

Chapitre IV - B - 1 : Bilan thyroïdien

1. Rappel physiologique

La glande thyroïde élabore la thyroglobuline, qui est ensuite iodée, et dont la protéolyse libère une hormone avec 4 atomes d'iode : la tétra-iodothyronine ou T4. Par transformation avec perte d'un atome d'iode, la T4 se transforme en tri-iodothyronine ou T3, qui est la forme hormonale active.

20% de la T3 circulante est directement sécrétée par la thyroïde, les 80% restant proviennent d'une désiodation périphérique.

Ces hormones sont en grande partie liées à des transporteurs dont les principaux sont la *thyroxin binding globulin* (TBG) et l'albumine. Les formes non liées, donc **libres** (free : FT4 et FT3) représentent de l'ordre de 0,1% de la totalité : 0,3% pour la T3 et 0,03% pour la T4. Ce sont les formes actives. Leur taux est indépendant des concentrations de transporteurs, à la différence des hormones totales.

La production hormonale est activée par une stimuline hypophysaire : la *thyroxin stimulating hormon* (TSH), elle-même sous l'influence d'un stimulant hypothalamique : *thyroxin releasing factor* (TRF).

La concentration en hormones circulantes est régulée par rétrocontrôle : l'augmentation des hormones thyroïdiennes diminue la sécrétion de TSH et inversement.

Il y a un lien inverse entre le taux de TSH et celui de T4 libre (FT4), avec cependant une longue période d'ajustement, de l'ordre de deux mois !

Les **hormones thyroïdiennes** agissent sur de nombreuses fonctions de l'organisme, principalement en stimulant le métabolisme.

Les **pathologies** thyroïdiennes, selon le niveau des hormones, sont dites :

- Hypothyroïdiennes si les hormones circulantes sont abaissées.
- Hyperthyroïdiennes si les hormones circulantes sont augmentées.
- Euthyroïdiennes si les hormones circulantes sont inchangées.

Si la pathologie touche en premier la glande thyroïde, elle est dite périphérique alors que si elle touche initialement l'hypophyse qui stimule la thyroïde, elle est dite centrale.

Les dysthyroïdies d'origine centrale sont très rares.

Les pathologies thyroïdiennes ont souvent une composante auto-immune : thyroïdite d'Hashimoto (hypothyroïdie), ou maladie de Basedow (hyperthyroïdie).

Le **bilan biologique** de la thyroïde est effectué couramment, sans condition particulière.

Il permet de détecter, de diagnostiquer (avec l'aide de l'imagerie médicale et éventuellement l'analyse cytopathologique), et de suivre les pathologies dans lesquelles il y a un défaut ou d'un excès d'activité des hormones thyroïdiennes.

2. Les paramètres du bilan thyroïdien

□ TSH

Elle est devenue, dans les années 1980-1990, ultrasensible, capable de détecter des variations infimes liées aux pathologies de la thyroïde, même lorsque celles-ci sont compensées par un mécanisme régulateur. Les méthodes de 3^{ème} génération dosent avec précision des valeurs < 0,05 mUI/l.

C'est le paramètre majeur du bilan thyroïdien, souvent dosé seul en dépistage.

La TSH subit une **variation nyctémérale** pouvant aller jusqu'à 30%. Le maximum est entre 3 et 6 h et le minimum en fin d'après-midi pour les personnes qui dorment la nuit. Il est donc préférable de faire le prélèvement toujours à la même heure dans un suivi, et préférentiellement le matin pour lequel les normes sont ajustées.

De nombreux **facteurs non thyroïdiens** peuvent influencer sur le taux de TSH circulant : le jeûne, les régimes restrictifs et certaines formes de malnutrition peuvent l'abaisser, tout comme l'exercice physique intense et durable et certains troubles neuro-psychiques (dépression).

Elle tend à augmenter avec l'âge, en situation de stress ou lors d'une absence prolongée de sommeil. Elle varie également, dans un sens ou dans l'autre sous l'influence de diverses maladies chroniques, de certains médicaments ou de la grossesse.

Interprétation

- Une TSH normale en test de dépistage permet en principe de conclure à une fonction thyroïdienne normale. Il y a cependant des situations de discordance clinique/biologie qui interrogent.
- La TSH augmente dans les hypothyroïdies périphériques, même minimes. Dans le cas d'hypothyroïdies franches, elle atteint facilement 10 à 100 fois les valeurs usuelles, des chiffres impressionnant du fait de la sensibilité de la technique, qui ne reflètent pas la situation clinique.
- La TSH diminue en cas d'hyperthyroïdie périphérique et devient indétectable en cas d'hyperthyroïdie franche. La grande précision dans les valeurs basses permet le suivi.
- 95% de la population sans pathologie thyroïdienne se situe entre 0,4 et 2,5 mUI/l. La signification des valeurs entre 2,0 et 4,0 est sujette à discussion. Certains praticiens les voient comme un signe de faiblesse thyroïdienne. D'autre part, les sujets avec une TSH entre 2,0 et 4,0, surtout associée à des anticorps antithyroïdiens, auraient un risque accru de développer une hypothyroïdie dans les 20 ans.
- Le tableau suivant donne l'interprétation des valeurs de TSH en observant la pathologie thyroïdienne du point de vue périphérique (origine thyroïdienne) et central (origine hypophysaire).

