

Exploration biologique de la fonction thyroïdienne. L'indispensable, le confortable, le superflu

B. ARGÉMI

Immunotech SA - Marseille

La maîtrise des coûts est devenue depuis quelques années un souci constant de tous les responsables de la santé dans les pays industrialisés et les praticiens sont pris en permanence entre l'obligation morale et éthique de faire bénéficier leurs patients des progrès les plus récents dans le perfectionnement des outils de diagnostic ou des moyens thérapeutiques et la nécessité économique d'obtenir, pour chaque patient, le meilleur rapport coût/efficacité.

La pathologie thyroïdienne représente un exemple très caractéristique de cette double contrainte, car il s'agit d'une pathologie fréquente dont les moyens d'exploration biologique se sont développés de façon considérable en 20 ans.

Devant chaque cas d'affection thyroïdienne, patente ou soupçonnée, les questions que se pose le praticien de façon en partie consciente et en partie automatique, sont celles que développait déjà Asher en 1954 (cité par Volpé (1)) :

- pourquoi ai-je besoin de ce test ?
- qu'attends-je des résultats ?
- si je trouve ce que je recherche, cela aura-t-il une influence sur mon diagnostic ?
- quelle sera l'incidence de cette investigation sur le traitement de mon patient ?
- ce test apportera-t-il en définitive, quelque chose au patient ?

La réponse à ces cinq questions fondamentales permet aisément, dans une situation déterminée, de prescrire sans arrière pensée les explorations indispensables, de choisir avec discernement celles qui conforteront un diagnostic ou une attitude thérapeutique et d'exclure sans regret celles qui n'apportent pas d'information complémentaire et dont l'usage s'est parfois pérennisé uniquement par la force de l'habitude, après une période initiale précisément destinée à évaluer l'intérêt dans des circonstances définies.

1. Les outils diagnostiques

1.1. Les dosages disponibles

1.1.1. Les hormones thyroïdiennes

Thyroxine (T4) totale ou libre (T4L) ; triiodothyronine (T3) totale ou libre(T3L)

Le dosage de la thyroxine libre a tendance à se généraliser en Europe occidentale et aux Etats-Unis. Les méthodes de mesure, isotopiques ou non, sont actuellement bien standardisées et reproductibles et l'avantage de la T4L par rapport au dosage de la T4 totale est indiscutable, ne fût-ce qu'en raison de la très large utilisation de la contraception par des estroprogestatifs qui augmentent sensiblement la TBG circulante et, par voie de conséquence, le taux de T4 totale.

Le dosage de la T3 totale ou libre fait appel aux mêmes techniques, mais la mesure de la T3L est plus délicate que celle de la T4L, du fait des concentrations circulantes beaucoup plus faibles et de la moindre affinité des protéines vectrices pour la T3, ce qui rend plus difficile l'obtention de l'équilibre avec les anticorps anti-T3.

1.1.2. La TSH

Troisième paramètre majeur dans l'exploration thyroïdienne en routine, l'amélioration progressive de la sensibilité de son dosage a permis d'obtenir une meilleure discrimination entre les états d'euthyroïdie et d'hyperthyroïdie :

Génération	Sensibilité
1 ^e	0,5 mUI/L
2 ^e	0,1 – 0,2 mUI/L
3 ^e	0,01 – 0,03 mUI/L
4 ^e	0,001 mUI/L

Les dosages actuellement utilisés en routine seront ceux de 2^e et 3^e génération : on ne trouve plus que 2,5% de sujets normaux au-dessous de 0,3 mUI/L (2). Le système encore plus sensible mis au point par Spencer et coll.(3) reste encore du domaine du laboratoire de recherches.

1.1.3. La thyroglobuline (Tg)

Son dosage s'est amélioré avec la mise au point de méthodes immunoradiométriques qui ont permis d'obtenir une augmentation de la sensibilité et une interférence de plus en plus faible des auto-anticorps anti-Tg, mais sans que

l'on puisse encore s'affranchir de leur recherche ou, plus couramment, d'un test de récupération (4).

1.1.4. Les auto-anticorps

Le titrage par méthode immunologique, des anticorps anti-Tg et des anticorps anti-thyroperoxydase (TPO) a constitué un important progrès par rapport à l'hémagglutination passive et à l'immunofluorescence, méthodes semi quantitatives, moins spécifiques et moins sensibles.

