

Chapitre VI

Les dosages thyroïdiens

IV.1. Principes.

IV.1.1. Le principe de compétition.

Est utilisé pour doser la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3) qui sont des petites molécules. Le sérum à étudier est incubé avec un anticorps anti-hormone et un traceur: hormone native ou analogue portant le signal (isotopique, enzymatique, luminescent). Le traceur et l'hormone à doser entrent en compétition pour les sites de l'anticorps; plus la quantité d'hormone est élevée, moins la fixation du traceur (et donc le signal détecté) sera importante, et vice versa (**Fig. 07**) ; l'anticorps et le traceur sont ajoutés en quantité limitée : tout composé présent dans le sérum du patient capable de lier le traceur ou l'anticorps va modifier de façon significative l'équilibre de la compétition et artéfacter le dosage [19].

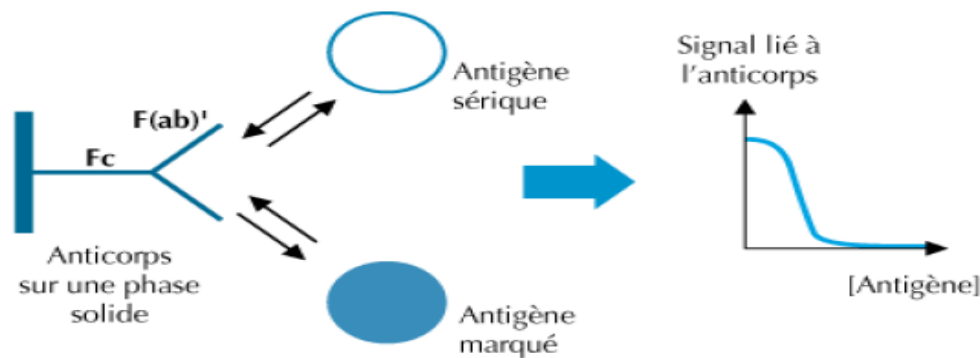


Figure 07 : Dosage par compétition des hormones thyroïdiennes [19]: une compétition a lieu entre l'antigène à doser et l'antigène marqué vis à vis d'un anticorps en quantité limitée sur une phase solide. La concentration sérique de l'antigène est inversement proportionnelle au signal.

IV.1.2. Le principe « sandwich ».

Est utilisé pour doser les molécules de taille importante comme la TSH. Ces dosages sont appelés aussi immunométriques (immunoradiométrique : IRMA, immunoenzymométrique : IEMA, etc.), ou dosages à deux sites. La TSH est prise en sandwich entre deux anticorps différents, un anticorps de capture et un autre anticorps portant le signal (**Fig. 08**). Les anticorps sont ici présents en excès, ce qui rend ces dosages beaucoup plus robustes. Ce type de dosage présente un gain de sensibilité, et un gain de spécificité par rapport aux dosages par compétition, car il y a une double reconnaissance épitopique [19].

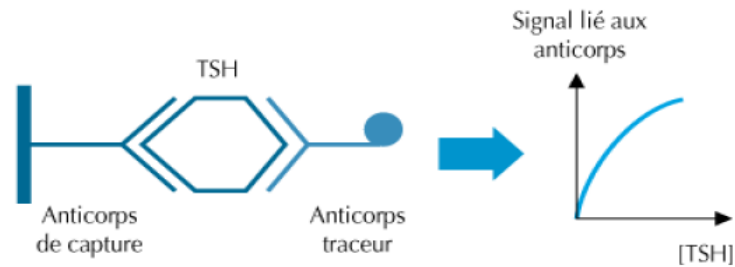


Figure 08 : Dosage immunométrique à deux sites (sandwich) de la TSH : la TSH est capturée par un anticorps en excès sur un support solide et un anticorps marqué (le traceur). L'intensité du signal est proportionnelle à la concentration en TSH [19].