Valeurs TSH (mUI/l)	Point de vue périphérique	Point de vue central
< 0,4	Hyperthyroïdie	Hypothyroïdie
0,4 à 2,0	OK	OK
2,0 à 4,0	Risque accru d'hypothyroïdie ?	
4 à 10	Hypothyroïdie infraclinique	Hyperthyroïdie
> 10	Hypothyroïdie	

La TSH a longtemps été considérée comme un marqueur très fiable de la fonction thyroïdienne.

Elle n'est cependant pas un fidèle reflet de la réalité clinique. La corrélation entre valeur de TSH et symptômes liés à la fonction thyroïdienne est inconstante. Il a été observé des discordances nettes entre un état clinique très évocateur d'hypothyroïdie et une TSH non perturbée.

Le décalage d'ajustement de la TSH par rapport aux variations de T4 libre, et le fait qu'il y a des isoformes de l'hormone qui n'ont pas la même activité peuvent expliquer en partie cela.

Il reste de ce point de vue quelque chose à découvrir.

☐ HORMONES THYROÏDIENNES SANGUINES

Les hormones totales T3 et T4 sont dosées aujourd'hui par leur formes libres FT3 (T3 libre) et FT4 (T4 libre), dont les résultats sont beaucoup plus significatifs que les hormones totales.

Elles sont prescrites dans le cadre du diagnostic et du suivi des pathologies thyroïdiennes.

Dans l'évolution habituelle d'une hypothyroïdie : au départ seule la TSH est augmentée, puis vient la baisse de la FT4 et plus tardivement celle de la FT3.

– FT3 et FT4 sont normales dans les hypothyroïdies débutantes (leur sécrétion est compensée par une augmentation de la TSH) et diminuent quand l'hypothyroïdie est franche.

– FT3 et FT4 sont augmentées dans les hyperthyroïdies.

– La FT3 peut être abaissée de façon isolée dans certains cas, sans qu'il y ait insuffisance de la fonction thyroïdienne. C'est le "syndrome de la basse T3" qui touche surtout les personnes âgées ou les sujets atteints d'une affection sévère (mécanisme d'épargne énergétique). Il peut s'agir d'une production accrue de T3 réverse (cf. autres examens)

Paramètre	nmol ou pmol/l *	µg ou ng/l *	Paramètre	nmol ou pmol/l *	µg ou ng/l *
T4 totales	66 à 181 nmol/l	51 à 140 µg/l	T3 totales	1,3 à 3,0 nmol/l	0,85 à 2,0 µg/l
FT4	12 à 22 pmol/l	9,0 à 17,0 ng/l	FT3	4,0 à 7,0 pmol/l	2,5 à 4,5 ng/l
* nmol = 1000 pmol ; ng = 1000 pg			T3 reverse	0,1 à 0,6 pmol/l	0,07 à 0,40 ng/l

❑ LES ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS (AAT)

Ce sont des auto-anticorps que l'on retrouve de manière variable dans les pathologies thyroïdiennes, auto-immunes ou non, y compris dans les cancers. Ils sont aussi présents chez des sujets sains.

Ils ne sont pas suffisants pour affirmer le diagnostic d'une pathologie thyroïdienne, ils y contribuent fortement dans certains cas.

La quantité d'anticorps indiquée par son dosage n'est pas en corrélation avec la sévérité des symptômes. Leur suivi peu pratiqué, ne permet pas de dire s'il y a une corrélation entre les variations du taux d'anticorps et l'intensification ou le ralentissement du processus auto-immun.

• Ac anti-thyroperoxydase (anti-TPO)

Ils sont dirigés contre la peroxydase thyroïdienne. Ce sont les marqueurs d'auto-immunité thyroïdienne les plus significatifs, corrélés à l'abondance de l'infiltrat lympho-plasmocytaire et directement impliqués dans la cytotoxicité vis-à-vis de la glande thyroïde.

Lors de leur découverte, ils peuvent être associés à une euthyroïdie (cas le plus fréquent), une hypothyroïdie infraclinique, ou une hypothyroïdie vraie.

- L'apparition d'anticorps anti-TPO est la première anomalie observée dans la thyroïdite de Hashimoto. Ils sont également présents dans la majorité des cas de maladie de Basedow.
- En début de grossesse, ils sont prédictifs d'un risque important (50%) de thyroïdite du post-partum.
- Des faibles concentrations d'anti-TPO sont parfois détectées lors certaines pathologies auto-immunes non thyroïdiennes, et chez les sujets sans pathologie connue.
- Chez le nouveau-né, anti-TPO, et anti-TG ne sont pas liés à une pathologie thyroïdienne.