Le titrage (par compétition) des auto-anticorps anti-récepteur de la TSH ne permet pas de distinguer les anticorps stimulants (les plus fréquents) des anticorps bloquants. C'est bien sûr, le contexte clinique qui permet de rattacher la présence de ces anticorps à une pathologie, mais il peut être intéressant, dans certains cas particuliers, de caractériser ces anticorps sur le plan fonctionnel. Il faut alors s'adresser à des méthodes de dosage biologique, trop complexes pour pouvoir être utilisées en routine (5).

1.1.5. La TBG

Sa mesure indirecte par le test de liaison de la T3 sur résine permettait le calcul de l'index de thyroxine libre. Celui-ci a été abandonné au profit du dosage de la T4 libre. Par contre, le dosage direct de la TBG par méthode immunologique est utile dans des conditions pathologiques particulières que nous aborderons plus loin.

1.1.6. La T3 inverse : 3, 3', 5' triiodothyronine (rT3)

Son dosage radioimmunologique a permis de progresser dans la connaissance physiopathologique de certaines affections thyroïdiennes et en particulier de la pathologie liée à l'utilisation de l'amiodarone.

1.1.7. L'iodémie et l'iodurie

L'iodémie et l'iodurie sont encore utiles dans l'exploration des surcharges iodées ou des goîtres avides d'iode par fuite urinaire d'iode.

1.1.8. La calcitonine

La calcitonine, enfin, occupe une place à part. Son dosage à l'état basal ou après stimulation par la pentagastrine, reste l'instrument essentiel du diagnostic biologique des cancers à cellules C.

1.2. Les variations physiologiques

Il ne suffit pas de posséder les instruments. Encore faut-il bien connaître les bornes dans lesquelles doivent s'inscrire les valeurs normales, en particulier en fonction de la technique utilisée, et les variations de ces dernières selon l'âge ou l'état physiologique. Ces variations concernent avant tout les dosages les plus courants : T3, T4, TSH.

1.2.1. Le nouveau-né

Les critères de normalité sont définis, en France, au 4^{ème} jour de la vie (J3), date à laquelle est effectué le prélève-

ment de sang capillaire pour le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie. Le taux de TSH est considéré comme normal jusqu'à 20 mUI/L. Les valeurs normales de T4 libre sont sensiblement supérieures à celles de l'adulte (6) alors que celles de T3 libre sont analogues (7).

1.2.2. L'enfant

Les données de la littérature sont assez pauvres. Une étude récente ne montre pas de différence entre les taux de T4L et de TSH de l'enfant et de l'adulte ; par contre les fillettes, avant la puberté, semblent avoir des taux de T3L un peu supérieurs aux valeurs normales des adultes (8).

1.2.3. Le sujet âgé

Avec l'âge, la TSH s'abaisserait légèrement, par diminution de la sensibilité hypophysaire aux hormones thyroïdiennes. La T4 reste dans les mêmes zones que celles de l'adulte, la baisse de production étant compensée par une diminution de la désiodation périphérique (9). La T3 est également normale ou légèrement abaissée.

1.2.4. la femme enceinte

Une étude récente de Ledoux et col. (10) chez 200 femmes enceintes a montré une baisse progressive des hormones thyroïdiennes, de 20% en moyenne pour la T4L, et de 22% pour la T3L : en fin de grossesse, la T4L est inférieure aux normes de l'adulte chez 22% des femmes ; cette proportion monte à 88% pour la T3L. Parallèlement, la TSH augmente de 56% mais ne dépasse la borne supérieure de la normale que chez 4% des femmes.

1.3. Les limites réglementaires d'utilisation

Elles sont définies par la Référence Médicale Opposable (RMO) n° 13 qui concerne :

- d'une part, l'inutilité des explorations thyroïdiennes quand il n'y a aucun signe d'appel et aucun antécédent thyroïdien (!),
- d'autre part, le diagnostic et la surveillance de l'hypothyroïdie : inutilité des dosages de T3 ou T3L en première intention ; dosage sérique de l'hormone administrée (T4 ou T3), associé à celui de la TSH pour la surveillance thérapeutique ; fréquence des contrôles (2 fois par an au maximum quand l'équilibre est atteint).

Il n'y a là rien que de très logique et les auteurs de cette RMO ont eu la sagesse de la limiter à ce qui était non contestable, laissant les cliniciens libres de leurs prescriptions dans tous les autres cas de figure.