Dans le principe de compétition comme dans le principe sandwich, après avoir laissé les anticorps réagir, les complexes antigènes-anticorps sont séparés, étape facilitée par la fixation de l'anticorps sur un support solide, ou phase solide (par exemple sur la paroi interne de tubes). Ensuite le signal lié à l'anticorps est mesuré. La séparation peut aussi se faire à l'aide d'un deuxième anticorps dirigé contre le premier, ou à l'aide du couple avidine-biotine (support solide recouvert de streptavidine, liant les anticorps biotinylés). Les dosages sont toujours réalisés en se rapportant à une courbe d'étalonnage construite à partir d'étalons contenant des concentrations définies d'hormone. Sur les appareils de dosage automatisé, cette courbe d'étalonnage est gardée en mémoire [19].

IV.2. Intérêts physiopathologiques et interprétation des résultats.

IV.2.1. Dosage de l'hormone thyroéostimulante (TSH).

Actuellement, tous les immunodosages de TSH sont calibrés par comparaison avec un étalon international (2e IRP80/558 : WHO) [20].

IV.2.1.1. Intérêts physiopathologiques.

La TSH est le paramètre le plus sensible et le plus précoce pour dépister les troubles thyroïdiens primaires: Si la concentration de TSH est normale, une dysthyroïdie primaire est exclue. La TSH est l'indicateur le plus sensible pour évaluer un dysfonctionnement thyroïdien primaire, car une variation minimale du taux de T4 libre provoque une réponse très amplifiée du taux de TSH. Cependant, la TSH répond aux variations de la T4 libre avec un temps de latence important, au moins 8 semaines pour une réponse complète, dont il faut tenir compte lors du contrôle hormonal de l'équilibre d'un traitement substitutif (ou de l'efficacité d'un traitement de l'hyperthyroïdie) [20].

IV.2.1.2. Interprétation des résultats.

- **Variations physiologiques.**

Rythme circadien.

La TSH est sécrétée selon un rythme circadien avec un pic nocturne (valeurs maximales à 02 h en moyenne, valeurs minimales dans l'après-midi). Certaines pathologies thyroïdiennes et non thyroïdiennes se traduisent de façon précoce par la diminution du pic nocturne.

Variation en fonction de l'âge.

À la naissance, on observe un pic néonatal de TSH, et les concentrations de TSH du nouveau-né sont supérieures à celles de l'adulte. Le dépistage néonatal de l'hypothyroïdie congénitale est réalisé au 3^e jour de la vie dans des laboratoires spécialisés, avec des techniques particulières, adaptées à la mesure de TSH sur quelques gouttes de sang total. Dans les semaines qui suivent la naissance, les concentrations physiologiques de TSH deviennent comparables à celles observées à l'âge adulte.

Variations observées au cours de la grossesse.

Les concentrations élevées d'hCG du 1^{er} trimestre de grossesse sont associées à une stimulation de la thyroïde, car l'hCG posséderait une activité « TSH- like ». Ceci se traduit par une diminution de la TSH au premier trimestre, qui, dans environ 5 % des cas, s'abaissera en dessous des valeurs de référence. Au 2^e et au 3^e trimestres, les concentrations de TSH remontent.

- **Valeurs observées dans les pathologies les plus fréquentes.**

Élévation de la concentration de TSH.

Par le rétrocontrôle, une élévation de la concentration de TSH évoque une hypothyroïdie primaire, quelle qu'en soit la cause, qui sera ou non compensée par la stimulation de la glande liée à l'activité de la thyrotropine. Dans le cadre d'un traitement substitutif, la concentration de TSH est très longue à se réajuster avec les hormones périphériques, et il est nécessaire d'attendre au moins 8 semaines avant de contrôler avec la TSH l'équilibre du traitement [20].

Diminution de la concentration de TSH.

À l'inverse, une diminution de la concentration de TSH évoque une hyperthyroïdie primaire (ou un surdosage dans le cas d'un traitement substitutif). Là encore, la TSH peut rester très longtemps effondrée alors que le patient est revenu à l'euthyroïdie avec le traitement [20].

IV.2.2. Dosage de l'hormone thyroxine (T4).

