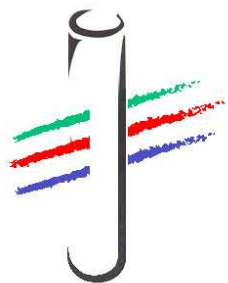


Bonnes pratiques et Pertinence de prescription du bilan thyroïdien

Anne-Sophie Gauchez
Pôle de Biologie, CHU Grenoble
Coordonnateur du Groupe de Biologie Spécialisée de la SFMN
ASGauchez@chu-grenoble.fr



23e Journées Nationales du CNBH - ODPC N°1576

REPONSES AU QUESTIONNAIRE N°1

31 janvier 2014

124 participants



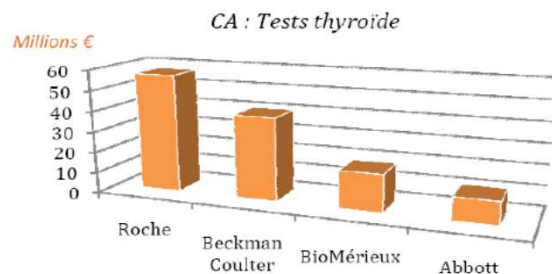
Déclaration d'intérêt

Année	Type de rémunération et/ou d'avantage financier et/ou de participation financière	Nom de l'organisme privé et/ou industriel et/ou commercial
2013	Invitation groupe de travail sur sensibilité fonctionnelle thyroglobuline (déplacement, logement, hôtel) Expertise quick-test HAMA : honoraire société savante	Cisbio Bioassays
2013-2014	Expert scientifique dans un groupe de travail sur «modalités prescription bilan thyroïdien» honoraires d'expertise	Roche Diagnostic
2012	Invitation congrès «ELAS Italia» Bologne : trajet	DiaSorin

Contenu de la formation

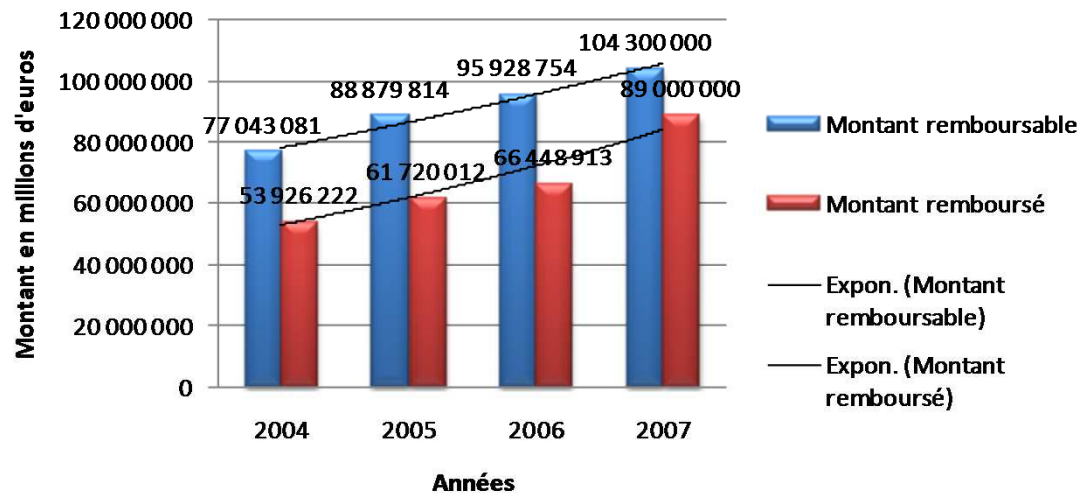
- Les hormones thyroïdiennes et leurs dosages (TSH, T3 et T4 libres, Anticorps antithyroïdiens)
- Indications de prescription des différents paramètres (contexte, fréquence)
- Recommandations HAS et Sociétés savantes pour l'exploration biologique de la fonction thyroïdienne (en première intention et pour le suivi d'une dysthyroïdie)
- Recommandations pré-analytiques
- Interférences analytiques et problèmes techniques
- Références bibliographiques

Acte	Nombre d'actes					Taux d'évolution 2007/2005
	2003	2004	2005	2006	2007	
TSH	4 412 000	5 188 000	5 885 000	6 463 000	7 031 000	17,5%
TSH + T4L	2 220 000	2 213 000	1 990 000	2 057 000	2 140 000	7,6%
TSH + T4L + T3L	812 000	778 000	589 000	657 000	737 000	25,2%



Source: CNAMTS/2008

Evolution du marché du dosage de la TSH en valeur en France durant la période 2004 - 2007



TSH = 8,64 €
 FT3 ou FT4 = 8,91€
 FT3+FT4 ou FT4+TSH ou FT3+TSH = 16,2 €
 TSH+FT4+FT3 = 20,25 €

AcTg = 18,9 €
 AcTPO = 18,9 €
 TRAK = 35,1 €

Tg = 17,55€
 CT = 24,3 €

- Pathologies thyroïdiennes: 100 millions de patients en Europe
- Diagnostiquées sur le dosage de la thyrotropine (TSH) circulante
- TSH: 1er marqueur protéique prescrit en analyses médicales mais pas de valeurs consensuelles sur son intervalle de normalité: aucun Système de Mesure Référencé pour le dosage de la TSH
- Discordances entre les dosages (39%)
- Depuis 10 ans Directives Européennes font pression sur Industriels du diagnostic pour:
 - Résoudre discordances
 - Harmoniser dosages
 - Exprimer valeurs rendues en unités de masse et non plus en unités internationales
- Aucune de ces difficultés résolues à ce jour

Case Report TSH Isoforms: About a Case of Hypothyroidism in a Down's Syndrome Young Adult

AS Gauchez, M Pizzo, D Alcaraz-Galvain, K Chikh, J Orgiazzi, G Brabant, C Ronin, A Charrie

TABLE 1: Control of initial thyroid parameters TSH, FT3, and FT4 by different assays and additional biological parameters.

	Patient's results	Reference values
TSH	1392 ¹	0.25–4 mIU/L
	1200 ²	0.27–4.2 mIU/L
	1540 ^{3*}	0.29–3.8 mIU/L
FT4	0.66 ⁴	8.2–18 pmol/L
	1.6 ⁵	11.5–23 pmol/L
	1.3 ^{5*}	13–22.6 pmol/L
FT3	1.14 ⁴	4.2–8.3 pmol/L
	1.7 ⁵	2.5–5.8 pmol/L
	1.9 ^{5*}	2.8–5.3 pmol/L
Anti-thyroid peroxidase antibodies (AbTPO) ⁶	4047	<60 kU/L
Thyroglobulin (Tg) ¹	< 0.7	<50 µg/L
Anti-thyroglobulin antibodies (AbTg) ⁶	198	<60 kU/L
Anti-TSH receptor antibodies (TSHR) ⁶	216	<1.0 U/L
Blocking anti-TSHR ⁷	81	<10%
Stimulating anti-TSHR ⁷	243	100%
Anti-T3 antibodies ⁷	4.9	<7.9%
Anti-T4 antibodies ⁷	3.7	<7%
Anti-TSH antibodies ⁷	13	<18%
Total cholesterol ⁸	9.3	4.5–6.0 mmol/L
Total Testosterone ¹	11.3	8.2–34.6 nmol/L
Alpha-subunits ³	2.8	<0.8 IU/L
Prolactin ³	1009	30–545 mIU/L
Luteinizing hormone (LH) ³	4.6	1.8–8.4 IU/L
Follicle-stimulating hormone (FSH) ³	18.3	2.2–10 IU/L
Radioelectrophoresis:		
(i) Thyroxin-Binding Protein	69.7	63.6–81.2%
(ii) Albumin	6.0	2.9–9.7%
(iii) Transthyretin	23.8	12.5–29.7%
(iv) Immunoglobulins	0.5	<2.0%

¹CisBio, ²Modular Roche Diagnostic, ³IRMA Beckman Coulter, ⁴RIA isophase Cis Bio, ⁵RIA Beckman Coulter, ⁶Brahms, ⁷in-house assay, Biological Center Lyon Sud, ⁸Olympus. *Pretreatment with “Heterophilic Blocking Tube” scintibodies.

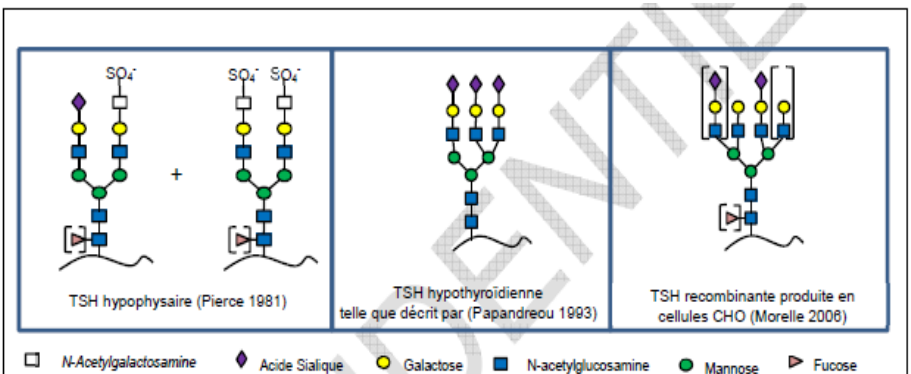
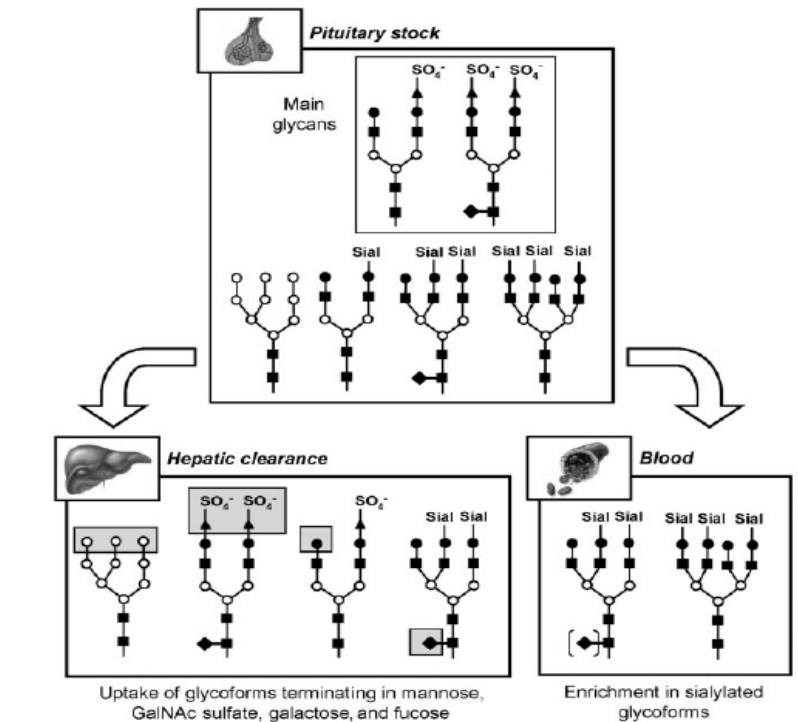
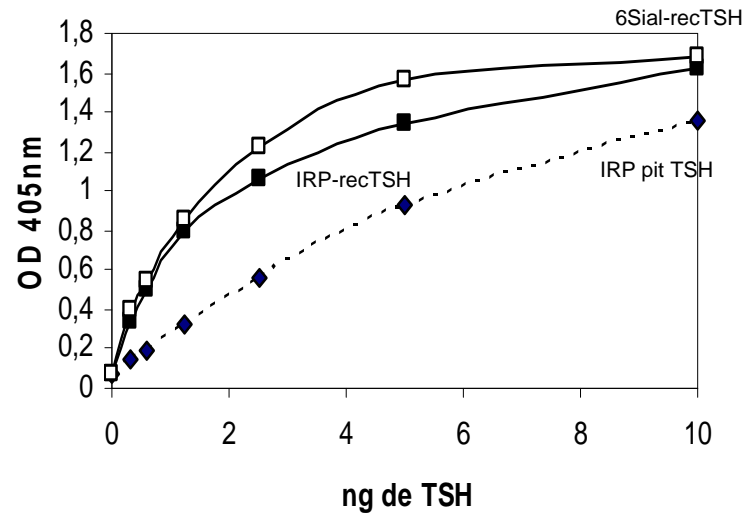