2. La pathologie courante

2.1. L'hypothyroïdie

2.1.1. Hypothyroïdie de l'adulte et de l'enfant

2.1.1.1. Le diagnostic positif

Un taux de TSH supérieur à 10mUI/L chez un adulte, est

suffisant pour affirmer le diagnostic d'hypothyroïdie primitive. Entre la limite supérieure des valeurs normales et 10mUI/L, il est nécessaire d'adjoindre le dosage de la T4 (L), éventuellement celui de la T3(L). Dans quelques cas exceptionnels, seul le test à la TRH confirme le diagnostic en montrant une augmentation exagérée et prolongée de la TSH. Il devient indispensable dans pratiquement tous les cas d'insuffisance thyroïdienne d'origine haute, qui s'accompagnent d'une baisse de la TSH circulante, lorsque le contexte clinique et biologique est peu évocateur. Le dosage de la T4(L), souvent utile pour confirmer l'hypothyroïdie, est indispensable pour évaluer l'importance du déficit.

2.1.1.2. Le diagnostic étiologique

Outre les investigations cliniques (aspect de la thyroïde, recherche de carence iodée, d'un facteur génétique), les explorations complémentaires ciblées permettent de confirmer l'étiologie de l'hypothyroïdie : chez l'adulte, recherche d'anticorps antithyroïdiens (AAT), principalement les anti-TPO, pour confirmer une thyroïdite autoimmune ; dépistage d'une carence ou d'une surcharge iodée par la mesure de l'iodurie. Chez l'enfant, dosage de la T3 (L), de la TBG pour explorer le transport des hormones thyroïdiennes ; exploration scintigraphique dans le cadre de troubles de l'hormonosynthèse, ou pour visualiser une thyroïde ectopique.

2.1.2. L'hypothyroïdie néonatale

Le dosage de la TSH sur sang séché est systématique (mais non obligatoire) dans toutes les maternités françaises : grâce aux efforts déployés par l'"Association française pour le dépistage et la prévention des handicaps de l'enfant", peu de nouveaux-nés échappent à ce dépistage dont l'arbre décisionnel est de mieux en mieux codifié.

- TSH supérieure à 50 mUI/L : contrôle sur sérum et traitement de l'hypothyroïdie confirmée.
- TSH comprise entre 20 et 50 mUI/L : dosage de la T4L sur sang séché. Si elle est inférieure aux bornes définies pour le nouveau-né, contrôle sur sérum et traitement. Le dosage de T4L permet d'éviter des rappels inutiles et de raccourcir sensiblement le délai entre le dépistage et le début du traitement (11).

2.1.3. Le suivi thérapeutique

Le dosage de la T4L (sous L-thyroxine) permet d'ajuster la dose en début de traitement, rectifie les discordances entre la clinique et le dosage de TSH : celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la multiplication des méthodes de dosage en pratique de ville et leur utilisation avec plus ou moins de rigueur, s'accompagnent de variations assez amples autour de la borne supérieure des valeurs normales.

Le taux de T3 L (sous T3) permet d'objectiver la cause de phénomènes d'intolérance. Le traitement substitutif par

T3 est, en fait, rarement utilisé.

La mesure de la TSH est, en réalité, suffisante dans la plupart des cas pour surveiller les patients traités. C'est lorsqu'elle s'écarte des normes que le dosage de T4(L) apporte des informations essentielles pour le réajustement du traitement.

2.2. Les hyperthyroïdies

2.2.1. Le diagnostic d'hyperthyroïdie

Dans un contexte clinique ou thérapeutique évocateur, le dosage de la TSH avec une technique de 2^{ème} ou 3^{ème} génération suffit pour affirmer l'hyperthyroïdie biologique : Nicoloff et Spencer (12) ont montré une corrélation inverse étroite entre le taux sérique de T4L, et celui de la TSH.

Par contre en l'absence d'autres éléments cliniques ou biologiques d'orientation, un taux de TSH abaissé ne permet en aucun cas, à lui seul, d'affirmer une hyperthyroïdie (2).

L'intensité de la thyrotoxicose dans ces deux situations, et sa réalité dans la deuxième, ne peuvent être évaluées que par le dosage des hormones thyroïdiennes : T4L, et, le plus souvent, T3L associée. Enfin, le diagnostic étiologique nécessite l'adjonction d'investigations biologiques ou isotopiques complémentaires.