La T4 peut être dosée directement par une méthode radio immunologique (RIA) très sensible.

IV.2.2.1. Intérêts physiopathologiques.

La concentration de T4 libre (T4L) en particulier, et non pas de T4 totale (T4T), qui participe à la régulation de la sécrétion de TSH et qui, lorsqu'elle est anormale, induit des signes cliniques d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. Le dosage de la T4L a ainsi une plus grande sensibilité et spécificité diagnostique que celui de la T4T.

En pratique courante, le dosage de la T4L a supplanté l'index de T4L calculé à partir de la T4T et de la mesure de la capacité de fixation des hormones appréciée par le T-Uptake. Cependant, la T4T peut encore être dosée à l'aide d'immunodosages compétitifs après dissociation de la T4 de ses protéines de transport par l'ANS (8- anilino-naphtalène sulfonate) ou les salicylates.

Le dosage de T4L contribue au diagnostic d'hypo- ou hyperthyroïdie et à la surveillance du traitement par T4 ou par antithyroïdien de synthèse [21].

IV.2.2.2. Interprétation des résultats.

- **Variations physiologiques.**

Les valeurs usuelles de la T4L varient légèrement en fonction de la technique de dosage utilisée. Elles sont augmentées à la naissance et dans les premiers mois de la vie et plus modérément dans l'enfance. Elles restent dans l'intervalle de référence chez les personnes âgées. Elles sont abaissées chez la femme au deuxième et au troisième trimestre de la grossesse.

La T4T présente l'inconvénient de dépendre de la concentration en protéines de transport et de la liaison de la T4 à ces protéines. Elle s'élève en particulier quand la TBG s'élève pendant la grossesse ou dans le cas d'un traitement par oestroprogestatifs [21].

- **Valeurs observées en pathologie.**

Le dosage de la T4L est utilisé pour confirmer une dysthyroïdie suspectée par le clinicien à la suite de l'examen clinique associé à un résultat de TSH anormal. La T4L s'élève en cas d'hyperthyroïdie et s'abaisse en cas d'hypothyroïdie. Le dosage de T4L peut contribuer à la surveillance d'un traitement par T4 ou par antithyroïdien de synthèse.

La mesure de la T4L peut être soumise à l'influence d'inhibiteurs de liaison qui entrent en compétition avec les hormones thyroïdiennes pour la liaison aux protéines de transport. De plus, certaines méthodes fournissent des résultats abaissés quand la capacité de fixation du sérum est abaissée, comme c'est fréquemment le cas chez les patients atteints de maladies

graves non thyroïdiennes. Chez ces patients euthyroïdiens, la variabilité interméthodes de la T4L reste élevée et la T4L doit être interprétée avec précaution [21].

IV.2.3. Dosage de l'hormone triiodothyronine (T3).

La T3 peut être dosée directement par une méthode radio-immunologique (RIA) [22].

IV.2.3.1. Intérêts physiopathologiques.

Contrairement à celle de T3T, la concentration de T3L est indépendante des protéines de transport. De même que pour la thyroxine libre (T4L), c'est la T3L qui participe à la régulation de la TSH et donc au rétrocontrôle négatif de la sécrétion des hormones thyroïdiennes. C'est aussi la concentration de T3L et non de T3T qui, avec celle de T4L, détermine les signes cliniques d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. Pour toutes ces raisons, bien qu'il soit techniquement exigeant, le dosage de T3L tend à supplanter celui de T3T. La T3T peut cependant encore être dosée à l'aide de techniques compétitives d'immunoanalyse après dissociation de la T3 de ses protéines de transport par l'ANS (8- anilino-naphtalène sulfonate) ou les salicylates. En présence d'une TSH abaissée et d'une T4L normale, le dosage de T3L permet de confirmer une hyperthyroïdie. Il peut aussi participer à la surveillance d'un traitement thyroïdien par T3 notamment [22].

IV.2.3.2. Interprétation des résultats.