Figure 4 : Glycoformes majeures de TSH d'origines différentes. La TSH possède deux sites de N-glycosylation. L'acide sialique terminal est lié au glycane qui le précède en $\alpha 2,6$ ou en $\alpha 2,3$ pour la TSH hypophysaire et hypothyroïdienne et en $\alpha 2,3$ pour la TSH recombinante (Morelle 2006): les cellules CHO utilisées dans la majorité des cas pour produire la TSH recombinante ne sialylent pas en $\alpha 2,6$ car la transférase nécessaire n'est pas exprimée dans ces cellules (E. U. Lee 1989).

Structure de TSH : glycoprotéine, 3 sites de N-glycosylation avec des structures oligosaccharidiques différentes suivant la source de l'hormone: l'hormone hypophysaire contient surtout des N-glycannes majoritairement bi-antennés terminés par un signal Nacétyl-galactosamine sulfate, peu/pas d'acide sialique

La glycosylation est un facteur déterminant pour la durée de vie dans la circulation: les glycoprotéines porteuses du signal NacétylGal-sulfate sont éliminées plus rapidement que les formes sialylées (récepteurs hépatiques). Chez les patients hypothyroïdiens, TSH sérique hypersialylée augmentée et fucosylation diminuée.

Dosages de TSH: les calibrateurs hypophysaires sont trop éloignés structurellement et immunologiquement des échantillons sanguins à doser. Les anticorps ne reconnaissent pas la totalité des formes de la TSH. L'idée étant alors de sélectionner des formats plus spécifiques et les détecter plus précocement.



TSH hypothyroïdien: immunologiquement proche de la TSH recombinante.

Validation d'un nouveau test TSH pour le dépistage précoce de l'hypothyroïdie

« Etude TSH testing » ANR (2011-2013)

A Charrié, K Chikh, C Ronin, AS Gauchez

- **Objectif Principal :**

- Valider un nouveau test de diagnostic *in vitro* de l'hypothyroïdie
- Mesure de sensibilité, spécificité et détermination du seuil de positivité (seuil diagnostique d'hypothyroïdie) du nouveau test de dosage

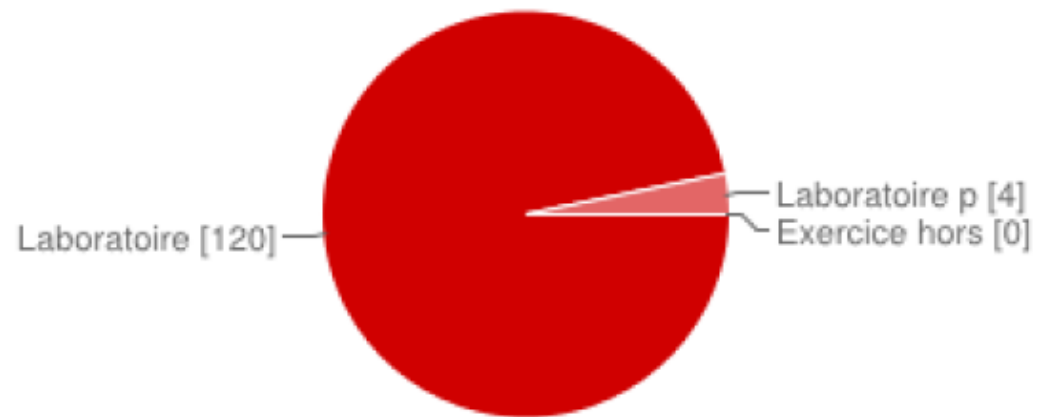
- **Objectif Secondaire :**

- Comparer les performances du test TSH existant (IRMA) et du nouveau test : étude de l'association entre les 2 mesures de TSH et étude de la concordance des deux tests

- **Perspectives futures:**

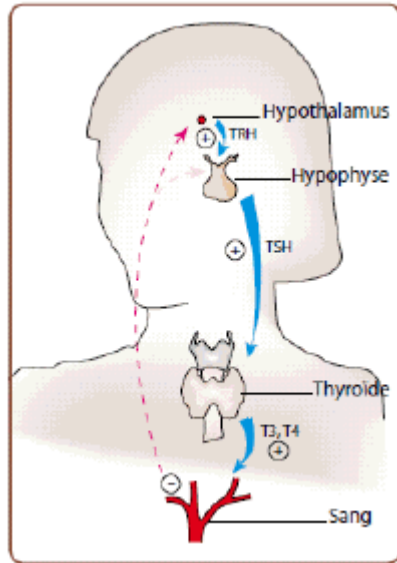
- Nouveau seuil d'indication thérapeutique
- Etude future sur divers CHU français / Centres de gériatrie axée sur le vieillissement cérébral avec insuffisance thyroïdienne

Votre contexte d'exercice



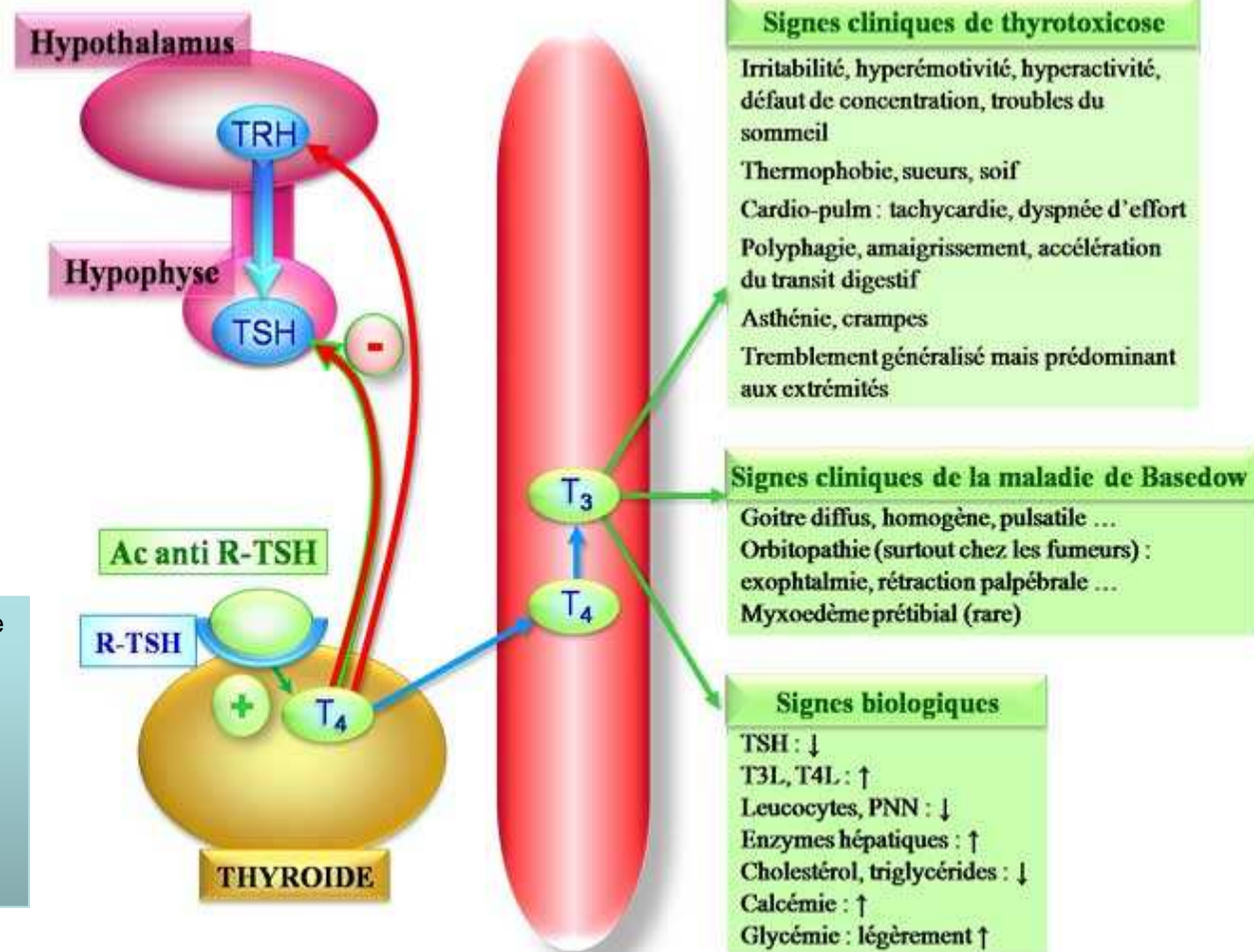
Laboratoire hospitalier	120	97 %
Laboratoire privé	4	3 %
Exercice hors laboratoire	0	0 %

Les hormones thyroïdiennes et leurs dosages (TSH, T3 et T4 libres, Anticorps antithyroïdiens)



Signes cliniques d'hypothyroïdie

Peau sèche, épaisse, rugueuse
 Bradycardie
 Prise de poids
 Constipation
 Lenteur des mots
 Voie rauque
 Diminution de l'audition
 Hypercholestérolémie...