• Ac anti-thyroglobuline (anti-TG)

Ils sont dirigés contre la thyroglobuline avec un rôle pathogène inconnu. Ils sont détectés chez un faible pourcentage de sujets sains où ils pourraient être annonciateurs d'un processus auto-immun futur, et assez couramment lors des pathologies auto-immunes thyroïdiennes, souvent associés aux anti-TPO.

• Ac anti-récepteur de la TSH (TRAK)

Ils sont dirigés contre le récepteur thyroïdien de la TSH, et ils peuvent se comporter de deux manières opposées :

- Soit comme stimulants mimant l'action de la TSH qui induisent l'hyperthyroïdie dans la maladie de Basedow.
- Soit, plus rarement, comme des bloquants qui inhibent l'activité TSH, favorisant alors une hypotrophie de la glande thyroïde.

Ils passent la barrière hémato-placentaire et peuvent entraîner des dysthyroïdies néonatales.

Ils sont un élément important du diagnostic de la maladie de Basedow, cependant absents dans 10 à 20% des cas. Leur taux a un lien avec le pronostic.

Le tableau suivant résume la fréquence des AAT dans diverses situations :

PATHOLOGIE	Anti-TPO	Anti-TG	Anti-RTSH
Hashimoto	90-98 %	60-80 %	10-20 %
Basedow	70-85 %	30-40 %	80-90 %
MAI* non thyroïdiennes	20-40 %	10-40 %	
Sujets sans pathologie connue	3-10 %	1-5 %	1-5 %

* MAI = maladies auto-immunes

❑ AUTRES PARAMÈTRES

• Le dosage de l'**iode urinaire**, idéalement sur urines de 24h est couramment effectué sur échantillon du matin pour simplifier le prélèvement. Il évalue les stocks disponibles et révèle une éventuelle carence. La déficience en iode favorise les hypothyroïdies.

Il s'agit cependant d'une indication ponctuelle, qui peut varier en fonction de l'alimentation des jours précédents. Les apports en iode sont parfois significativement différents d'un jour à l'autre. D'autre part, l'élimination n'est pas le meilleur indicateur du stock de l'organisme, celle-ci pouvant être réduite par une bonne utilisation de l'iode disponible.

L'interprétation se fait selon le tableau suivant :

Iode urinaire	Statut en iode	Iode urinaire	Statut en iode
> 100 µg/l	OK	20 à 50 µg/l	Carence modérée
50 à 100 µg/l	Déficit faible	< 20 µg/l	Carence sévère

• La **thyroglobuline** est la molécule initiale qui se métabolise en hormones iodées.

Elle traduit l'activité des tissus de la glande thyroïde.

Elle augmente dans les hyperplasies de la glande (hyperthyroïdie, certaines tumeurs) et diminue dans les hypoplasies (primaires ou secondaires à un apport exogène de T4).

Elle permet ainsi de préciser certaines situations dont le diagnostic est difficile.

Sa détermination est faussée en présence d'anticorps anti-thyroglobuline, ceux-ci doivent donc être dosés en parallèle pour valider le résultat.

Lors des cancers de la thyroïde, le suivi à partir d'un dosage avant intervention chirurgicale évalue l'étendue de l'exérèse et surveille ensuite l'apparition éventuelle d'une récurrence.

• La **thyroxine binding globulin (TBG)** est le transporteur principal des hormones thyroïdiennes circulantes, assurant le transport de la T3 et de 2/3 de la T4. Ses variations de concentration modifient la quantité d'hormones thyroïdiennes biodisponibles. Elles entraînent une modification des hormones totales mais généralement pas des formes libres FT3 et FT4. Les formes libres actives sont réajustées après activation du rétrocontrôle qui module l'activité de la glande thyroïde de manière à maintenir une activité constante. La régulation homéostatique permet, dans ce cas, de maintenir l'activité physiologique.

La TBG varie dans plusieurs situations physiologiques ou pathologiques. Notamment, elle augmente lors des hyper-œstrogénies (grossesse ou autre) et diminue dans les hypersurrénauxismes et lors de la prise de certains médicaments.

Son dosage isolé a peu d'intérêt. Le rapport T3/TBG permet toutefois une détection plus sensible que la FT3 seule de certaines hypothyroïdies.

Un rapport < 0,04 serait un signe d'alerte d'une tendance à l'hypothyroïdie.

• T3 reverse (r-T3)

La T3 réverse est issue de la transformation de la T4 en T3, mais avec une configuration différente de la T3 active (L-T3). C'est une structure biologiquement inactive. Elle intervient dans la régulation de l'activité hormonale. La production accrue de rT3 conduit à un abaissement de l'activité hormonale, ce qui préserve l'énergie en abaissant le métabolisme de base. Elle pourrait s'être développée comme solution aux périodes famines. Ce mécanisme peut se mettre en place de manière inappropriée dans certains contextes, et favorise alors la survenue d'une hypothyroïdie.

Le dosage habituel de T3 détermine la forme L, active. Quand elle est anormalement basse, la présence augmentée de r-T3 (dosée dans certains laboratoires spécialisés) peut donner une explication.

L'interprétation doit cependant être prudente, des résultats paradoxaux sont observés lors de la perturbation de la fonction rénale. