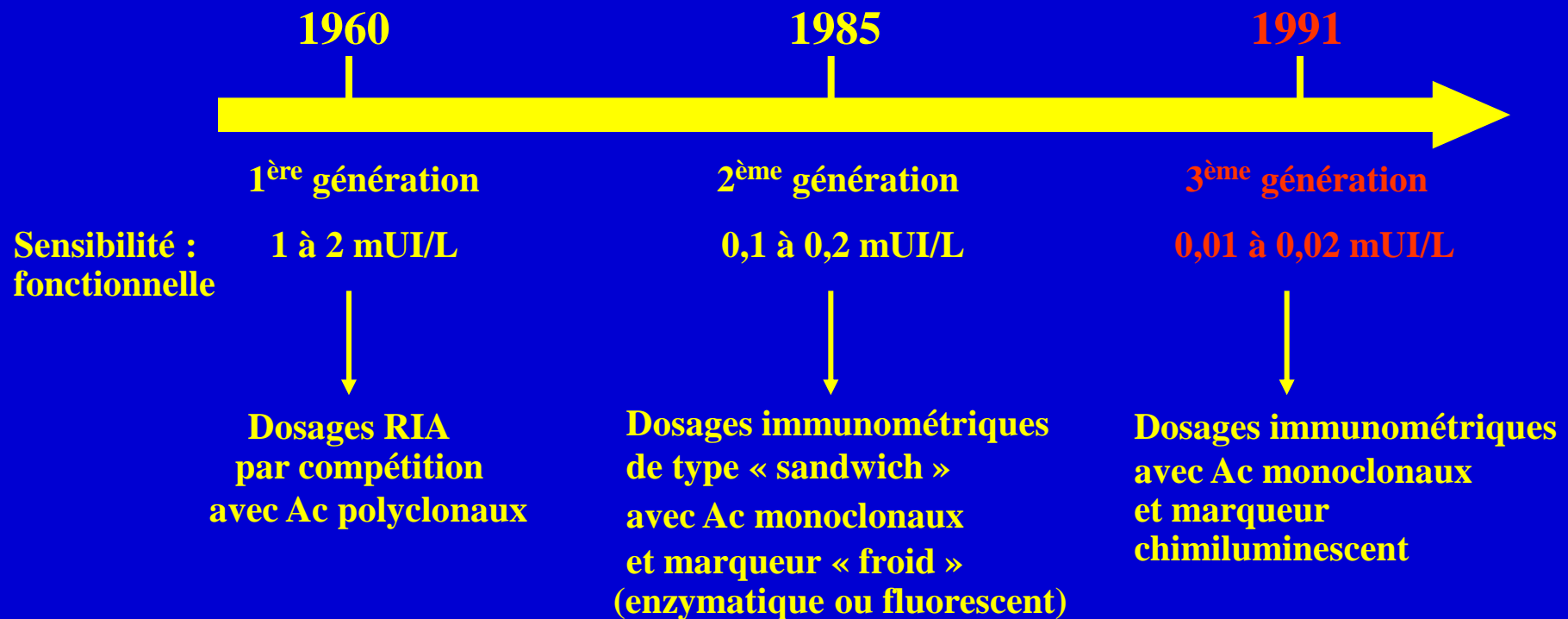
➤ Chaque individu possède sa propre corrélation T4L-TSH et, à un moment donné, un point d'équilibre qui lui est spécifique : « thyroéostat ».

➤ La TSH répond aux variations de la T4L avec un temps de latence, jusqu'à 8 semaines environ pour une réponse complète.

➔ **En tenir compte lors du contrôle hormonal de l'équilibre d'un traitement substitutif ou de l'efficacité d'un traitement de l'hyperthyroïdie.**

✓ Méthodes de dosage

- De plus en plus performantes avec un gain au niveau de la spécificité et de la sensibilité fonctionnelle.



Sensibilité fonctionnelle : la plus petite concentration de TSH mesurable de façon répétée avec un coefficient de variation (CV) inter-essais inférieur ou égal à 20%.

➤ **Avantages des méthodes de 2^{ème} et 3^{ème} génération par rapport aux méthodes de 1^{ère} génération :**

**. Plus grande spécificité grâce à l'emploi d'Ac monoclonaux.
(absence de réactions croisées avec les gonadotrophines)**

. Meilleure sensibilité permettant de discriminer populations normales et hyperthyroïdiennes.

➤ **Avantages des méthodes de 3^{ème} génération dites « ultrasensibles » par rapport aux méthodes de 2^{ème} génération :**

. Mieux graduer les états de thyrotoxicose (hyperthyroïdie).

. Mieux connaître la récupération hypophysaire de la sécrétion de TSH après traitement d'une hyperthyroïdie.

. Mieux évaluer le niveau de freinage hypophysaire au cours de l'hormonothérapie freinatrice pour cancer.

➤ **Au laboratoire d'Endocrinologie (Hôpital St Roch) :**

➔ **Depuis Oct. 2009, nouveau dosage de 3ème génération : TSH-Ultra**

➔ **Etape préanalytique :**

. **Echantillon : sérum ou plasma (héparine, EDTA).**

. **Stabilité : TSH stable quelques heures à température ambiante, 7 jours à 4°C, et quelques années congelée -20°C.**

➔ **Performances techniques :**

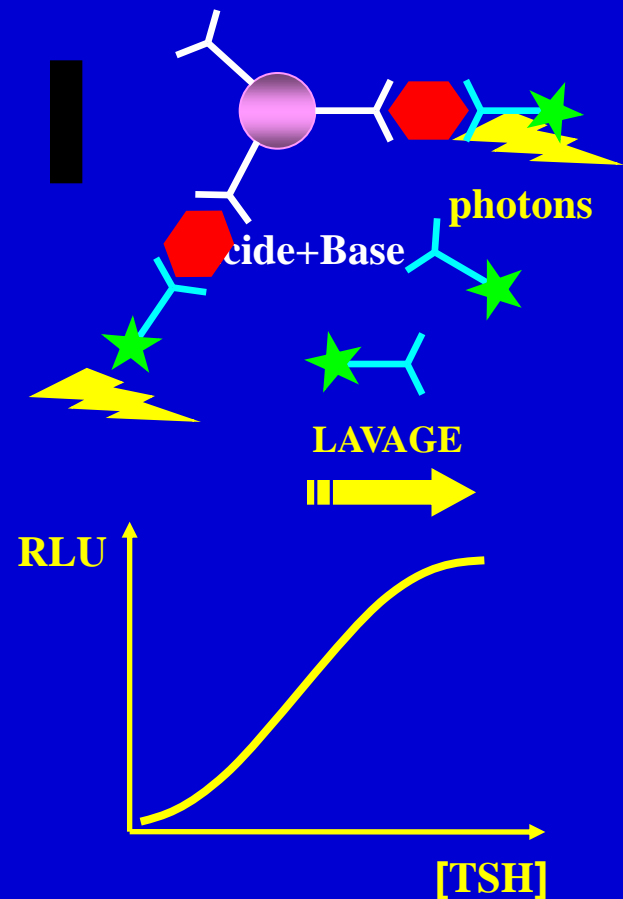
. **Sensibilité fonctionnelle : 0,008 mUI/L.**

. **Domaine de mesure : 0,008 – 150 mUI/L.**

→ Principe du dosage : immunodosage par chimiluminescence directe utilisant une méthode «sandwich» (Centaur XP)

Les étapes :

- 1- Incubation du sérum avec un excès d'Ac anti-TSH marqués à l'ester d'acridinium (★)
- 2- Ajout de PPM recouvertes d'Ac anti-TSH et formation de « sandwich »
- 3- PPM attirées par un aimant puis lavage pour éliminer les Ac marqués non liés
- 4- Acide et base ajoutés pour initier la réaction de chimiluminescence
- 5- Comptage des photons émis : lumière émise (RLU) proportionnelle à [TSH]

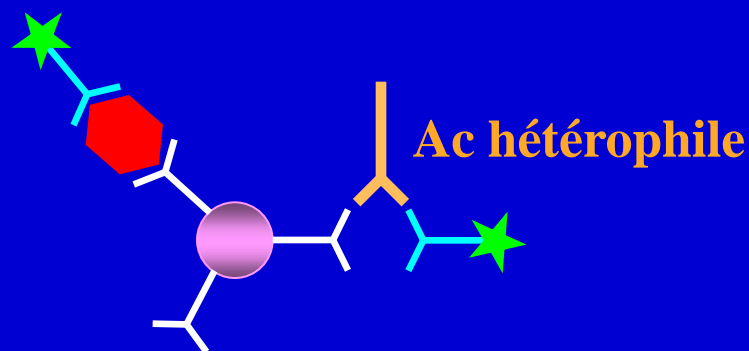


➤ Artéfacts analytiques

- Anticorps hétérophiles :

Anticorps humains dirigés contre les immunoglobulines animales utilisées dans les immunodosages.

HAMA (Human Anti-Mouse Antibodies) réagissent avec les anticorps monoclonaux de souris du dosage de la TSH → pont entre les deux anticorps du dosage à l'origine d'une élévation artéfactuelle de la TSH.



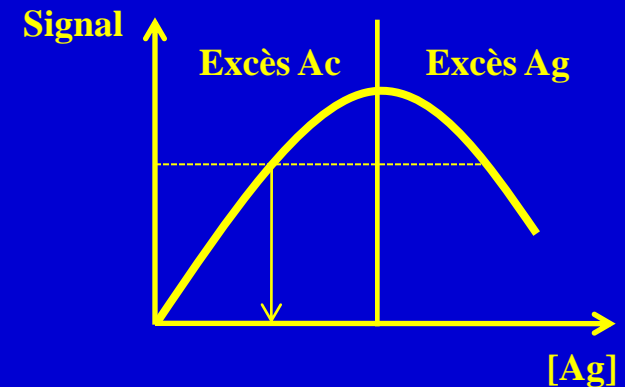
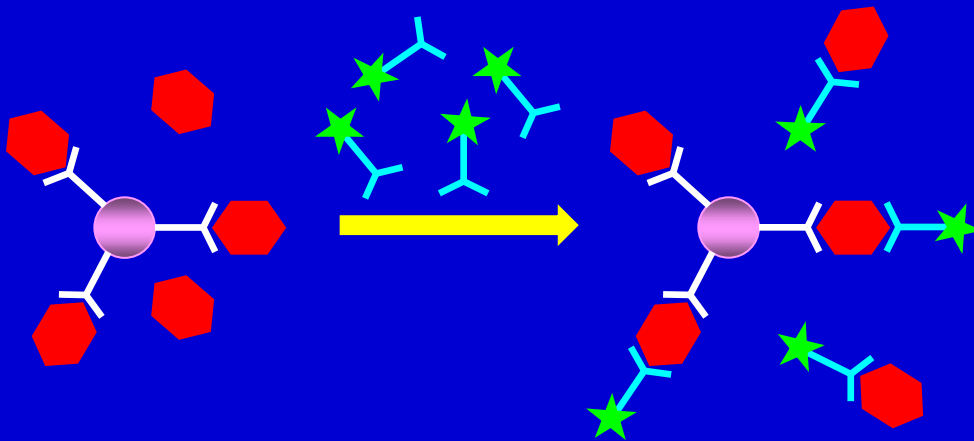
➔ Si suspicion présence d'Ac hétérophiles alors dosage de la TSH après traitement du sérum dans un tube HBT® (Heterophilic Blocking Tubes).

- Facteurs rhumatoïdes : idem Ac hétérophiles

- Effet crochet (« Hook effect ») :

→ Observé pour les immunodosages de type « sandwich »

→ Concentration faussement abaissée due à un excès de l'Ag à doser par suite de la saturation des Ac du dosage (courbe en cloche).



→ Parade : diluer l'échantillon

- Anticorps anti-TSH (rare)

HORMONES THYROÏDIENNES : T4, T3

✓ Caractéristiques

T4, T3 : . Petites molécules organiques iodés

- . Circulent > 99% liées à des protéines plasmatiques (TBG,...)**
- . Seules les formes libres sont actives**

T4 : . Produite en totalité par la glande thyroïde

→ excellent reflet de la production thyroïdienne.

- . Demi-vie plasmatique : 7 jours**

T3 : . Hormone biologiquement active

- . Produite à 80% par la transformation périphérique de la T4**
- . Demi-vie plasmatique : 24 h**

✓ Dosages

→ **Préférable de doser les hormones thyroïdiennes libres car toute variation de concentration des protéines de transport modifie dans le même sens les concentrations de T3 et T4 totales.**

↗ protéines sériques → ↗ hormones thyroïdiennes totales

Ex : augmentation de la TBG au cours de la grossesse, traitement par oestrogènes.

↘ protéines sériques → ↘ hormones thyroïdiennes totales

Ex : syndrome néphrotique, insuffisance hépatique sévère,...

➤ **Etape préanalytique**

. **Echantillon : sérum**

. **Stabilité : 8 jours à 4°C, plusieurs années à -20°C**

Attention : Le sérum de patients traités à l'héparine ne sera pas conservé plus de 24 h à 4°C.

➤ **Valeurs de référence – Variations physiologiques**

. **T4L : 9,0 – 23,0 pmol/L**

. **T3L : 3,0 – 7,0 pmol/L**

} **Valeurs de référence chez l'adulte au laboratoire d'Endocrinologie du CHU de Nice**

T4L : . Légèrement augmentée avant 1 an.

. **Légèrement abaissée au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse.**

T3L : . Elevée à la naissance et ↘ progressive jusqu'à l'âge de 20 ans.