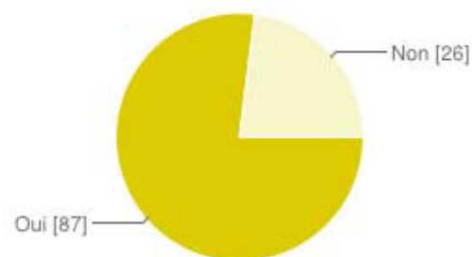
L'exploration biologique de la fonction thyroïdienne intervient en complément de l'examen clinique

- Confirmer situations
 - Euthyroïdie
 - Hyperthyroïdie
 - Hypothyroïdie

- Enquête étiologique
 - Auto-immune
 - Iatrogène
 - Génétique

- Surveillance de la dysfonction ou de la pathologie tumorale

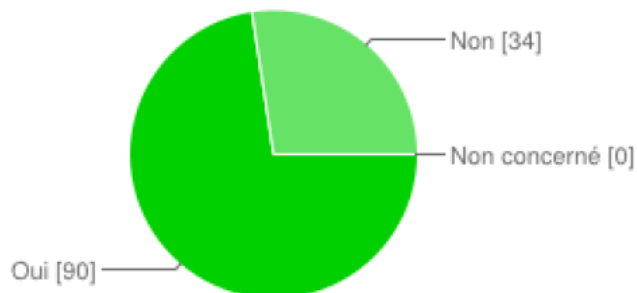
Avez-vous connaissance de recommandations ou de référentiel pour l'exploration biologique de la thyroïde ?



Oui **94** 76 %
Non **30** 24 %

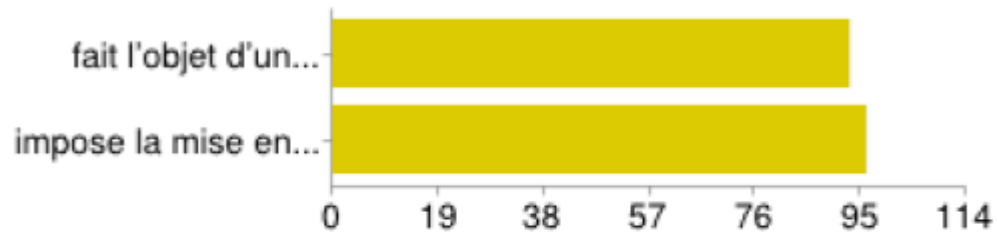
TSH réalisée 24/24 dans votre laboratoire ?

Dans votre laboratoire, le dosage de la TSH est-il réalisé 24h/24 ?



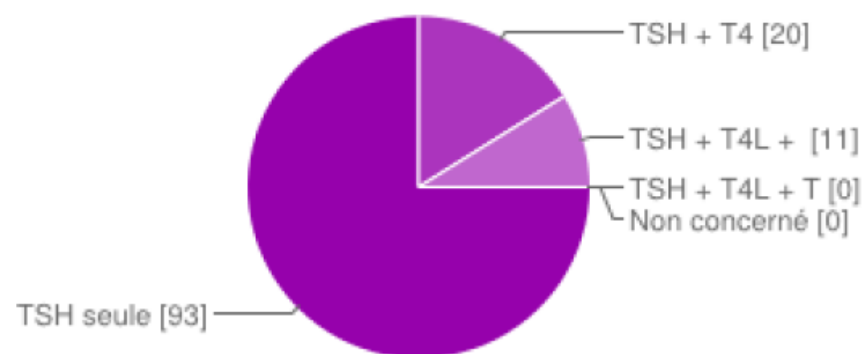
Oui **90** 73 %
Non **34** 27 %
Non concerné **0** 0 %

L'hypothyroïdie néonatale :



fait l'objet d'un dépistage systématique au laboratoire	93	75%
impose la mise en route très rapide de traitement substitutif	96	77%

Comment est prescrit en 1ere intention le bilan thyroïdien dans votre laboratoire ?



TSH seule	93	75 %
TSH + T4 L	20	16 %
TSH + T4L + T3L	11	9 %
TSH + T4L + T3L + Ac anti TPO + Ac anti TG	0	0 %
Non concerné	0	0 %

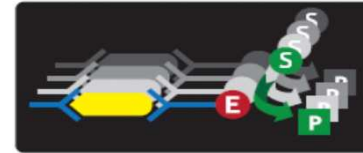
Indications du dosage de TSH = le paramètre de 1^{ère} intention

- Le seul dosage de TSH est suffisant:
 - Affirmer l'**euthyroïdie** en présence d'un goitre simple, d'un nodule isolé
 - **Adapter le traitement par LT4** des hypothyroïdies d'origine primitivement thyroïdienne
 - Les recommandations américaines proposent un dosage de TSH tous les 5 ans à partir de 35 ans et plus fréquemment chez les sujets à risque de dysfonction thyroïdienne
 - Dépister les dysfonctions thyroïdiennes
 - chez le nouveau-né (dépistage néo-natal de l'hypothyroïdie, buvard à J3)
 - lors de la prise de certaines médications (cordarone, lithium, interféron, antiangiogénique...) tous les 6 mois,
 - après irathérapie tous les ans,
 - chez les patients porteurs d'Ac anti-thyroïdiens

- TSH:
 - 2 sous-unités α et β , β = spécificité biologique
 - Isoformes
 - Glycosylation: modulation expression bioactivité hormonale
 - Sensibilité **fonctionnelle** $<$ ou $=$ 0.02 mUI/L
 - Standardisation 2nd IRP 80/558

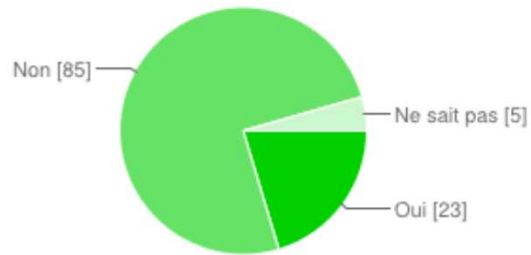
Choix du dosage de la TSH

- 2 épitopes chaîne α
- 6 épitopes chaîne β
- 4 épitopes conformationnels



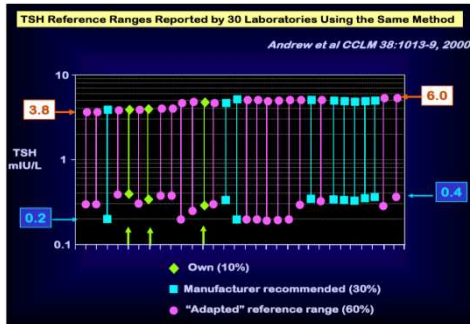
Ac capture	Ac révélation	Commentaires
$\alpha 2$	$\beta 6$	Holo TSH = TSH native Si grossesse \nearrow HCG \nearrow sous unité α mais pas d'excès d'Ac (si dosage en 2 étapes, lavage élimine l'excès, si 1 étape interférence en cas de grossesse)
$\beta 6$	conformationnel	Dosage en 1 ou 2 étapes: pas de problème
$\beta 6$	$\beta 1$	Dosage chaîne β : TSH NN

Les valeurs de références de la TSH sont identiques tout au long de la vie.



Oui	23	20 %
Non	85	75 %
Ne sait pas	5	4 %

Valeurs de référence de TSH, standardisation...



D'après C. Spencer (University of southern California – AACC Expert Access 07/08/2009 Contemporary issues in Thyroid Disease measurements

- Répartition des taux de TSH chez des sujets présumés indemnes de dysfonctionnement thyroïdien (d'après Spencer, «Clinical implications of the new TSH reference range », AACC, 2006).

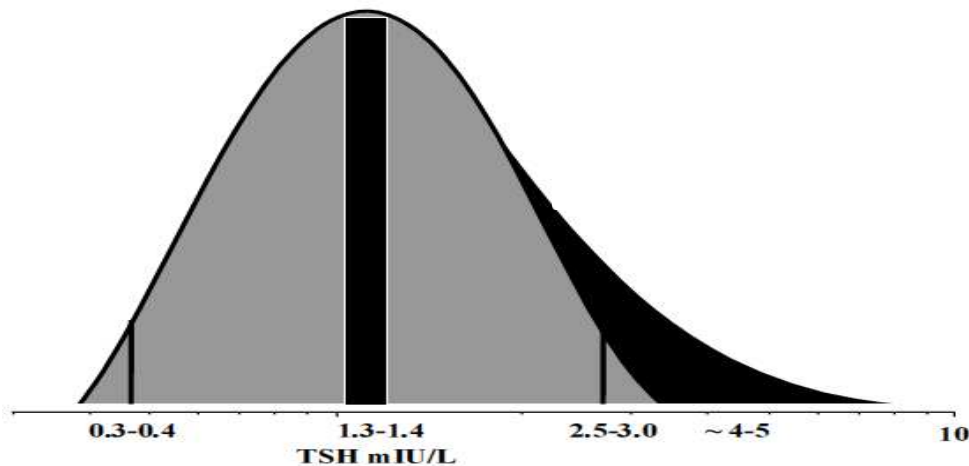


Tableau 1 Limites supérieures de l'intervalle de référence rapportées dans la littérature et prenant en compte les recommandations du National Academy of Clinical Biochemistry (NACB).

Nombres de sujets	Population	Méthode	Limite (2,5 ^e et 97,5 ^e percentiles) (mIU/L)	Référence
1488	Allemagne	IRMA (Byk-Sangtec)	2,12	[21]
453	Allemagne	Advia Centaur (Bayer)	2,92	[22]
713	Allemagne	LUMitest (Brahms)	3,35	[23]
712	France	Access (Beckman-Coulter)	3,60	[24]
511	Danemark	Architect 2000i (Abbott)	3,60	[25]
453	Allemagne	Elecsys (Roche)	3,77	[22]
1036	Danemark	AutoDELFA (Perkin-Elmer)	4,07	[26]
13 344	États-Unis	Access (Beckman-Coulter)	4,12	[27]
7270	Corée	Advia Centaur (Bayer)	4,29	[28]
742	Émirats arabes unis	Architect 2000i (Abbott)	4,32	[29]
5167	Pays-Bas	Architect 2000i (Abbott)	4,66	[30]
878	Japon	Elecsys (Roche)	5,14	[31]
150	Chine	COBAS (Roche)	5,28	[32]

Limites supérieures de l'intervalle de référence rapportées dans la littérature et prenant en compte les recommandations du NACB:

2.12 – 5.28 mUI/L

Variation minimale de T4L \longrightarrow grande variation de TSH

Fraction libre = **seule fraction physiologiquement active**

T4L: 0,03% de la T4 totale

T3L: 0,3% de la T3 totale TSH

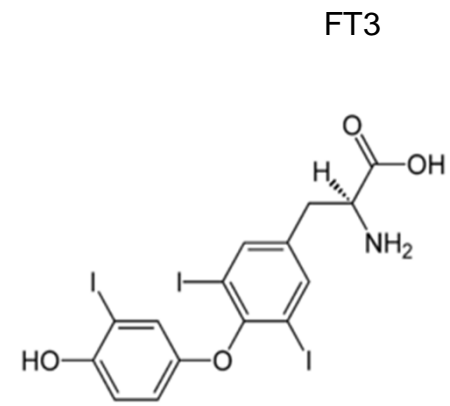
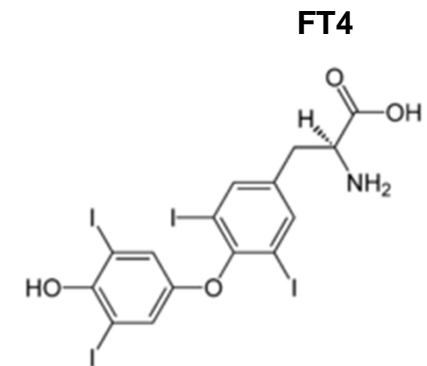
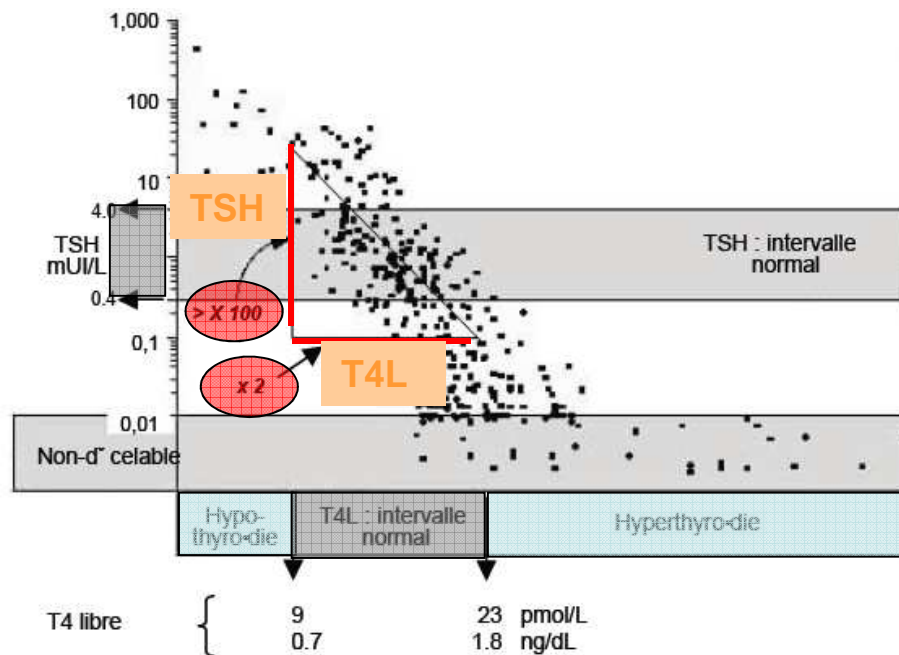


Figure 1 : Relation entre la TSH sérique et les concentrations de T4 libre chez des sujets présentant un état thyroïdien stable et une fonction hypothalamo-hypophysaire normale. Adapté de la référence (20).

Valeurs de référence du bilan thyroïdien TSH, FT4, FT3

- < 1 mois

Sg de cordon	FT4 (pmol/L)	FT3 (pmol/L)
36 – 40 SA	10 - 17	1,1 – 3,5

	TSH (mUI/L)	FT4 (pmol/L)	FT3 (pmol/L)
0 – 3 j	<12	13,5 – 35	5 – 10
2 j – 1 mois	<10	11 - 27	5 - 10

- 1 mois - 70 ans

- TSH = 0.4 - 4 mUI/L

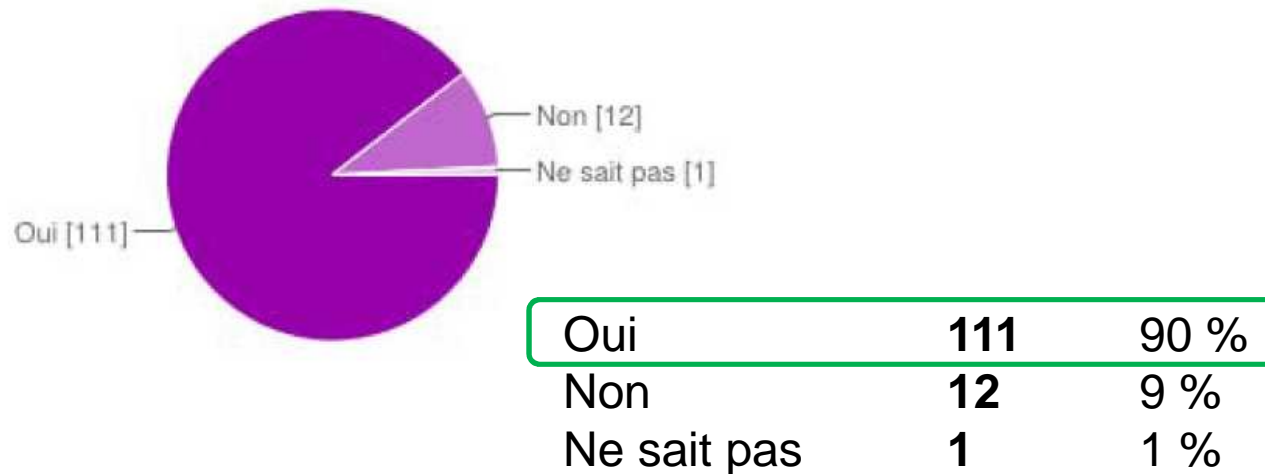
- Femme enceinte TSH = 0.4 – 2.5 mUI/L

- >70 ans

- TSH = 0.3 ou 0.4 - 7 ou 8 mUI/L

Le dosage de la TSH est-il suffisant en 1^{ère} intention pour le diagnostic d'une dysthyroïdie?

Le dosage de la TSH est suffisant en 1er intention pour le diagnostic d'une dysthyroïdie.



Recommandations HAS et Sociétés savantes pour l'exploration biologique de la fonction thyroïdienne (en première intention et pour le suivi d'une dysthyroïdie)

- **Références Médicales Opposables (RMO) 1998**
 - **Patient asymptomatique**
 - Sans antécédents pathologiques
 - Sans facteurs de risque particuliers
 - Sans signe d'appel clinique évocateur
 - Examen clinique normal
 - **Pas d'exploration thyroïde en 1^{ère} intention (TSH et/ou hormones thyroïdiennes)**
 - Hypothyroïdie suspectée cliniquement: pas de dosage de FT3
 - Patient sous traitement hormonal substitutif pour une hypothyroïdie
 - Si LT4 pas de dosage de FT3
 - Si tri-iodothyronine: pas de dosage de FT4
 - Surveillance hypothyroïdie traitée: équilibre du traitement et en absence de pathologie cardiovasculaire: pas plus de 2 dosages/an

Quelle pertinence accorder au taux circulant de TSH ?

S Donadio-Andréi, K. Chikh, C. Iss, E. Kuczewski, AS. Gauchez, C.Ronin, A Charrie

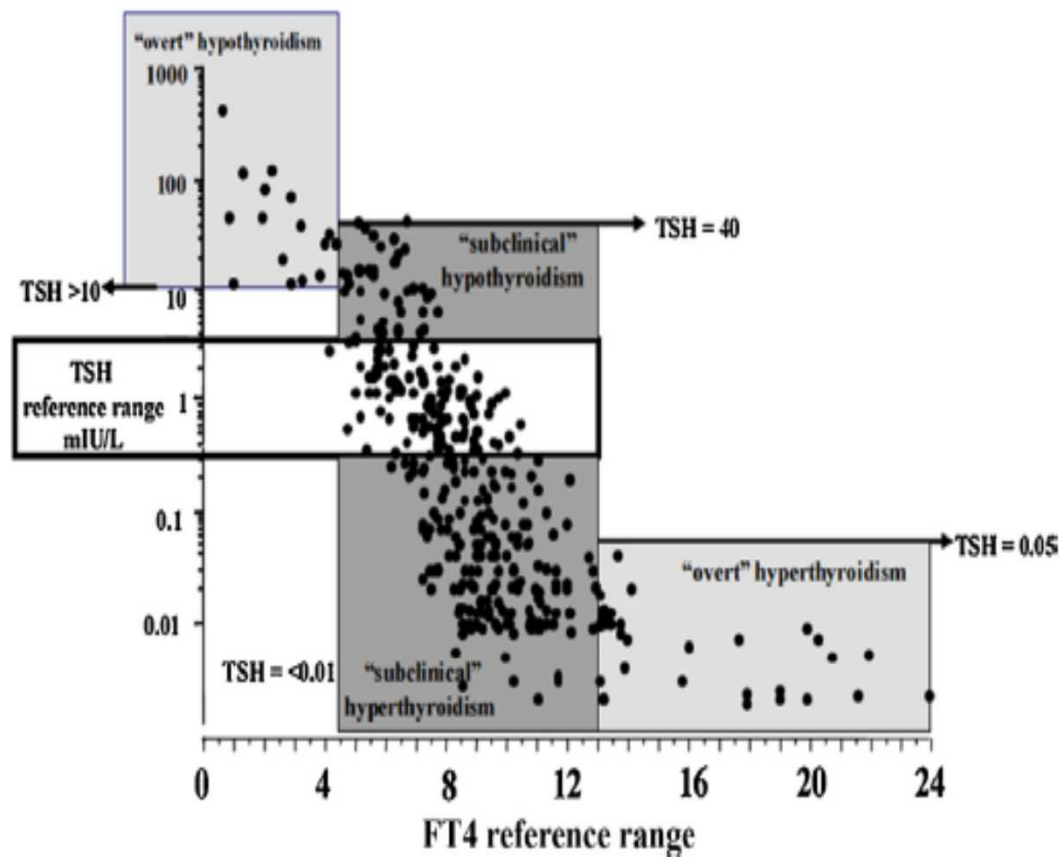
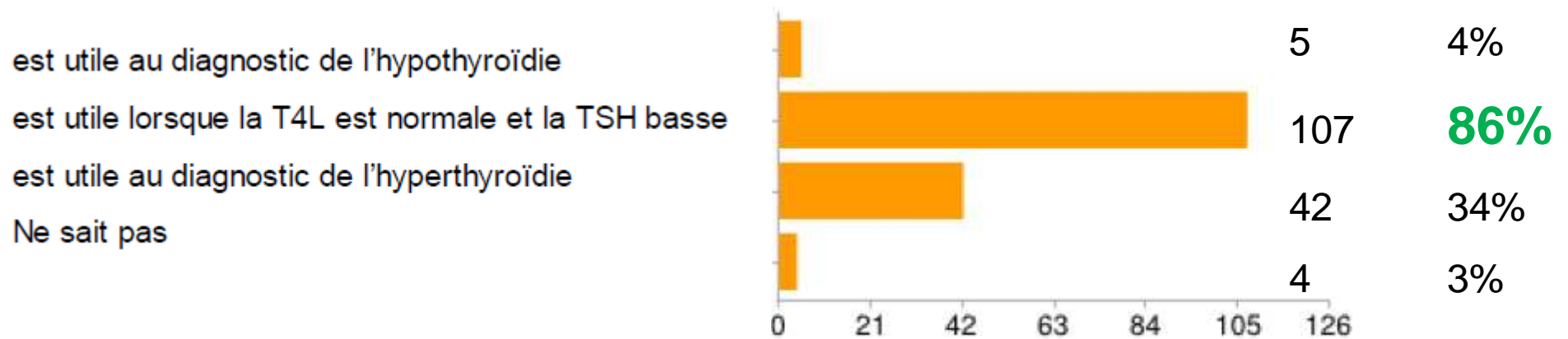
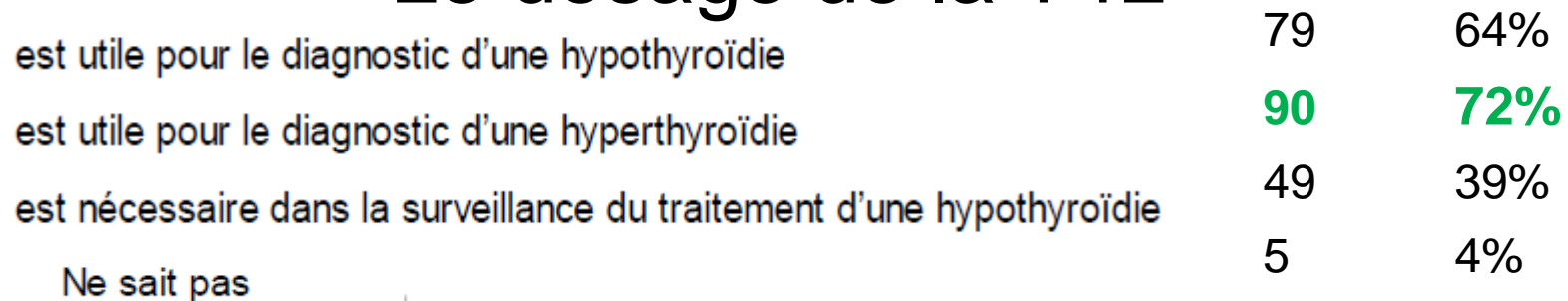