2.2.2. Les hyperthyroïdies autoimmunes

2.2.2.1. Maladie de Basedow

La recherche d'anticorps anti-récepteur de la TSH permet, seule, d'affirmer le diagnostic, en particulier en l'absence de signes oculaires ou cutanés. Elle est intéressante à un double titre :

- d'une part, la rapidité de la baisse du titre d'anticorps sous traitement par anti-thyroïdiens de synthèse (ATS) semble avoir une bonne valeur pronostique : l'évolution de la maladie et la qualité de la rémission à l'arrêt du traitement paraissent d'autant meilleures que leur chute a été rapide (13) ;
- d'autre part, le titre des anticorps est également un critère important pour la décision d'arrêt des A.T.S. Si leur négativation ne permet pas d'affirmer la guérison définitive, la fréquence des rechutes est d'autant plus importante que le titre des anticorps était plus élevé lors de l'arrêt thérapeutique (14-15). Il y a donc intérêt, chez ces patients, à prolonger la durée du traitement antithyroïdien, ou même à envisager une autre attitude thérapeutique s'ils se maintiennent à une valeur dépassant 40 U/mL.

2.2.2.2. La "Hashitoxicose"

Il s'agit d'un cadre nosologique encore mal individualisé, dans lequel s'associent une hyperthyroïdie avec ou sans anticorps anti-récepteur de la TSH et des anticorps antithyroïdiens (anti-TPO et anti-Tg) à un titre élevé (16). Le traitement en est le plus souvent médical car les patients évoluent fréquemment dans un deuxième temps, vers une hypothyroïdie.

2.2.3. Les hyperthyroïdies non autoimmunes

2.2.3.1. Hyperthyroïdies sporadiques

Hyperthyroïdie sporadique, sans caractère familial et sans que l'on puisse détecter, par les méthodes actuelles, la présence d'auto-anticorps circulants.

2.2.3.2. L'hyperplasie thyroïdienne héréditaire autonome et toxique

L'hyperthyroïdie, transmise selon un mode autosomique dominant, est souvent précoce, résistante au traitement médical et récidive après thyroïdectomie partielle. La cause en est une mutation activatrice du récepteur de la TSH. Plusieurs familles ont été étudiées à ce jour (17). Les mutations décrites jusqu'ici affectent toutes le domaine transmembranaire du récepteur.

2.2.3.3. L'adénome toxique

Facile à identifier par l'imagerie lorsqu'il est unique et accompagné d'une hyperthyroïdie franche, il est parfois plus difficile à mettre en évidence dans le cadre d'un goitre multinodulaire ancien. Le dosage de la T3 (L) est indispensable car au début de leur évolution, les adénomes toxiques sécrètent souvent préférentiellement de la T3. Un certain nombre de mutations somatiques du récepteur de la TSH ont été décrites, qui pourraient expliquer le développement et le fonctionnement autonome des ces formations nodulaires. Elles intéressent préférentiellement les domaines extra et intra cellulaire (18).

2.2.4. Les thyrotoxicoses factices (19)

La plupart du temps elles sont faciles à reconnaître : l'hyperthyroïdie se développe dans un contexte psychologique particulier et s'accompagne, outre l'absence de captation de l'iode ou du technetium radioactif, d'une dissociation entre la T4L et la T3L dans l'un ou l'autre sens selon que le toxique est de la T4 ou de la T3. L'acide triiodothyroacétique est reconnu de la même façon que la T3 par tous les systèmes de dosage.

Dans les cas d'intoxications mixtes par T4 et T3, le diagnostic est beaucoup plus difficile et le dosage de la thyroglobuline, presque toujours effondrée, est un précieux argument en faveur de l'hyperthyroïdie exogène.

2.3. Place du test à la TRH dans l'exploration des dysthyroïdies

Au cours des hyperthyroïdies, il a perdu la plupart de ses indications car la sensibilité des dosages actuels de TSH, associée à la précision du dosage des hormones thyroïdiennes libres, résout pratiquement tous les problèmes de diagnostic. Il reste, par contre, indispensable dans certains cas où le dosage de Tg ne suffit pas pour permettre de trancher entre une thyrotoxicose factice et une hyperthyroïdie vraie.

Au cours des hypothyroïdies sans augmentation de la TSH, il est indispensable pour affirmer l'origine haute du déficit.

Enfin, dans une fraction de la population inférieure à 2,5% avec les dosages de TSH de 2^{ème} et 3^{ème} génération, un taux inférieur à 0,1 mUI/L s'accompagne d'une concentration normale d'hormones thyroïdiennes : le test à la TRH permet de confirmer l'absence d'altération de la fonction thyrotrope.