. **Légèrement abaissée au 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse.**

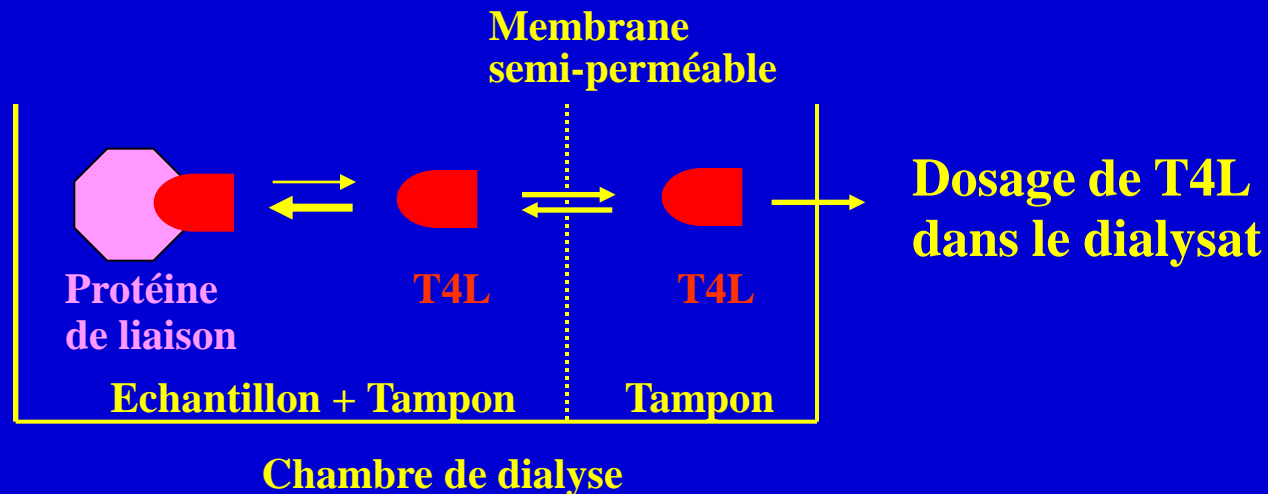
. **Diminution possible au-delà de 60 ans.**

➤ Méthodes de dosage des hormones libres

- **Délicates car très faible concentration de la fraction libre**
- **L'équilibre dynamique entre hormones et protéines de transport rend impossible un dosage direct → extraction indispensable**
- **Méthodes de référence et méthodes de routine**

□ Méthodes de références :

- **Extraction physico-chimique par dialyse ou ultrafiltration**
- **Dosage direct de la fraction libre par RIA dans le dialysat ou l'ultrafiltrat** (seul le dosage de la T4L par dialyse est commercialisée)



- Inconvénients :

- . **Mauvaise reproductibilité**
- . **Lourdeur technique difficilement applicable en routine**

□ **Méthodes de routines :**

- **Immunoextraction :**

➔ **extraire du sérum la fraction libre à l'aide d'un anticorps fixé sur phase solide**

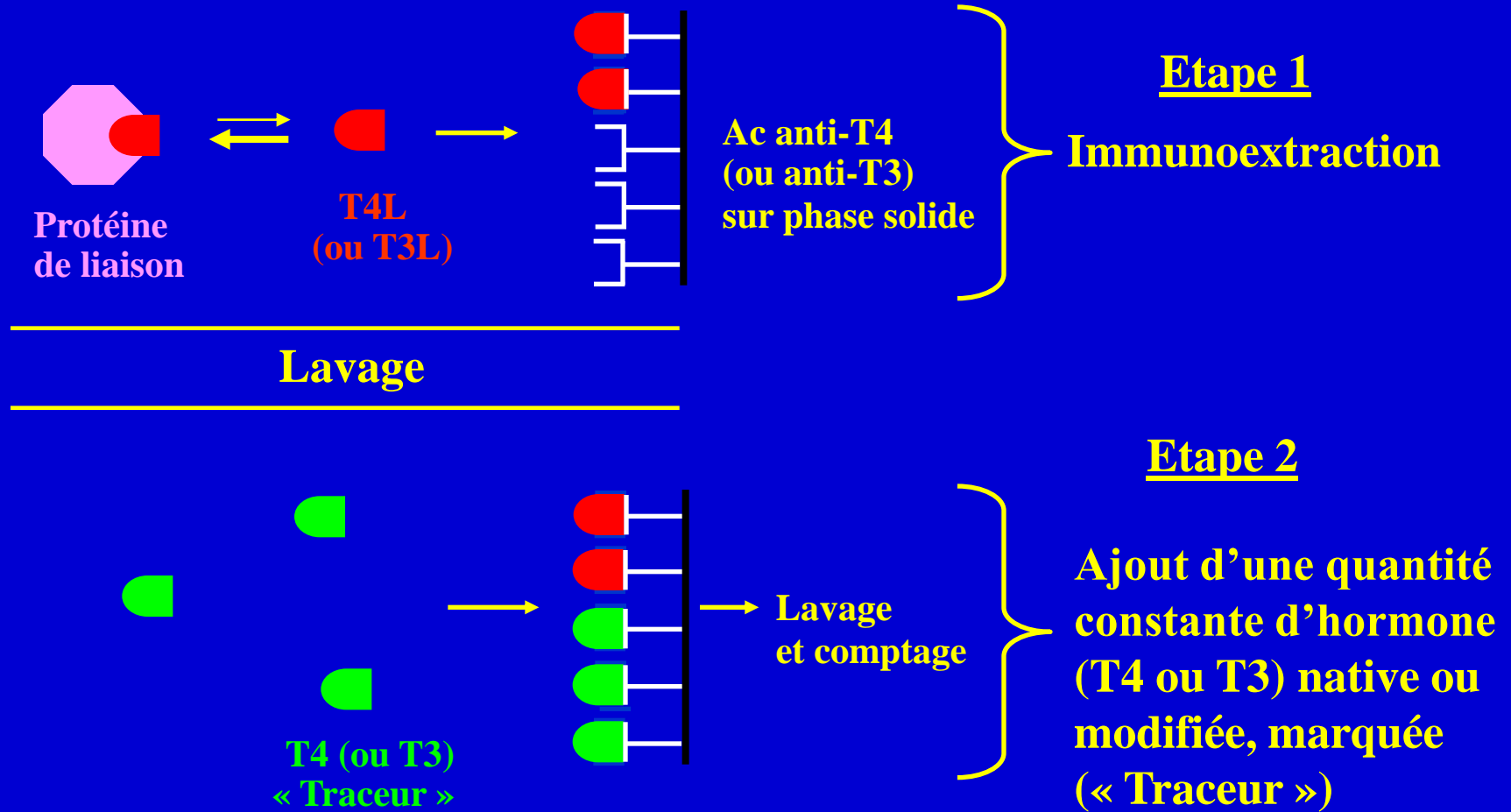
- **3 types de méthodes avec immunoextraction :**

☞ **Méthodes en deux étapes (ou séquentielles)**

☞ **Méthodes en une étape (ou méthodes avec « analogues »)**

☞ **Méthodes utilisant un anticorps marqué : S.P.A.L.T (Solid Phase Antigen Linked Technique)**

👉 Méthodes en deux étapes

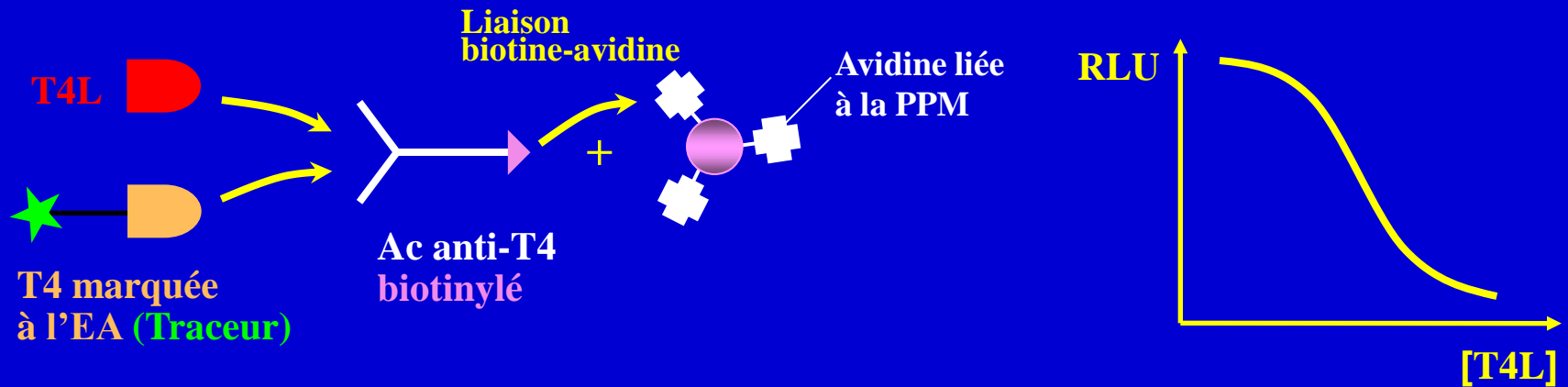


- Avantages :**
- Automatisable
 - Absence de contact entre le traceur et substances sériques susceptibles de le fixer (protéines vectrices, auto-Ac anti-hormone,...)

☞ Méthodes en une étape

- **Incubation simultanée de l'échantillon à doser, de l'Ac anti-T4 (ou anti-T3) fixé sur phase solide et du traceur.**
- **Traceur : hormone analogue (molécule modifiée) marquée, hormone conjuguée (ex : + enzyme) ou dérivée (ex : + biotine).**
- **Propriétés du traceur : . Immunoréactivité conservée vis-à-vis de l'Ac
. Affinité pour les protéines de liaison perdue**

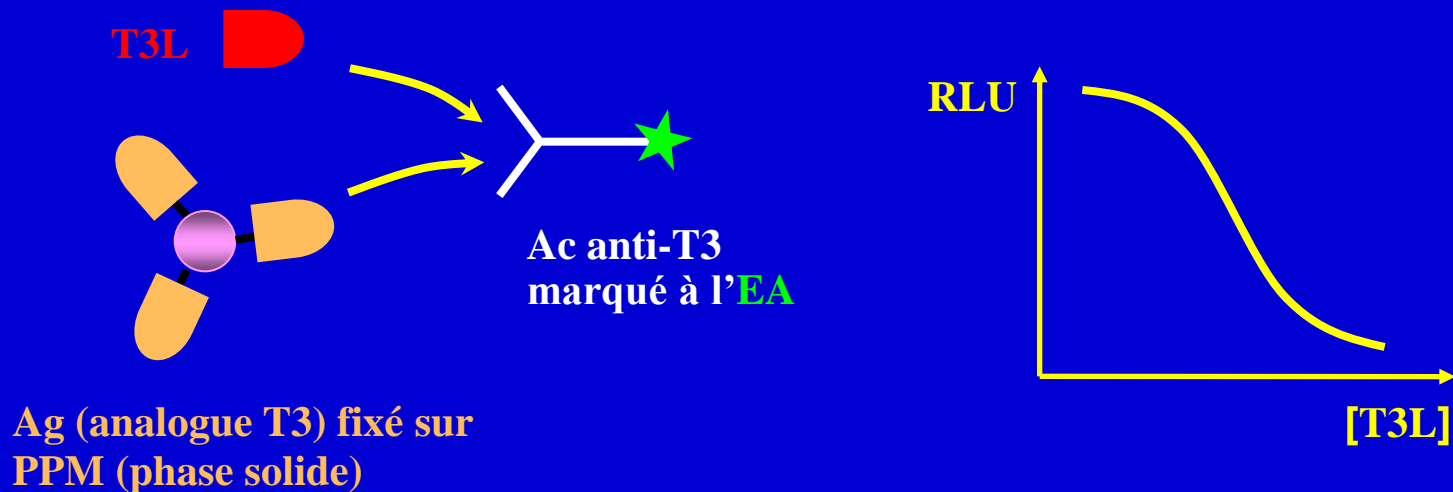
- Au laboratoire d'Hormonologie du CHU → Immunodosage de la T4L par compétition en une étape utilisant la chimiluminescence (Centaur XP).



Avantages : Plus rapide et facilement automatisable.

☞ Méthodes utilisant un anticorps marqué : S.P.A.L.T

- **Compétition** entre l'hormone à doser et l'Ag immobilisé sur phase solide vis-à-vis de l'Ac anti-T4 (ou anti-T3) marqué.
- **Propriété de l'Ag** : analogue de l'hormone pouvant se lier à l'Ac mais pas aux protéines vectrices.
- **Au laboratoire d'Endocrinologie du CHU** → Immunodosage de la T3L par technique S.P.A.L.T utilisant la chimiluminescence (Centaur XP).



- **Avantages** : bonnes qualités analytiques et automatisable

➤ Performances techniques (Centaur XP)

- Sensibilité fonctionnelle :

. T4L : 1,3 pmol/L

. T3L : 0,3 pmol/L

- Domaine de mesure :

. T4L : 1,3 – 155 pmol/L

. T3L : 0,3 – 30,8 pmol/L

➔ Avec les immunodosages de routine, si le résultat de T4L ou T3L obtenu est au-delà du dernier étalon de la gamme d'étalonnage, un résultat exact ne pourra pas être obtenu par dilution.

En effet l'équilibre initial entre hormone liée et hormone libre tend à se rétablir après dilution dans un tampon inerte.

✓ Pièges à éviter dans l'interprétation des résultats de T4L et T3L

➤ Artéfacts analytiques

. Auto-Ac anti-hormones thyroïdiennes :

Si reconnaissance du traceur marqué (méthodes en 1 étape) ou de l'analogue fixé sur phase solide (S.P.A.L.T), la quantité disponible pour la réaction de compétition est abaissée → [T4L] ou [T3L] faussement élevées. Méthodes en 2 étapes insensibles à ces interférences.

. Ac anti-phase solide (S.P.A.L.T+++) :

Ac dirigés contre l'un des constituants de la phase solide bloquant la liaison de l'Ag à l'Ac marqué, interférence possible avec Ac anti-avidine → [T4L] ou [T3L] faussement élevées.

- Ac hétérophiles et facteur rhumatoïde :

Fixation sur les Ac du dosage et inhibition de la liaison
Traceur-Ac → [T4L] ou [T3L] faussement élevées.

- Réactions croisées :

Interférence de l'acide tri-iodothyroacétique (Tiratricol) dans le dosage de la T3L avec une concentration faussement élevée.

- Anomalies des protéines de transport :

Dysalbuminémie familiale hyperthyroxinémique avec albumine mutée ayant une forte affinité pour la T4 → [T4L] faussement élevée (méthodes en une étape +++)

➤ Interférences médicamenteuses

- Inhibiteurs de liaison :

Molécules entrant en compétition avec les hormones thyroïdiennes pour la liaison aux protéines de transport → augmentation de [T4L] et [T3L].

Ex : . Acides gras libres (AGL) libérés lors d'un traitement à l'héparine (même de bas PM et à faible dose) par activation de la lipoprotéine lipase avec un effet *in vivo* et *in vitro*. Fixation des AGL sur les protéines de liaison et relargage de T3L et T4L.

→ prélèvement à réaliser au minimum 10 h après la dernière injection d'héparine et sérum conservé moins de 24 h à 4°C avant dosage (effet *in vitro*).

. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (diclofénac, fenclofénac), salicylates, furosémide, ...

→ En pratique, l'élévation des concentrations d'hormones libres est rapidement compensée par le rétrocontrôle hypophysaire.

- Inhibiteurs de conversion de T4 en T3 :

Médicaments inhibant la 5' désiodase de type 1 à l'origine du « syndrome de basse T3 »

Ex : Amiodarone, dexaméthasone et glucocorticoïdes à fortes doses, propranolol, thiouracile, agents de contraste iodés (acide iopanoïque et iopodate), ...

➔ Diminution de la [T3L] avec ou sans augmentation de [T4L]

- Inducteurs enzymatiques :

Médicaments augmentant la clairance métabolique de T4 et T3

Ex : Phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, ...

➔ Pas de modification des [T4L] et [T3L] si la capacité de la thyroïde à augmenter sa production hormonale est préservée

➤ **Les variations pathologiques non thyroïdiennes**

- **Maladies non thyroïdiennes sévères : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, cirrhose, diabète, cancers,...**

➔ **syndrome de basse T3 et/ou syndrome de basse T4**

Chez les malades de réanimation, l'association basse T3 + basse T4 est de mauvais pronostic.

- **Dénutrition, jeûne prolongé :**

➔ **syndrome de basse T3**

✓ Intérêt clinique du dosage des hormones thyroïdiennes

➤ Pour le diagnostic

- Permet de confirmer une dysthyroïdie suspectée devant des signes cliniques évocateurs et d'un résultat de TSH anormal :

. Suspicion d'hyperthyroïdie avec TSH basse :

➔ T4L élevée : permet de graduer l'hyperthyroïdie.

➔ T4L normale : dosage de la T3L à la recherche d'une hyperthyroïdie à T3.

. Suspicion d'hypothyroïdie avec TSH élevée :

➔ T4L basse : confirme l'hypothyroïdie (T3L sans intérêt)

➤ Pour la surveillance d'un traitement d'une dysthyroïdie.

IODE

→ Dosage urinaire

- Dans les conditions physiologiques, l'excrétion urinaire d'iode correspond à l'apport alimentaire.
- Dosage colorimétrique (Réaction de Sandell-kolthoff) sur μ plaques.
- Indications :
 - . Mettre en évidence une surcharge iodée.
 - . Evaluer l'apport alimentaire en iode d'une population (enquêtes épidémiologiques)
 - . Confirmer une carence iodée sévère.
 - . Contrôler de l'absence d'une surcharge iodée avant traitement par l'iode radioactif.
- Valeurs de référence : 300 - 1700 nmol/24h

ANTICORPS ANTI-THYROÏDIENS

➤ **Molécules dirigées contre certains constituants de la thyroïde :**

- . Thyroglobuline**
- . Thyroperoxydase**
- . Récepteur de la TSH**

➤ **Diagnostic des maladies auto-immunes thyroïdiennes :**

- . 30 % des maladies spécifiques d'organes.**
- . Large spectre de manifestations cliniques allant de l'hypo à l'hyperthyroïdie.**
- . Présence d'infiltrat lymphocytaire intra-thyroïdien.**
- . Existence d'une prédisposition génétique.**

ANTICORPS ANTI-THYROPEROXYDASE (ATPO)

- **Diagnostic de maladie thyroïdienne auto-immune : thyroïdite de Hashimoto (95%) et maladie de Basedow (70%).**
- **Immunodosage par méthodes immunométriques ou compétitives. Au labo d'immunologie du C.H.U, dosage par technique immunométrique sur automate UniCAP 250 (Phadia®).**

ANTICORPS ANTI-THYROGLOBULINE (ATG)

- **Validation du dosage de la thyroglobuline (ATG interfèrent avec le dosage de la TG).**
- **Diagnostic d'une maladie thyroïdienne auto-immune si ATPO nég.**
- **Au labo d'hormonologie du C.H.U, immunodosage par compétition sur automate (Centaur XP).**

ANTICORPS ANTI-RECEPTEURS DE LA TSH (Ac R-TSH, TRAK)

- . **2 types d'Ac : → stimulants, mimant l'action de la TSH (les + fréquents)**
→ bloquants, ayant une action antagoniste de la TSH

Les 2 types d'Ac peuvent coexister chez un même individu

- . **Spécifiques de la maladie de Basedow (hyperthyroïdie auto-immune due aux Ac stimulants). Sensibilité diagnostique > 98%.**

➤ Intérêt du dosage :

- **Diagnostic des formes frustres de la maladie de Basedow**
- **Elément pronostique de la réussite du traitement**
- **Surveillance au cours de la grossesse (passage transplacentaire)**

. **Au labo d'hormonologie du C.H.U, dosage manuel par compétition entre les Ac R-TSH (sérum) et de la TSH bovine marquée à l'I¹²⁵ vis-à-vis du récepteur de la TSH fixé sur phase solide (pas de distinction entre Ac stimulants et bloquants).**

PREVALENCE DES ANTICORPS ANTI-THYROÏDIENS

	ATPO	ATG	Ac R-TSH
Maladie de Hashimoto	95%	80%	10%
Maladie de Basedow	70%	20 à 50%	80%
Cancer thyroïdien différencié	20%	20%	–
Myxoedeme primitif	50%	75%	–
Thyroïdite inflammatoire	95%	80%	–
Thyroïdite du post-partum	50%	–	–
Maladies autoimmunes non thyroïdiennes	30%	30%	–
Euthyroïdiens	10%	10%	–

AUTRES MARQUEURS

THYROGLOBULINE

- **Glycoprotéine dimérique iodée synthétisée exclusivement par le tissu thyroïdien**
- **Dosage manuel immunoradiométrique (IRMA – I¹²⁵) au labo d'hormonologie**
- **Intérêt du dosage :**
 - . **Suivi des cancers différenciés de la thyroïde (après thyroïdectomie)**
 - . **Enquête étiologique d'une hypothyroïdie congénitale (ectopie ou athyréose)**
 - . **Diagnostic des hyperthyroïdies factices (TG effondrée)**
- **Précaution : dosage toujours associé à celui des Ac anti-TG**
- **Valeurs de référence : 5,0 – 50,0 ng/mL**

CALCITONINE

- Polypeptide de 32 acides aminés
- Hormone hypocalcémiante synthétisée par les cellules C parafolliculaires
- Dosage manuel immunoradiométrique de type « sandwich » (IRMA – I¹²⁵) au labo d'hormonologie.
- Intérêt du dosage : diagnostic et suivi de cancer médullaire de la thyroïde (CMT)
- Test de stimulation à la pentagastrine : intérêt en cas de forte suspicion d'un CMT lorsque la calcitonine est modérément augmentée. Réponse explosive > 100 pg/mL
- Valeurs de référence : ♂ < 12,0 pg/mL ; ♀ < 7,0 pg/mL

IMAGERIE MEDICALE

➤ **ECHOGRAPHIE**

➤ **SCINTIGRAPHIE**

ECHOGRAPHIE

➤ Principe :

Une sonde appliquée contre la peau face à la thyroïde émet des ultrasons qui sont renvoyés sous la forme d'échos (signature des obstacles rencontrés).

Un système informatique analyse ces échos et retransmet en direct une image sur un écran vidéo.

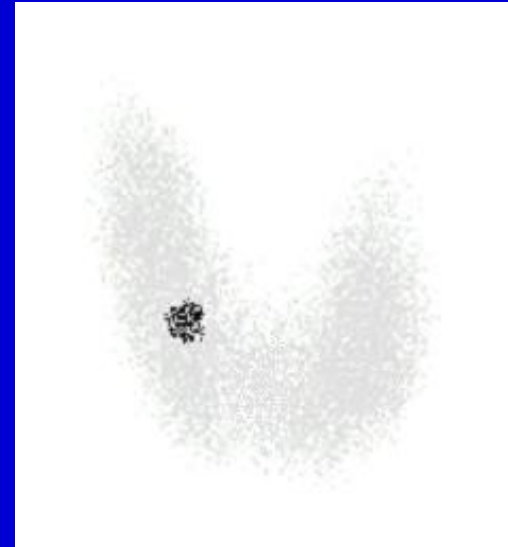
➤ Indications :

- . Renseigne sur la morphologie de la glande (goitre).**
- . Description d'un nodule palpé (taille, consistance) + recherche d'autres nodules et d'adénopathies associées.**
- . Guidage de la cytoponction nodulaire (si nodule difficilement palpable).**

SCINTIGRAPHIE

➤ Principe :

Imagerie fonctionnelle de la thyroïde après administration d'iode 123 (traceur radioactif). Les rayonnements émis seront détectés et analysés pour produire une image.



➤ Indications :

- . Examen fonctionnel d'un nodule > 1 cm (Hyper ou hypofixant).**
- . Précise la nature d'une dysgénésie thyroïdienne (athyréose, thyroïde ectopique ou hypoplasique).**
- . Dans le cancer thyroïdien après thyroïdectomie totale (reliquat, métastases)**

PATHOLOGIES THYROÏDIENNES

LES HYPERTHYROÏDIÉS

✓ DEFINITION :

- Ensemble des troubles liés à l'excès d'hormones thyroïdiennes au niveau des tissus cibles : syndrome de thyrotoxicose
- auxquels s'associent des troubles variés selon l'étiologie.

✓ PREVALENCE :

- Elevée mais variable selon les pays (0,2 à 1,9 % toutes causes confondues)
- Sexe ratio F/H : 7

✓ **CLINIQUE : SYNDROME DE THYROTOXICOSE**

➤ **Ensemble des manifestations cliniques dues à une surproduction d'hormones thyroïdiennes :**

- . Tachycardie permanente (signe constant)**
- . Troubles neuropsychiques : nervosité, tremblement, fatigue**
- . Thermophobie avec hypersudation, mains chaudes et moites**
- . Amaigrissement avec appétit conservé ou augmenté**
- . Faiblesse musculaire**
- . Accélération du transit intestinal**

✓ ETIOLOGIES

1- MALADIE DE BASEDOW

- Cause la plus fréquente des hyperthyroïdies ($\approx 80\%$).
- Touche surtout la femme jeune (sexe ratio : F/H=6).
- Maladie auto-immune survenant sur un terrain génétiquement prédisposé → anticorps stimulant le récepteur de la TSH.
- Association possible à d'autres maladies auto-immunes.
- Évolue spontanément par poussées suivies de rémissions.

➤ **Signes cliniques**

Signes de thyrotoxicose → tachycardie, tremblements, amaigrissement,...

+

Goitre

+

Orbitopathie



➤ **Diagnostic biologique**

➔ **TSH effondrée (<0,1 mU/L)**

➔ **T4L très élevée**

➔ **Anticorps anti-récepteurs de la TSH présents :**

. **Interêt diagnostic : Pathognomonique de la maladie de Basedow
mais concentration sans valeur pronostic**

. **Facteur prédictif de rechute si persistance en fin de traitement**

➔ **Anticorps anti-thyropéroxydases (ATPO) et/ou anti-thyroglobuline
(ATG) souvent élevés.**

➤ **Traitement**

➔ **Symptomatique : repos, sédatifs, β -bloquants pour combattre tachycardie, tremblement, sueurs,...**

➔ **Antithyroïdiens de synthèse (ATS) : Néomercazole®, Proracyl® (PTU)**

. **Inhibition de la synthèse des HT par blocage de la thyropéroxydase**

. **Le Proracyl® inhibe égale la conversion périphérique de la T4 en T3**

. **Traitement d'attaque pendant 4 à 6 semaines puis doses dégressives avec ou sans ajout de Lévothyrox® (L-thyroxine)**

. **Durée du traitement : 14 à 18 mois**

➔ **Chirurgie : Thyroïdectomie subtotale avec risque de lésion des parathyroïdes et du nerf récurrent**

➔ **Iode radioactif (I^{131}) : Destruction du parenchyme thyroïdien par irradiation locale .**

Contre indiqué chez la femme enceinte

2- NODULES HYPERSECRETANTS

- **Tuméfaction localisée de la thyroïde avec production autonome d'hormones thyroïdiennes**
- **Surtout les femmes à un âge plus avancé que la maladie de Basedow**
- **Syndrome de thyrotoxicose pur**
- **TSH effondrée, T4L et T3L↑**
- **2 types :**
 - **Adénome toxique : nodule unique hyperfixant (« chaud ») à la scintigraphie. Le reste de la glande est hypofixant (« froid ») (↓ TSH)**
 - **Goitre multinodulaire toxique : nodules multiples hyperfixants avec alternance de plages « chaudes » et « froides » à la scintigraphie.**
- **Traitement : Chirurgie ou Irathérapie (I^{131})**

3- HYPERTHYROÏDIES IATROGENES

➤ **Induites par l'Iode : produits de contrastes iodés, amiodarone +++**

2 mécanismes :

→ **Révélation d'une thyropathie sous-jacente avec toxification d'un ou plusieurs nodules.**

→ **Effet toxique sur une thyroïde saine avec lyse des thyrocytes et libération des HT (amiodarone).**

➤ **Thyrotoxicose factice : prise d'HT dans un but amaigrissant**

4- THYROÏDITE SUBAIGUË DE DE QUERVAIN

- **Affection d'origine virale survenant en l'absence de pathologie thyroïdienne sous-jacente**
- **Etat inflammatoire initial dans un contexte grippal, avec goitre douloureux**
- **S'accompagne d'une phase initiale d'hyperthyroïdie (par lyse des cellules) suivie d'une phase d'hypothyroïdie, puis récupération en 3 mois**
- **Traitement : anti-inflammatoires non stéroïdiens /corticoïdes**

5- THYROTOXICOSE GESTATIONNELLE TRANSITOIRE

- **2% des grossesses.**
- **Effet stimulant de l'hCG sur le récepteur de la TSH (homologie structurale).**
- **Se manifeste au premier trimestre de la grossesse puis régresse spontanément.**
- **A distinguer d'une maladie de Basedow (0,2 % des grossesses) car absence d'Ac antithyroïdiens.**

6- HYPERTHYROÏDIES AVEC TSH NORMALE OU ELEVEE

A- ADENOME HYPOPHYSAIRE THYREOTROPE

- **Prolifération lente et progressive des cellules antéhypophysaires à TSH.**
- **Moins de 1% des adénomes hypophysaires.**
- **Clinique : . Symptômes de thyrotoxicose d'installation progressive.
. Présence d'un goitre dans 90% des cas.**
- **Diagnostic :**
 - ➔ **Absence de réponse de la TSH au test de stimulation par la TRH.**
 - ➔ **Rapport molaire sous unité α / TSH > 1**
 - ➔ **Mise en évidence d'un adénome hypophysaire par IRM**

B- ETATS DE RESISTANCE AUX HORMONES THYROÏDIENNES

- **Affections héréditaires (autosomique dominant) liées à une anomalie du gène codant pour le récepteur TR β de la T3 (1/50000 naissances).**
- **2 formes de résistances avec T4L \uparrow , T3L \uparrow , TSH N ou \uparrow :**
 - ➔ **Forme hypophysaire : hyperthyroïdie avec goitre, tachycardie et nervosité.**
 - ➔ **Forme généralisée : le plus souvent euthyroidie avec goitre.**
- **Diagnostic :**
 - ➔ **Réponse de la TSH au test de stimulation par la TRH**
 - ➔ **Rapport molaire sous unité α / TSH < 1**
 - ➔ **IRM hypophysaire normal**
 - ➔ **Enquête familiale et moléculaire**

✓ SURVEILLANCE BIOLOGIQUE D'UNE HYPERTHYROÏDIE

□ Traitement par ATS :

➤ Instauration du traitement :

- . Dosage de la T4L(ou T3L si hyperthyroïdie à T3) à la 4ème semaine.
➔ Euthyroïdie affirmée par la normalisation de la T4L (ou T3L).
- . NFS tous les 10 jours pendant les 2 premiers mois car risque de neutropénie ou d'agranulocytose (consultation si syndrome infectieux : fièvre, angine, ...)

➤ Phase d'entretien :

- . Si traitement ATS seul, dosage T4L à répéter selon les données cliniques pour adapter la posologie des ATS.
 - . Si traitement ATS associé aux hormones thyroïdiennes, dosage de la TSH et de la T4L (ou T3L) tous les 3 à 4 mois.
- Dosage Ac R-TSH après traitement d'un Basedow (récidive si élevés)

□ Traitement chirurgical :

Après thyroïdectomie :

- . Surveillance postopératoire avec dosage de la TSH et T4L dès le premier mois puis tous les 3 mois pendant 1 an.**
- . Par la suite, surveillance annuelle par le dosage de la TSH.**

□ Traitement par iode radioactif :

- . Dosage de T4L (ou de T3L) toutes les 4 à 6 semaines pendant les 3 premiers mois de traitement. Puis dosage de la TSH et T4L dans les 3 à 6 mois qui suivent le traitement.**
- . Par la suite, surveillance annuelle recommandée par le dosage de la TSH pour dépister une éventuelle hypothyroïdie iatrogène (complication de ce traitement) ou une récurrence de l'hyperthyroïdie.**

LES HYPOTHYROÏDIES

✓ DEFINITION

➤ Déficit en hormones thyroïdiennes :

➔ par atteinte primitive de la glande thyroïde

➔ par atteinte hypothalamo-hypophysaire
= insuffisance thyroïdienne

✓ PREVALENCE

➤ 1 à 2 %

➤ Sexe ratio F/H : 10

✓ **SIGNES CLINIQUES**

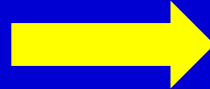
- . **Bradycardie**
- . **Frilosité**
- . **Perte de la sudation**
- . **Paresthésies**
- . **Prise de poids**
- . **Etat dépressif, diminution des aptitudes mentales, asthénie**
- . **Voie rauque**
- . **Constipation**
- . **Chez l'enfant arriération mentale**
- . **Peau pâle épaisse et sèche, particulièrement au niveau des mains et des paupières**

✓ BIOLOGIE

TSH élevée

+

T4L basse



Hypothyroïdie avérée

TSH élevée

+

T4L normale



Hypothyroïdie frustrée

TSH normale ou basse

+

T4L basse



Hypothyroïdie centrale

✓ ETIOLOGIES

1- ORIGINE AUTO-IMMUNE

A- THYROÏDITE DE HASHIMOTO

- La cause la plus fréquente de l'hypothyroïdie
- Le plus souvent découverte par la présence d'un goitre ferme
- Diagnostic : anticorps anti-TPO très élevés +++ (Ac anti-Tg)

B- THYROÏDITE ATROPHIQUE (« Myxœdème idiopathique »)

- Touche surtout la femme âgée
- Atrophie de la glande thyroïde, progression lente
- Présence d'anticorps anti-TPO (titre moins élevé que Hashimoto)

C- THYROÏDITE DU *POST PARTUM* (6% des accouchées)

- Présence d'un petit goitre
- Hypothyroïdie 3 à 6 mois après l'accouchement, définitive dans 20% des cas
- Présence d'anticorps anti-TPO

2- ORIGINE IATROGENE

A- Médicamenteuse :

- **Par surcharge iodée : Amiodarone +++**
- **Lithium**
- **Interféron α**
- **Antithyroïdiens de synthèse**

B- Chirurgie :

- **Thyroïdectomie totale pour cancer**
- **Thyroïdectomie subtotale pour maladie de Basedow**

C- Radiothérapie cervicale externe :

- **Destruction de la glande ou induction d'une thyropathie auto-immune après irradiation pour cancer ORL ou maladie de Hodgkin**


D- Radiothérapie métabolique par l'iode 131 :

- **Après traitement d'une hyperthyroïdie (Basedow ou adénome toxique) jusqu'à 10 ans ou plus après**

3- CARENCE IODEE

- **Problème majeur de santé public touchant principalement les pays pauvres (Afrique centrale, Asie du sud-est, Amérique du sud)**
- **Goitre endémique**
- **Déficiência mentale grave (crétinisme) chez les enfants nés de mères carencés en iode**

4- HYPOTHYROÏDIE CONGÉNITALE

- **1/4000 naissance**
- **Dépistage néonatal systématique au 3ème jour de la naissance.**
Dosage de la TSH sur sang total (test de Guthrie)
- **Si TSH > 20 mUI/l  Mise en place immédiate d'un traitement substitutif par la L-Thyroxine à vie.**
- **Si absence de traitement : retard de croissance statural, crétinisme.**
- **Causes :**
 - . **Dysgénésie thyroïdienne (ectopie, athyréose) (≈ 85%)**
 - . **Troubles de l'hormonosynthèse (≈ 15%)**
 - . **Origine centrale (hypophysaire ou hypothalamique) (rare)**

5- INSUFFISANCE THYREOTROPE

- **S'intègre généralement dans le cadre d'insuffisance ante-hypophysaire globale.**
- **TSH normale ou basse + T4L basse.**
- **Signes d'hypothyroïdie le plus souvent discrets.**

✓ **TRAITEMENT DE L'HYPOTHYROÏDIE**

➤ **Traitement substitutif par administration d'hormones thyroïdiennes de synthèse :**

- . T4 : Lévothyrox® (Cp), L-Thyroxine® (Inj, sol buvable)**
- . T3 : Cynomel® (Cp)**

HYPOTHYROÏDIE



**Avant
traitement**

**Après
traitement**

✓ SURVEILLANCE BIOLOGIQUE D'UNE HYPOTHYROÏDIE

- **Instauration d'un traitement hormonal : dosage de la TSH 6 à 8 semaines après avoir atteint la dose thérapeutique supposée efficace.**
 - **Ajustement des doses thérapeutiques : attendre au minimum 3 mois avant un nouveau dosage de la TSH.**
 - **Surveillance d'un traitement équilibré : dosage de la TSH tous les 6 à 12 mois.**
- ➔ Dosage de T4L (ou de T3L) si doute sur la compliance du patient ou pour l'adaptation d'un traitement d'une hypothyroïdie d'origine centrale.*

**STRATEGIE DECISIONNELLE
DEVANT UNE SUSPICION DE
DYSTHYROÏDIE**

TSH

abaissée

normale

élevée

T4L

T4L

élevée

abaissée

normale

abaissée

élevée

normale

Euthyroïdie biologique

Si doute sur
pathologie
hypophysaire

Hypothyroïdie
franche

Contrôle
Interférence ?
Si confirmé

Hypothyroïdie
« infraclinique »

- Résistance
aux HT
- Adénome
hypophysaire

Hyperthyroïdie
franche

T3L

T4L

normale

élevée

abaissée

normale

Hyperthyroïdie
« infraclinique »

Hyperthyroïdie
à T3

Hypothyroïdie
centrale

Euthyroïdie

CANCERS THYROÏDIENS

➤ **1 % des cancers**

✓ **CLASSIFICATION**

➤ **Cancers développés à partir des thyrocytes :**

. **Différenciés : cancer papillaire (70%) cancer vésiculaire (20%)**

➔ **Sujets d'âge moyen, bon pronostic**

. **Indifférenciés : cancer anaplasique (<10%)**

➔ **Sujets âgés > 50 ans, mauvais pronostic**

➤ **Cancers développés à partir des cellules C :**

➔ **cancers médullaires (5 à 10%)**

➤ **Cancers rares : sarcomes, lymphomes, métastases**

✓ ETIOLOGIES

- **Irradiation cervicale externe dans l'enfance : radiothérapie ou exposition accidentelle (Tchernobyl) (cancers papillaires +++).**
- **Environnement iodé : carence en iode (cancer vésiculaire), apport excessif en iode (cancer papillaire).**
- **Mutations diverses de gènes.**

✓ **DIAGNOSTIC**

- **Clinique : nodule thyroïdien isolé, irrégulier, dur**
- **Echographie : . caractéristiques du nodule (taille, consistance),
. recherche d'adénopathies cervicales**
- **Scintigraphie : nodule hypofixant mais non spécifique de malignité**
- **Cytoponction du nodule : diagnostic de certitude +++**
- **Biologie : → TSH généralement normale
→ Calcitonine augmentée dans les cancers médullaires**

✓ **TRAITEMENT**

- **Chirurgie : thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire**
- **Radiothérapie à l'iode 131 après la chirurgie (uniquement cancers thyroïdiens différenciés papillaires et vésiculaires)**
- **Hormonothérapie substitutive à vie : Lévothyrox (à dose élevée pour freiner la sécrétion de TSH dans les cancers TSH dépendants)**

✓ SURVEILLANCE

- **Dosage de la TG dans le suivi des cancers différenciés après traitement :**
 - ➔ **La TG doit être indétectable ! (< 0,2 ng/mL).**
(Couplé systématiquement au dosage des Ac anti-TG).
 - . **Si Ac anti-TG détectés, leur persistance dans les années qui suivent la thyroïdectomie n'est pas de très bon pronostic.**
- **Dosage de la calcitonine dans le suivi des cancers médullaires**

CONCLUSION

- **Les dosages des paramètres thyroïdiens dans l'exploration fonctionnelle de la thyroïde a connu des progrès considérables ces 20 dernières années avec l'introduction de méthodes de dosage immunologique de plus en plus sensibles, spécifiques et automatisables.**
- **L'interprétation optimale des bilans thyroïdiens passe par une bonne connaissance des indications et des limites des dosages.**
- **Une collaboration entre le clinicien et le biologiste est capitale. Elle garantit des dosages de haute qualité, avec un bon rapport coût-efficacité, utilisés suivant une séquence logique, pour évaluer les présentations anormales de maladies thyroïdiennes et examiner les résultats de dosages thyroïdiens discordants.**



MERCI DE VOTRE ATTENTION