Figure 1 Profil d'évaluation des dysfonctionnements de la thyroïde d'après les dosages immunochimiques des hormones TSH et T4 libre.

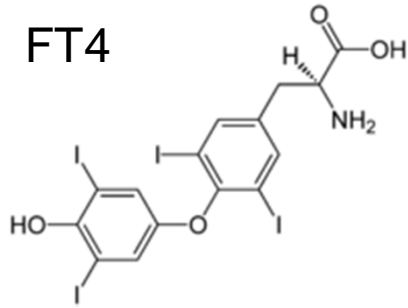
Le dosage de la T3L



Le dosage de la T4L

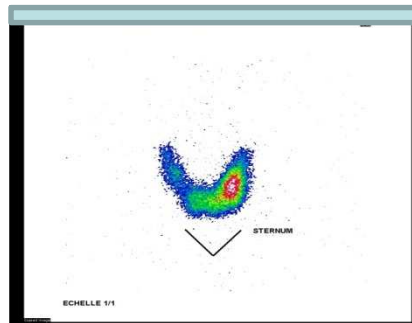
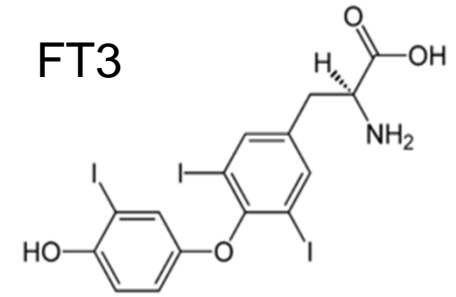


FT4

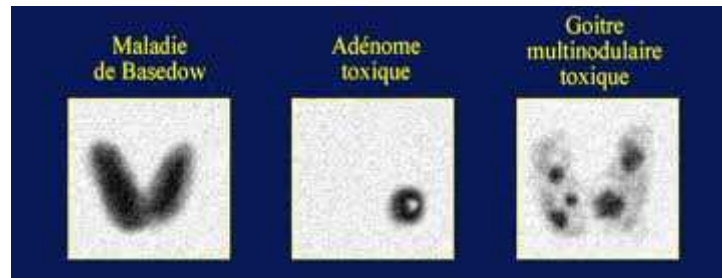


Dysthyroïdies

FT3



Nodule chaud



Recommandations HAS et Sociétés savantes pour l'exploration biologique de la fonction thyroïdienne (en première intention et pour le suivi d'une dysthyroïdie)

- **Recommandations ANAES 2000**

- **Diagnostic et surveillance hyperthyroïdie chez l'adulte**

- Principales causes d'hyperthyroïdie

- Maladie Basedow
 - Goitre multi nodulaire
 - Adénome toxique
 - Hyperthyroïdies iatrogènes (surcharge iodée, interféron...)

– Biologie

Examens	Diagnostic hyperthyroïdie	Diagnostic étiologique	Surveillance
1^{ère} intention	TSH		TSH + hormone libre anormale (FT3 ou FT4)
2^{ème} intention	FT4 Éventuellement FT3 si FT4 N et TSH basse	AcTPO (auto-immun) TRAK (Basedow) Tg (thyrotoxicose factice) VS, CRP (thyroïdite subaiguë de De Quervain)	TRAK (Basedow)

Recommandations HAS et Sociétés savantes pour l'exploration biologique de la fonction thyroïdienne (en première intention et pour le suivi d'une dysthyroïdie)

- **Recommandations HAS et SFE 2007**
 - **Hypothyroïdies frustes chez l'adulte**
 - Hypothyroïdie fruste = TSH élevée et FT4 N
 - TSH > 4 mUI/L confirmé par 2^{ème} dosage de TSH à 1 mois, sans anomalie de FT4
 - Répercussions cliniques
 - Cardiaques (facteur de risque cardio-vasculaire TSH > 10 mUI/L)
 - Neuropsychiques
 - Qualité de vie
 - Pas de répercussions osseuses
 - Neuromusculaires
 - Dépistage ciblé en cas de situations à risque:
 - Femme > 60ans avec ATCD thyroïdiens
 - ACAT +
 - ATCD chirurgie ou irradiation thyroïdienne ou cervicale
 - Médicaments (amiodarone, lithium, interféron...)
 - Cas particulier de la grossesse
 - Dépistage ciblé: TSH et FT4 (TSH chez la femme enceinte seuil à 2.5 mUI/L)
 - Signe clinique évocateur (goitre)
 - Contexte auto-immun (diabète type I)
 - Antécédents de dysthyroïdie

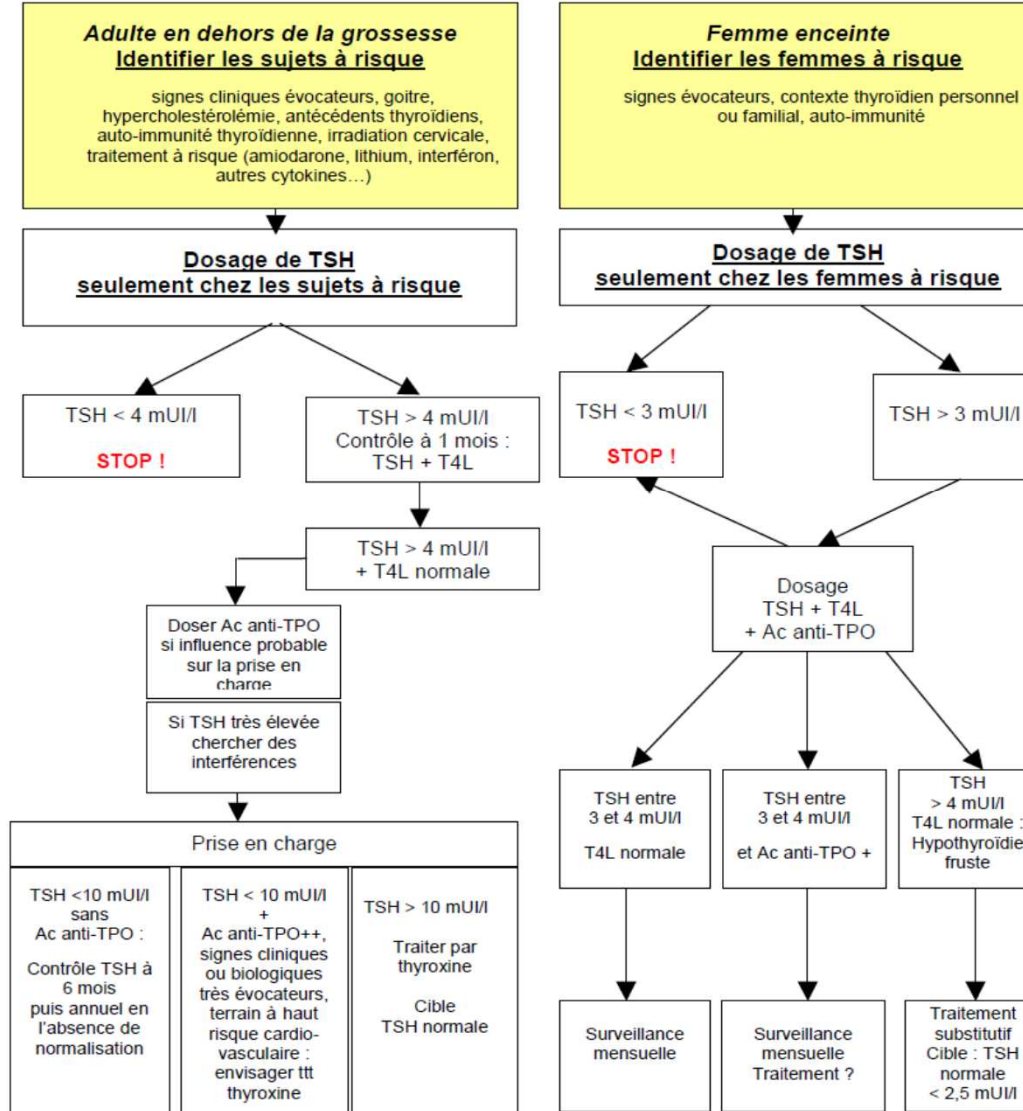
Stratégie de diagnostic et de prise en charge d'une suspicion d'hypothyroïdie fruste

Pas de dosage systématique de la TSH

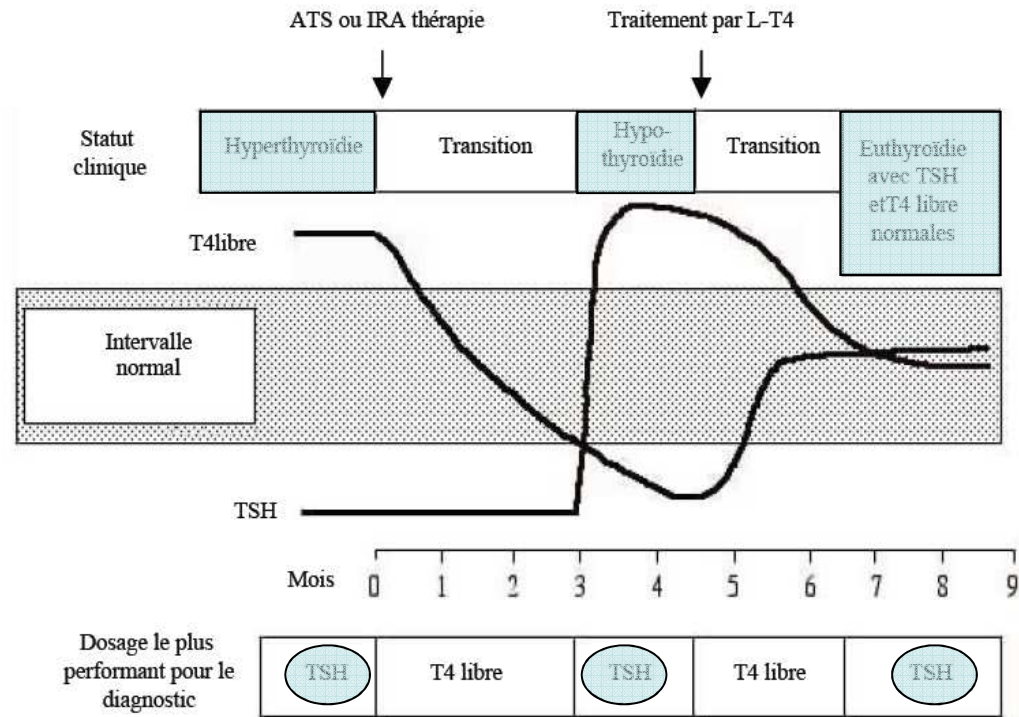
Prévalence:

- 1.9% homme
- 3.3% femme

- > 60ans
- ATCD thyroïdiens
- Amiodarone, lithium, IFN



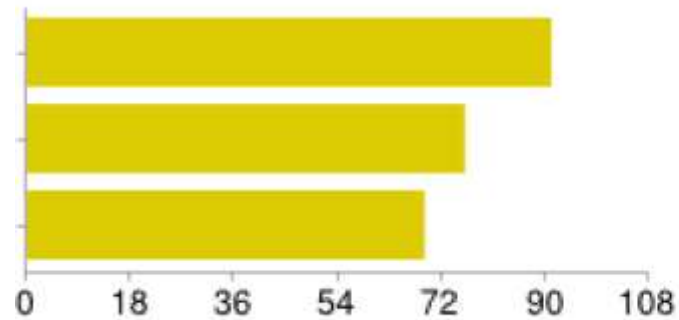
Influence du traitement du statut thyroïdien: traitement hypo/hyper-thyroïdie



Hyperthyroïdie
Recommandations HAS 200
Attendre 4 semaines pour T4L

Hypothyroïdie
Recommandations ANAES 1990
Attendre 8-12 semaines pour TSH

Les anticorps anti-peroxydases (Ac anti TPO)



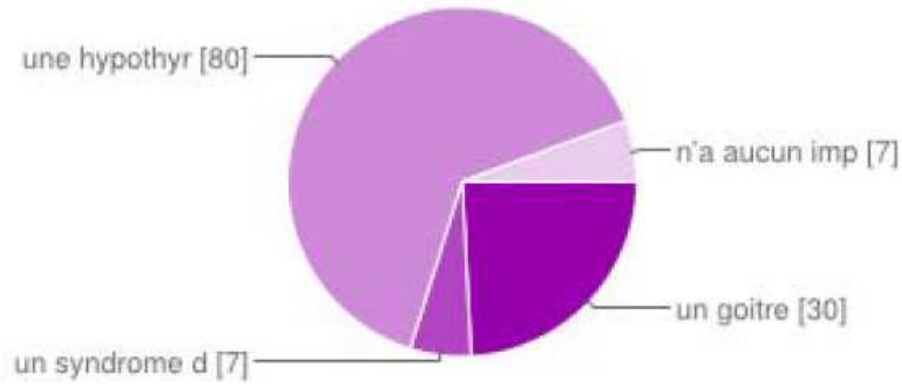
Ils contribuent au diagnostic des étiologies des hyperthyroïdies auto-immunes	91	73%
Ils sont fréquents dans la maladie de Basedow	76	61%
Leur dosage présente un problème de standardisation	69	56%

Intérêt clinique des dosages d'anticorps anti-thyroïdiens

- AcTPO
 - Place limitée dans la décision thérapeutique (étiologie maladie)
 - Prédicatifs de dysfonctions thyroïdiennes:
 - Grossesse
 - Certains médicaments (amiodarone, lithium, interleukines, anti-angiogéniques...)
- AcTG
 - **Validation des dosages de thyroglobuline**
 - Suivi des patients avec cancers différenciés thyroïdiens (AcTG+)
 - Recherche d'une auto-immunité thyroïdienne si AcTPO – et forte suspicion clinique et/ou échographique
- Ac anti-TSH (TRAK)
 - Diagnostic étiologique d'une hyperthyroïdie
 - Evaluation de la rémission avant arrêt du traitement médical des maladies de Basedow
 - Orbitopathie basedowienne
 - Grossesse et maladie de Basedow: prédiction de dysfonction néonatale

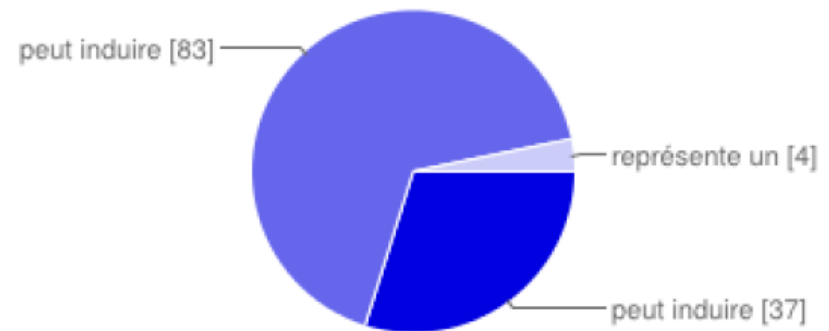
Substances interférentes			
	Diminution TSH	Augmentation TSH	
Action sur taux de TSH	Dopamine et agonistes, glucocorticoïdes...	Antagoniste dopamine, inhibiteurs de capture de la 5 HT	
	Diminution	Augmentation	
Modification sécrétion hormonale	Iode et composés iodés, amiodarone, IFN alpha et IL2, lithium...	Iode et composés iodés, amiodarone, IFN alpha et IL2, lithium...	
	Augmentation TBG	Diminution TBG	Inhibition liaison des HT
Modification de la liaison des HT aux Pr de transport	Œstrogènes, tamoxifène, raloxifène, clofibrate...	Androgènes, glucocorticoïdes...	Salicylates, phénytoïne, carbamazépine, furosémide, héparine...
	Blocage conversion T4 en T3		
Diminution activité 5' désiodase	Propylthiouracile, amiodarone, composés iodés lipophiles, dexaméthasone...		
	Anticonvulsivants		
Augmentation du métabolisme	Phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine...		
Modification absorption des HT	Hydroxydes d'Al, cholestyramine, inhibiteur pompe à protons...		
	Inhibiteurs tyrosines kinases Sunitinib	Inhibiteurs tyrosines kinases Imatinib	
Mécanisme d'action?	Thyroïdite destructrice?, altération vasculaire?, inhibition capture d'iode?	Modification absorption LT4?, modification clairance aux HT?	

Le lithium peut induire :



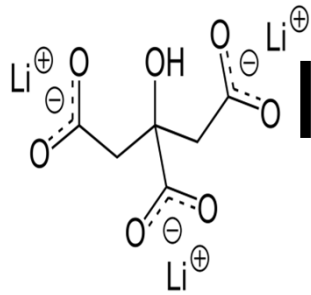
un goitre	27	24 %
un syndrome de basse T3L	7	6 %
une hypothyroïdie	72	64 %
n'a aucun impact sur le métabolisme thyroïdien	7	6 %

L'amiodarone :

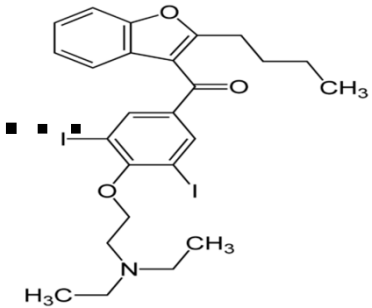


peut induire une hypothyroïdie
peut induire une hyperthyroïdie

représente une surcharge iodée sans conséquence clinique



Interférences, interactions... amiodarone, lithium



200 mg **Cordarone (Amiodarone)** apporte 75 mg d'iode soient 90 fois la dose moyenne ingérée en France:

- **blocage transitoire de l'organification**

de l'iodure suite à l'inhibition de l'activité thyroperoxydase (TPO)

- **diminution du captage de l'iodure** par la thyroïde
par effet direct sur le transporteur NIS (**effet Wolff-Chaïkoff**)

- **adaptation de la thyroïde à la surcharge iodée** avec retour en 48h à la normale de la concentration intra-thyroïdienne de l'iodure et levée de l'inhibition de l'organification (**échappement à l'effet Wolff-Chaïkoff**)

- l'iodure d'amiodarone, en concentration très élevée, est **toxique pour la cellule** thyroïdienne entraînant une nécrose des cellules thyroïdiennes et la libération des stocks intra-thyroïdiens d'hormones thyroïdiennes déjà formées

Le lithium:

- effets puissants sur la glande thyroïde

- **concentration dans le tissu thyroïdien environ trois fois plus que dans le plasma**

- affecter plusieurs étapes de la fonction thyroïdienne:

 - ° diminution de la sécrétion des hormones thyroïdiennes,

 - ° diminution de la synthèse des hormones thyroïdiennes, par blocage du **couplage des**

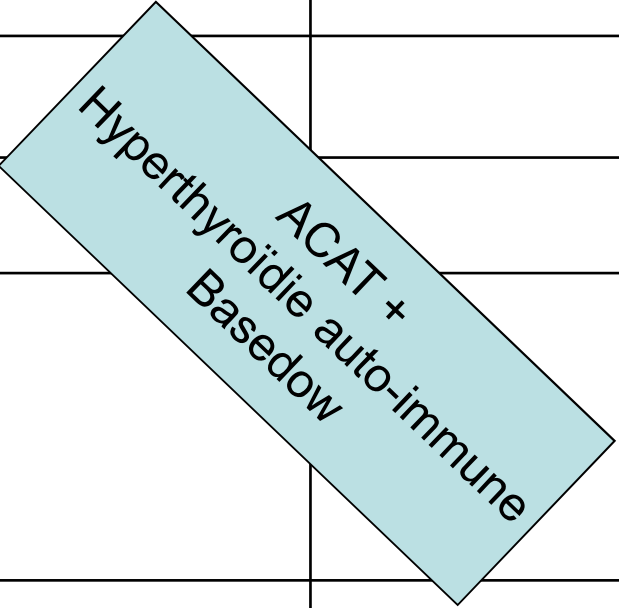
iodotyrosines.

Le lithium entraîne l'apparition de goitre (7 à 50 %), d'hypothyroïdie (8 à 19 %), de maladies auto-immunes et, paradoxalement, de thyrotoxicose. C'est la raison pour laquelle, chez tous les patients traités par le lithium, la fonction thyroïdienne doit être régulièrement contrôlée.

Evaluation de quelques profils

TSH < 0.1 mUI/L	
0.1 < TSH < 0.4	
0.4 < TSH < 4	euthyroïdie
4 < TSH < 10	
TSH > 10	

TSH < 0.1	FT4	FT3	Commentaire	TRAK	AcTPO
	↗	↗	HT patente Médicaments?		
	↗	N	HT patente	<div style="border: 1px solid black; padding: 10px; transform: rotate(-30deg); display: inline-block;"> ACAT + Hyperthyroïdie auto-immune Basedow </div>	
	↗	↘	HT bilan discordant (médicaments?)		
N	N	↗	HT à T3		
		N	HT fruste		
		↘	Maladie systémique non thyroïdienne, sujet âgé, dénutri, ttt DA, corticoïdes?....		
	↘	↗	HT patente interférence?		
	↘	N	HT patente interférence?		
	↘	↘	Maladie systémique non thyroïdienne ou pathologie hypophysaire		

0.1 < TSH < 0.4	FT4	FT3	Commentaire	TRAK	AcTPO
	↗	↗	HT patente		
	↗	N	HT sujet dénutri (prise de médicaments?)		
	↗	↘	HT à la cordarone		
	N	↗	HT débutante ou récidivante		
		N	HT fruste		
		↘	HT fruste du sujet dénutri		
	↘	↗	Profil particulier Interférence?		
	↘	N	Profil particulier Interférence?		
	↘	↘	Maladie systémique non thyroïdienne ou pathologie hypophysaire		

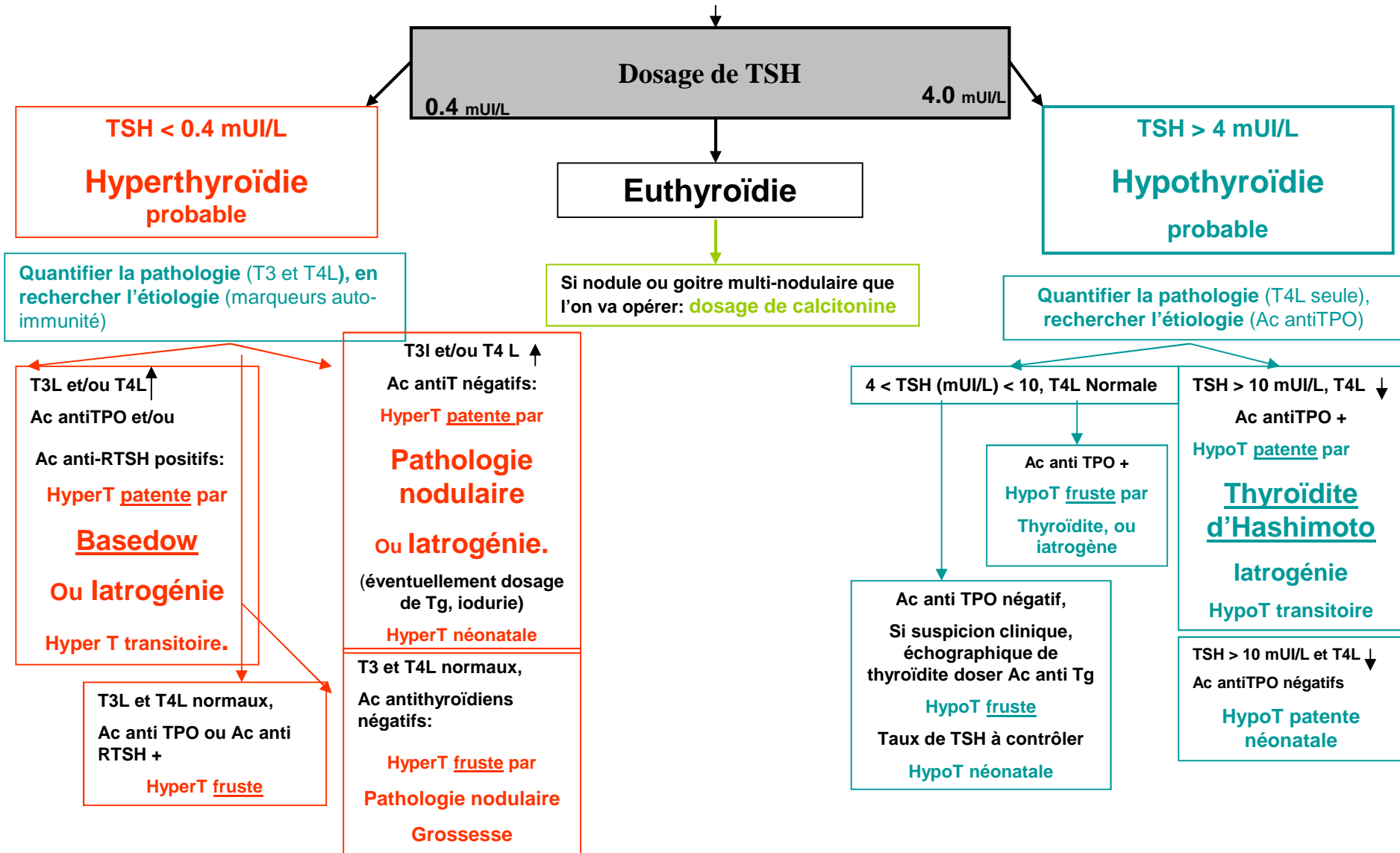
- $0.4 < \text{TSH} < 4$ euthyroïdie

4 < TSH < 10	FT4	AcTPO	Commentaire
	↗	+ / -	Rare ou incohérent Pb de compliance au ttt LT4 Artéfact de dosage de TSH Résistance aux Hormones thyroïdiennes?
	N	+	Hypothyroïdie fruste Ou iatrogène Thyroïdite de Hashimoto
	↘		Hypothyroïdie patente

TSH > 10	FT4	AcTPO	Commentaire
	↗	+ / -	Rare ou incohérent Pb de compliance au ttt LT4 Artéfact de dosage de TSH Résistance aux Hormones thyroïdiennes?
	N	+	Thyroïdite de Hashimoto
	↘		Hypothyroïdie patente Origine iatrogène?

Affirmer une euthyroïdie en cas de goitre simple, nodule isolé, traitement par de la LT4, tous les 5 ans à partir 35 ans...

Dépister une éventuelle dysfonction thyroïdienne chez un nouveau-né, des patients prenant certaines médicaments, chez des sujets avec Ac antiTPO +, après irathérapie....



Diagnostic de dysfonctions thyroïdiennes chez les sujets âgés (>70 ans)

Palpitations (36-63%), **perte de poids** (35-83%), **Fatigue** (27-56%),
Nervosité (20-38%), **appétit** (36%)

Fatigue (68%), **faiblesse** (53%), **ralentissement mental** (45%),
frilosité, peau sèche(35%), constipation(33%), dépression (28%),
anorexie (27%), prise de poids, bradycardie(12%), perte de cheveux

Dosage de TSH :
Augmentation progressive des taux de TSH avec l'âge: Pouvant atteindre respectivement **5.94 mUI/L(1)** et même **7.5 mUI/L à 90ans** (2, 3)
Aplatissement de la distribution gaussienne: diminution du seuil inférieur à **0.3 mUI/L**

TSH < 0.1 mUI/L
Hyperthyroïdie probable

0.1 < TSH (mUI/L) < 0.3
HyperT fruste

TSH > 6- 7.5 mUI/L
Ac anti-TPO neg
HypoT post-
thyroïdectomie, post
irathérapie, post
radiothérapie externe,
T de De Quervain

TSH > 6 - 7.5 mUI/L, T4L ↓
Ac antiTPO +
HypoT patente primaire:
(TLC atrophiante, T d'Hashimoto,
TAI asymptomatique)
Médications
(surcharge en iode, lithium,
amiodarone, cytokines, Sunitinib)

↑T4L +/-
T3L N ou ↑

T4L N, T3L N ou ↓

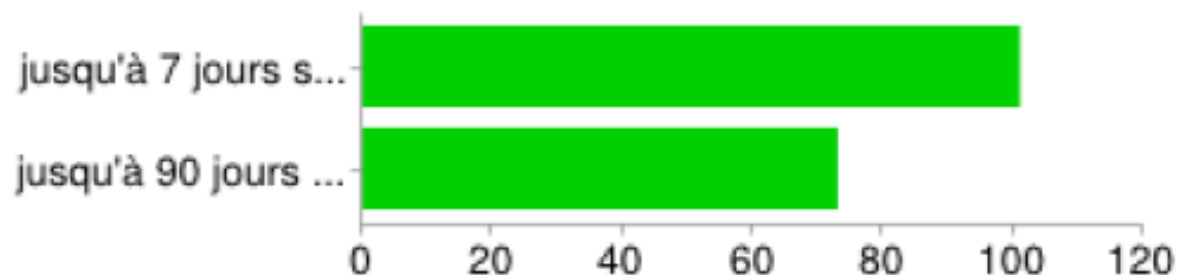
Euthyroïdie

Ac antiRTSH +
Et/ou Ac antiTPO
M. de Basedow
HR sous Cordarone

Pas Ac antithyroïdiens
Goitre multinodulaire toxique
Nodule toxique
Médications
(Corticoïdes, Dopamine,
Amiodarone, héparine,
Diphénylhydantoïne)
T de De Quervain