- **Variations physiologiques.**

La T3 est élevée à la naissance, elle décroît progressivement jusqu'à l'âge de 20 ans, se stabilise et peut diminuer encore au-delà de 60 ans. Pendant la grossesse, la T3T s'élève aux deuxième et troisième trimestres alors que la T3L s'abaisse [22].

- **Valeurs observées en pathologie.**

Notamment en présence d'un nodule thyroïdien toxique avec une TSH abaissée et une T4L normale, le dosage de T3 permet d'établir le diagnostic d'hyperthyroïdie à T3 (5 % des hyperthyroïdies). Il peut aussi être utile dans la surveillance d'un traitement thyroïdien par T3.

En revanche, le dosage de la T3 n'a pas de place dans le diagnostic de l'hypothyroïdie car sa concentration reste souvent normale dans les hypothyroïdies modérées et s'abaisse dans de nombreuses circonstances extrathyroïdiennes. Le « syndrome à basse T3 » est un épiphénomène secondaire à une agression clinique ou métabolique et réversible avec l'amélioration de l'affection causale. Ce syndrome est fréquemment observé chez les patients hospitalisés atteints de maladies aiguës ou chroniques, générales ou d'organes, au décours d'interventions chirurgicales et de traumatismes de toute nature (maladies graves non thyroïdiennes) et dans la plupart des circonstances s'accompagnant d'une carence énergétique.

Il est caractérisé par une diminution de la concentration plasmatique de T3T et T3L chez des patients cliniquement euthyroïdiens. D'un point de vue pratique, ces anomalies hormonales doivent être distinguées de celles qui relèvent d'une origine endocrinienne spécifique afin d'éviter des erreurs diagnostiques et thérapeutiques. Plus encore que dans d'autres circonstances, le résultat de T3L dépend alors fortement de la méthode de dosage [22].

IV.2.4. Dosage de l'hormone thyrocalcitonine.

Actuellement, on utilise des techniques immunométriques avec deux anticorps monoclonaux reconnaissant des sites spécifiques de la calcitonine mature, l'un étant fixé sur un support solide et l'autre étant marqué à l'iode¹²⁵ [23].

IV.2.4.1. Intérêts physiopathologiques.

C'est un inhibiteur physiologique de la parathormone. Son injection à dose pharmacologique provoque une hypocalcémie (augmentation de la réabsorption du calcium) et une hypophosphorémie. Cependant, son rôle dans le métabolisme osseux est encore mal connu et aucun trouble du métabolisme phosphocalcique n'accompagne l'hypercalcitoninémie. On observe une réponse sélective de la calcitonine au calcium et à la pentagastrine.

Lors du cancer médullaire (des cellules C) de la thyroïde, la concentration de calcitonine s'élève considérablement, surtout après stimulation par la pentagastrine. Son dosage est donc utilisé pour le dépistage et le suivi de ce type de cancer [23].

IV.2.4.2. Interprétation des résultats.

Les résultats doivent être interprétés avec beaucoup de prudence et en tenant compte de l'état du patient. Lors d'un dépistage, il faut connaître la possibilité d'une élévation de la calcitonine de base et du pic sous pentagastrine lors de pathologies thyroïdiennes bénignes liées à une hyperplasie des cellules C. De même, on peut rencontrer une hypercalcitoninémie lors de certaines pathologies non thyroïdiennes comme les insuffisances rénales chroniques, chez les patients dialysés, dans des tumeurs neuroendocrines.

Selon les dernières recommandations du GETC (groupe d'étude des tumeurs à calcitonine), un pic supérieur à 30 ng/L est suspect et ne se retrouve que chez 4 % des témoins normaux adultes.

Actuellement, l'intérêt diagnostique majeur du dosage de calcitonine reste le dépistage et la surveillance du cancer médullaire de la thyroïde. Certains signes cliniques comme flush et diarrhées, associés à un nodule thyroïdien sont évocateurs de cancer médullaire et conduisent à sa prescription. De même, un contexte familial de néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2) ou de phéochromocytome est un point d'appel [23].