2.4. Les goitres et nodules thyroïdiens

2.4.1. Classification fonctionnelle

Le dosage de la TSH suffit pour les classer en :

- Euthyroïdiens : c'est le syndrome tumoral qui prend la première place en cas de nodule isolé ou de goitre polynodulaire.
- Hypothyroïdiens : le plus souvent dans le cadre d'une thyroïdite autoimmune objectivée par la positivité des anticorps anti-TPO. Chez l'enfant, troubles congénitaux de l'hormonosynthèse.
- Hyperthyroïdiens : le dosage de la T4 (L), de la T3 (L), et la recherche d'anticorps anti-récepteur de la TSH permet, avec les méthodes d'imagerie, leur classement nosologique.

2.4.2. Le cancer médullaire

Dans un contexte de diarrhée motrice ou de «flush», avec nodule thyroïdien médio-lobaire isolé et douloureux, uni ou bilatéral, le dosage de calcitonine est utile au diagnostic préopératoire de cancer médullaire dont la stratégie d'exploration et de traitement est très spécifique.

Le dosage systématique de la calcitonine au cours des goitres nodulaires et en particulier en pré-opératoire, permet dans une proportion non négligeable de cas, de suspecter le diagnostic de cancer médullaire et d'orienter le geste chirurgical et l'examen histologique, permettant un traitement radical en un temps à un stade précoce de la maladie (20).

2.4.3. Les cancers différenciés

Au cours des cancers thyroïdiens différenciés, c'est lors de la surveillance post-opératoire que les dosages prennent toute leur valeur :

La TSH et la thyroglobuline doivent être indétectables, mais sans élévation trop importante des taux de T4 et de T3 car la thyrotoxicose chronique peut être responsable à long terme de troubles cardiaques et d'ostéoporose. Le compromis n'est pas toujours facile à trouver.

Il faut cependant garder à l'esprit le fait que certaines métastases fixantes ne sécrètent pas de thyroglobuline et qu'à l'inverse, d'autres produisent de la thyroglobuline en quantité appréciable mais ne captent pas l'iode.

La scintigraphie périodique conserve donc toujours sa place.

La prochaine disponibilité de la TSH humaine recombi-

nante permettra probablement de redonner à la scintigraphie une place plus importante, qui avait été réduite en raison de la longueur du sevrage nécessaire.

2.5. Les thyroïdites aiguës ou subaiguës

Le dosage des hormones thyroïdiennes et de la TSH n'a que peu de place : il permet seulement d'évaluer l'importance de la destruction thyroïdienne dans les formes subaiguës qui s'accompagnent de signes de thyrotoxicose périphérique.

3. La pathologie d'association

2.1. Association à une autre maladie auto-immune

Dans le cadre d'une polyendocrinopathie auto-immune, une thyroïdite lymphocytaire peut être associée à un diabète de type 1 ou à une insuffisance surrénale primitive. La présence d'anticorps antithyroïdiens peut également être associée au vitiligo, à une anémie de Biermer ou à des maladies de système : principalement lupus ou syndrome de Gougerot Sjögren (21, 22).

2.2. Les néoplasies endocriniennes multiples (N.E.M.)

Dans le cadre des NEM de type II B, les plus fréquentes, la découverte d'un cancer à cellules C doit faire rechercher l'association à une hyperparathyroïdie et surtout à un phéochromocytome, qui peuvent soit précéder la tumeur thyroïdienne, soit se manifester de façon beaucoup plus tardive.

2.3. Les traitements interférant avec la fonction thyroïdienne

De nombreux médicaments peuvent modifier la production, le transport ou le métabolisme des hormones thyroïdiennes.

Trois d'entre eux ont des répercussions particulièrement importantes.

2.3.1. Le lithium

Largement utilisé, en psychiatrie, en particulier dans le traitement des psychoses maniacodépressives, le lithium agit, au niveau de la thyroïde, sur les mêmes cibles que les antithyroïdiens de synthèse : il inhibe la captation de l'iode, bloque le couplage des iodotyrosines, altère la structure de la thyroglobuline et inhibe la sécrétion des hormones thyroïdiennes (23). La conséquence en est, chez certains patients, l'apparition d'une hypothyroïdie avec goitre : les deux sont facilement corrigés par l'adjonction d'un traitement substitutif. Le lithium n'induit pas l'apparition

d'auto-anticorps anti-TPO mais provoque une élévation du titre d'anticorps préexistants.

La prévalence de l'hypertyroïdie sous lithium ne dépasse pas celle de la population générale.

2.3.2. L'amiodarone

Très largement utilisé en cardiologie durant les dix dernières années, cet antiarythmique majeur est un benzofurane très lipophile et très riche en iode : 75 mg dont 6 mg d'iode, pour un comprimé de 200 mg. Cet iode s'accumule dans le tissu adipeux et est relargué durant plusieurs mois et jusqu'à 2 ou 3 ans, après l'arrêt thérapeutique. Sa formule chimique comporte quelques analogies avec les hormones thyroïdiennes, qui peuvent expliquer certains des effets secondaires du médicament.

Elle peut-être responsable soit d'hypothyroïdies, dans environ 6% des cas, soit de thyrotoxicose chez 12 à 15% des patients traités (24).

2.3.2.1. Mode d'action

Le mode d'action de l'amiodarone est multiple, ce qui explique, selon le terrain, la prédominance du blocage fonctionnel ou au contraire, de la thyrotoxicose :

- Au niveau thyroïdien, l'amiodarone agit essentiellement par un effet Wolff-Chaikoff lié à la surcharge iodée. L'augmentation de l'organification de l'iode et la stimulation de la production hormonale par augmentation du contenu de la thyroïde en iode, sont contrebalancés par un blocage de la sortie hormonale (25). Celui-ci, habituellement transitoire, peut se prolonger et être à l'origine de l'hypothyroïdie.

A l'inverse, lorsque le freinage de la sortie hormonale est insuffisant, l'augmentation de la production aboutit à une hyperthyroïdie.

- Au niveau hypophysaire, l'augmentation de la TSH liée à l'hypothyroïdie pourrait être accentuée par une compétition entre l'amiodarone et la T3 vis à vis du récepteur de la T3 (24).

- A la périphérie, le principal effet de l'amiodarone est l'inhibition de la 5'-désiodase de type 1, qui transforme la T4 en T3 et intervient dans le catabolisme de la rT3. De plus, son principal métabolite, la déséthylamiodarone, entre en compétition avec la T3 au niveau de son récepteur dans la plupart des tissus (26).

Enfin, l'importante augmentation des acides gras libres circulants sous l'effet de l'amiodarone entraîne une diminution de la liaison de la T4 à ses protéines vectrices (24), avec pour conséquence, une élévation de la T4L circulante.

2.3.2.2. Les anomalies biologiques

Le profil biologique des patients traités par amiodarone est très variable d'un sujet à l'autre selon la prédominance de l'un ou l'autre des effets thyroïdiens ou périphériques de ce produit. Les principaux profils biologiques rencontrés sont résumés dans le tableau ci-dessous :

	Euthyroïdien	Hypothyroïdien	Hyperthyroïdien
T3 Libre	↘	↘	N ou ↗
T4 libre	↗	↘	↗
TSH	N	↗	↘
(rT3)	↗	↗	↗
(Tg)	N ou ↗	N ou ↗	↗

Les paramètres entre parenthèses sont intéressants pour l'étude de la physiopathologie, mais inutiles pour le diagnostic : la concentration de rT3 varie en sens inverse de celle de la T3L ; l'élévation de la Tg témoigne de l'augmentation de l'activité de synthèse thyroïdienne.

L'hypothyroïdie secondaire au traitement par amiodarone nécessite seulement l'adjonction d'une dose substitutive de L-thyroxine. Par contre, l'hyperthyroïdie, parfois grave et souvent résistante aux traitements classiques, impose l'arrêt de l'amiodarone.

Ces altérations de la fonction thyroïdienne peuvent apparaître de façon plus ou moins précoce après le début du traitement mais également, surtout pour les hyperthyroïdies, plusieurs mois après l'arrêt thérapeutique en raison de l'importante accumulation du produit : une surveillance de 1 an est nécessaire.

2.3.3. L'interféron alpha (27)

Utilisé depuis quelques années dans le traitement de l'hépatite C, il est responsable de dysthyroïdies dans 12% des cas.

L'atteinte thyroïdienne est liée à une stimulation de l'immunité et de la production d'autoanticorps. Un effet toxique direct de l'interféron sur la thyroïde n'a pas été démontré.

Les hypothyroïdies surviennent fréquemment chez des patients déjà porteurs d'autoanticorps antithyroïdiens (23%). Les hyperthyroïdies, moins fréquentes, s'accompagnent dans 23% de la positivité des anticorps anti-récepteur de la TSH.

Les dysthyroïdies sans auto-anticorps et en particulier les hypothyroïdies qui persistent après la fin du traitement, restent inexplicables.

4. La pathologie d'exception

Il n'y a pas, dans ces cas, d'examen inutile, lorsqu'une démarche rationnelle a conduit à envisager l'hypothèse d'une pathologie rare : pour la confirmer, on a besoin des méthodes les plus nouvelles d'exploration, allant jusqu'aux techniques de biologie ou de génétique moléculaire pour la pathologie des récepteurs.

Le tableau ci-dessous résume les principales caractéristiques des affections les moins rares :

TSH	T3L	T4L	Clinique	Pathologie
N	↑ et/ou ↑	↑	Euthyroïdie	Anti-T3 ou T4
↑	↑	↑	Euthyroïdie	Résistance aux HT
			Hyperthyroïdie	Adénome à TSH
↓	N	N	Euthyroïdie	Constitutionnel
				Anticorps anti-TSH
				Anticorps hétérophiles
↑	N	N	Eu ou Hypothyroïdie (Nouveau-né)	Mutation inactivatrice du TSHR

Conclusion

Le dosage isolé de la TSH ne peut être considéré que comme un examen de dépistage pour le diagnostic des pathologies ou la surveillance des traitements pouvant interférer avec la fonction thyroïdienne. Il ne renseigne que très partiellement sur l'étiologie et pas du tout sur l'intensité du dysfonctionnement.

La mesure de la T4 libre associée à celle de la TSH, suffit dans les hypothyroïdies primitives simples, mais au cours de certains traitements ou des hyperthyroïdies, la T3 (L) apporte des informations précieuses.

La recherche d'autoanticorps anti-TPO, et à un moindre degré, anti-Tg, est indispensable pour dépister les sujets à risque avant traitement par interféron, et en début de grossesse chez les femmes ayant des antécédents de dysthyroïdie ou de goitre. Ils apportent, chez les sujets hypothyroïdiens, le diagnostic étiologique mais n'ont pas d'incidence sur l'attitude thérapeutique.

La recherche d'anticorps anti récepteur de la TSH doit, par contre, faire partie du bilan de toute hyperthyroïdie, car l'évolution de leur titre influe directement sur l'attitude thérapeutique.

Le dosage de la thyroglobuline est, avec celui de la TSH, un paramètre clé de la surveillance des cancers thyroïdiens traités. Il est également utile dans le dépistage parfois difficile, des thyrotoxicoses factices.

Enfin, le dosage de calcitonine, à l'état basal ou après stimulation, a tendance à se généraliser avant traitement chirurgical des nodules thyroïdiens, car il permet souvent un diagnostic pré-opératoire de cancer à cellules C.

Références bibliographiques

1. Volpé R. Rational use of thyroid function tests. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1997; 34 : 405-38.
2. Schlienger J.L., Sapin R., Goichot B. Signification d'une valeur isolément abaissée de TSH. *Immunoanal. Biol. Spéc.* 1996; 11 : 319-24.

3. Spencer C.A., Schwarzbein D., Guttler R.B., Lo Presti J.S., Nicoloff J.T. Thyrotropin-releasing hormone stimulation tests responses employing third and fourth generation TSH assays. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 76 : 494-8.
4. Laurence L., Cosso B., Argémi B. Epreuve de surcharge et autoanticorps au cours du dosage de la thyroglobuline par méthode IRMA. *IXe Colloque CORATA, Marseille 21-23 Octobre 1992.* Abstr. p. 164.
5. Zhu Y., Portmann L., Denereaz N., Lemarchand-Beraud T. Simultaneous assay for three types of thyrotropin receptor antibody activities using FRTL-5 cells in patients with autoimmune thyroid diseases. *Eur. J. Endocrinol.* 1994 ; 131 : 359-68.
6. Lemonnier F., Masson J., Travert I., Laroche D., Travert G. Dosage de la T4 libre dans le sang séché sur papier filtre. Une aide au dépistage systématique des hypothyroïdies congénitales. *Immunoanal. Biol. Spéc.* 1991; 29 : 59-63.
7. Laroche D., Lemonnier F., Viel J.F., Travert G., Fernandez Y. Free triiodothyronine measured in dried blood spots from normal, low-birth weight and hypothyroid neonates. *Clin. Chem.* 1988; 34: 2448-51.
8. Gobinet A., Valli N., Bordenave L. Etablissement des valeurs de référence pour la thyrostimuline (TSH), la thyroxine libre (T4L) et la triiodothyronine libre (T3L) chez l'enfant. *XVe Colloque CORATA, Deauville 20-22 Octobre 1998.* Abstr. p. 245.
9. Messina G., Viceconti N., Trinti B. Variazioni nell'anatomia e nella fisiologia della ghiandola tiroidea in senescenza. *Recenti Prog. Med.*, 1997; 88 : 281-6.
10. Ledoux S., Paycha F., Loiseau A., Engelmann Ph. Quantification des variations des concentrations plasmatiques maternelles des hormones thyroïdiennes libres au cours de la grossesse normale. *Ann. Endocrinol.* 1998; 59 : 234 (abstr.)
11. Travert G., Lemonnier F., Fernandez Y. Free thyroxin measured in dried blood spots : results for 10 000 euthyroid and 29 hypothyroid newborns. *Clin. Chem.* 1985; 31 : 1829-32.
12. Nicoloff J.T., Spencer C.A. Clinical Review. The use and misuse of the sensitive thyrotropin assays. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990 ; 71 : 553-8.
13. Michelangeli P., Poon C., Taft J., Newham H., Topliss D., Colman P. The pronostic value of thyrotropin receptor antibody measurement in the early stages of the treatment of Grave's disease with antithyroid drugs. *Thyroid* 1998; 8 : 119-24.
14. Feldt-Rasmussen U., Schleusener H., Carayon P. Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Grave's disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994 ; 78 : 98-102.
15. Törning O., Tallstedt L., Wallin G., Lundell G., Ljunggren J.G., Taube A., Sääf A., Hamberger B., Thyroid study group. Grave's hyperthyroidism : treatment with antithyroid drugs, surgery or radioiodine – A prospective, randomized study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. 81 : 2986-93.
16. Reinwein D., Benker G., König M.P., Pinchera A., Schatz H., Schleusener A. The different types of hyperthyroidism in Europe. Results of a prospective survey of 924 patients. *J. Endocrinol. Invest.* 1988; 11 : 193-200.
17. Leclere J., Bene M.C., Aubert V., Klein M., Pascal-Vigneron V., Weryha G., Faure G. Clinical consequences of activating germline mutations of TSH receptor, the concept of toxic hyperplasia. *Horm. Res.* 1997 ; 47: 158-62.
18. De Roux N. Mutations du récepteur de la TSH et hyperthyroïdie. *Act. Med. Int. Metabolismes – Hormones – Nutrition.* 1997, n°1 : 8-14.
19. Braverman L.E. Evaluation of thyroid status in patients with thyrotoxicosis. *Clin. Chem.* 1996; 42 : 174-8.
20. Niccoli P., Wion-Barbot N., Caron P., Henry J.F., De Micco C., Saint-Andre J.P., Bigorgne J.P., Modigliani E., Conte-Devolx B. and the French Medullary Study Group. Interest of routine measurement of serum calcitonin : study in a large series of thyroidectomized patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997 ; 82 : 338-41.
21. Gaches F., Delaire L., Nadalon S., Loustaud-Ratti V., Vidal E. Frequence des maladies autoimmunes chez 218 patients avec des pathologies thyroïdiennes autoimmunes. *Rev. Med. Interne* 1998 ; 19 : 173-9.
22. Klisnick A., Schmidt J., Dupond J.L., Bouchon K., Rousset H., Thieblot Ph., Humbert Ph., Vidal E., Aumaitre O. La place privilégiée des thyroépathies autoimmunes (TAI) au sein des syndromes auto-immuns multiples (SAM) : étude retrospective multicentrique de 44 observations. *Ann. Endocrinol.* 1997 ; 58 (suppl.) : 2954 (abstr.)
23. Lazarus J.H. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid* 1998 ; 8 : 909-13.
24. Bartalena L., Brugioni S., Grasso L., Bogazzi F., Burelli A., Martino E. Treatment of amiodarone induced thyrotoxicosis, a difficult challenge : results of a prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996 ; 81 : 2930-3.
25. Schlienger J.L., Kaltenbach G., Sapin R., Gasser F., Roul G., Offner M. Effets de l'amiodarone sur le profil hormonal thyroïdien. Actualisation à propos de nouvelles méthodes de dosage. *Ann. Endocrinol.* 1994; 55 : 33-8.
26. Iervasi G., Clerico A., Bonini R., Manfredi C., Berti S., Ravani M., Palmieri C., Carpi A., Biagini A., Chopra I.J. Acute effects of amiodarone administration on thyroid function in patients with cardiac arrhythmia. *J. Clin. Endocrinol.* 1997; 82 : 275-80.
27. Mekkakia-Benhabib C., Marcellin P., Colas-Linhart N., Castelnau C., Buyck D., Erlinger S., Bok B., Histoire naturelle des dysthyroïdies survenant sous interféron dans le traitement des hépatites chroniques C. *Ann. Endocrinol.* 1196 ; 57 : 419-27.