Ref (1) T Vadiveloo JCEM 2013, (2) Surks JCEM 2009, (3)Hamilton TE JCEM 2008

La durée de conservation de la TSH in vitro est :



jusqu'à 7 jours sur sérum conservé à 4°C	101	81%
jusqu'à 90 jours sur sérum conservé à -20°C	73	59%

Recommandations pratiques

- Indiquer la méthode d'analyse utilisée
- Préciser l'intervalle de référence à prendre en compte pour l'interprétation

	4 – 8°C (jours)	-20°C (jours)
TSH	3 - 7	30 - 90
FT4	7 - 15	30
FT3	7	30 - 90

Durée de conservation des hormones thyroïdiennes *in vitro*

Document ANAES Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte fév 2000 (page 19)

Indispensable d'évaluer les performances analytiques des systèmes de mesure

- Reix N, Massart C, d'Herbomez M, Gasser F, Heurtault B, Agin A. **Thyroid-stimulating hormone and free thyroxine on the ADVIA Centaur immunoassay system: a multicenter assessment of analytical performance.** Clin Biochem. 2013 Sep; 46(13-14):1305-8.
- Reix N, Massart C, Gasser F, Heurtault B, Agin A. **Should functional sensitivity of a new thyroid stimulating hormone immunoassay be monitored routinely? The ADVIA Centaur TSH3-UL assay experience.** Clin Biochem 2012 Oct; 45(15):1260-2.
- Monneret D, Guergour D, Vergnaud S, Laporte F, Faure P, Gauchez AS: **Evaluation of LOCI(R) technology-based thyroid blood tests on the Dimension Vista(R) analyzer.** Clin Biochem 2013 Sept; 46 (13-14): 1290-7
- Massart C, d'Herbomez M: **Thyroid-stimulating hormone receptor antibody assays: recommendation for correct interpretation in Graves diseases.** Clin Chem 2013 May; 59(5): 855

Interférence dans les dosages

- **TSH**

- Si TSH élevée dilution (linéarité des dilutions)
- Dosage dans un autre système
- Tube HBT ou NABT (Scantibodies) ou précipitation au PEG

- **FT3/FT4**

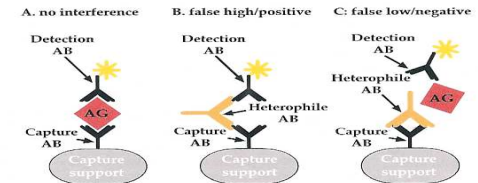
- Pas de dilution possible!!! (perturbation équilibre libre/liée)
- Dosage dans un autre système de mesure
- Recherche anti-T4/antiT3

- **AcTG/AcTPO**

- Pas de « standard »
- Ne pas utiliser les systèmes d'immunoprécipitation

- **TRAK**

- Utiliser des Ac d'origine humaine
- Si +: recherche activité biologique des TRAK: Ac bloquants ou stimulants

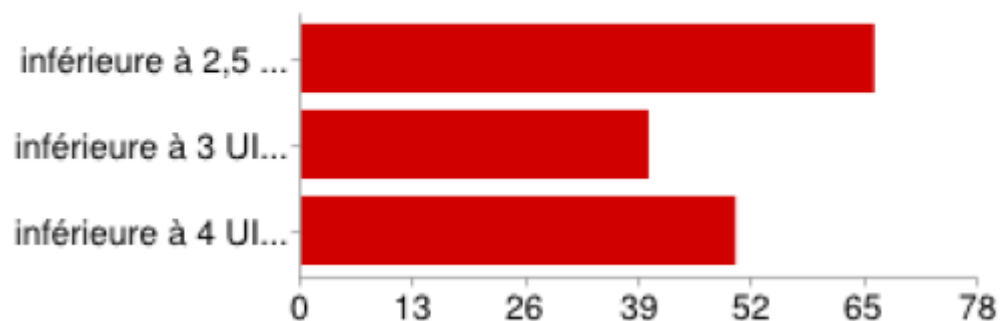


Caractéristiques des principales méthodes de dosage des hormones thyroïdiennes libres

Méthode	Qualités	Défauts	Interférences
Dialyse/RIA	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode absolue 	<ul style="list-style-type: none"> - Technique lourde peu applicable en routine - Dilution - Séparation longue (18 h) 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'interférence de FDH* (T4L) et AAHT** - Effet in vitro de l'héparine très marqué (T4L)
Ultrafiltration/RIA	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode absolue - Absence de dilution - Séparation rapide (1-2 h) 	<ul style="list-style-type: none"> - Technique très délicate 	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'interférence de FDH (T4L) et AAHT - Effet in vitro de l'héparine moins marqué
Immunodosage en deux étapes	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de contact direct entre le ligand et le sérum - Automatisable 	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode relative - Dilution - Séquestration - En méthode manuelle: reproductibilité médiocre, dérive - Dynamique de réponse parfois limitée 	<ul style="list-style-type: none"> - Faible ou nulle de la FDH (T4L) - Pas d'interférence des AAHT
Immunodosage en une étape avec ligand marqué, traceur analogue radioactif	<ul style="list-style-type: none"> - Praticabilité - Reproductibilité - Dynamique de réponse suffisante 	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode relative - Dilution - Séquestration - Influence de la concentration en protéines de transport (albumine) ayant conduit à l'abandon de cette méthode 	<ul style="list-style-type: none"> - Très marquée et systématique de la FDH (T4L) et des AAHT - Baisse paradoxale de T4L sous héparine
Immunodosage en une étape avec ligand macromoléculaire marqué	<ul style="list-style-type: none"> - Praticabilité (automatisable) - Reproductibilité - Dynamique de réponse suffisante 	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode relative - Dilution - Séquestration 	<ul style="list-style-type: none"> - Possible des AAHT - Pas d'interférence de la FDH (T4L) avec certaines trousse
Immunodosage en une étape avec anticorps marqué	<ul style="list-style-type: none"> - Praticabilité (automatisable) - Reproductibilité - Dynamique de réponse suffisante - Pas de réactivité du ligand avec les protéines de transport 	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode relative - Dilution - Séquestration 	<ul style="list-style-type: none"> - Faible de la FDH (T4L) - Possible des anti-T4 pour T4L homologue - Possible des anti-T3 pour T4L hétérologue et T3L homologue - Anticorps anti-phase solide

*FDH : dysalbuminémie familiale; **AAHT: anticorps anti-hormone thyroïdienne

Durant la grossesse, la recommandation actuelle pour les patientes hypothyroïdiennes est de maintenir une TSH :



inférieure à 2,5 UI/ml avant la conception et au 1er trimestre	66	53%
inférieure à 3 UI/ml au 2ème et 3ème trimestre	40	32%
inférieure à 4 UI/ml tout au long de la grossesse	50	40%

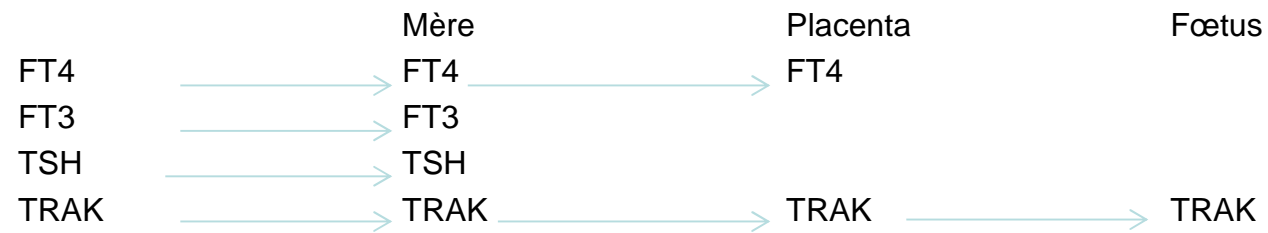
Grossesse et bilan thyroïdien

incidence hyperthyroïdie 1 à 2 / 1000 (déjà présente et traitée, récurrence en rémission déclenchée par grossesse, révélée par la grossesse)
incidence hypothyroïdie 2 à 3%

- Grossesse = situation particulière avec modification significative du bilan thyroïdien tout au long de la grossesse:
 - **Diminution du pool iodé** par augmentation de sa clairance rénale
 - **Effet thyroïdostimulant de l'hCG** (analogie de structure)
 - **Consommation par le fœtus** de l'iode et de la FT4 maternelle
 - **Apparition désiodase placentaire** de type 3
 - Elévation via les œstrogènes de la TBG (Thyroid Binding Globulin)
 - ...
- Normes du bilan thyroïdien au cours de la grossesse:
 - **TSH < 2.5 mUI/L au 1^{er} trimestre**
 - 1^{er} trimestre: diminution de 30% de la TSH parallèle à l'augmentation de l'hCG (Négro et al, 2010: TSH 2,5 – 5 mUI/L, ACAT négatifs, associé à un risque plus important de fausse couche)
 - 2^{ème} et 3^{ème} trimestre: remontée progressive de la TSH
 - Dosage de FT4 perturbé par l'augmentation de TBG. Variations de FT4 pendant la grossesse selon les méthodes de dosage!!!!

Cas clinique

unité foëto-maternelle



Synthèse exploration et surveillance biologique des pathologies thyroïdiennes

	Exploration initiale	Enquête étiologique	Suivi
Goitre simple	TSH		
Nodule isolé	TSH , (CT)		
Hypothyroïdies	TSH , (T4L)	AcTPO , (iodurie)	TSH
Hyperthyroïdies	TSH , (T4L), (T3L)	AcTPO , TRAK, (iodurie), (HCG)	T4L , TSH, TRAK
Thyroïdites	TSH , VS, CRP		TSH , TG, AcTG
Cancer différencié de la thyroïde	TSH		TSH , TG, AcTG
Cancer médullaire	TSH , CT		TSH , CT, ACE



**L'exploration biologique dans le diagnostic
et la surveillance des maladies de la glande
thyroïde**

sous la direction de
Pierre Carayon

- Michèle d'Herbomez (CHU Lille)
- Rémi Sapin (CHU Strasbourg)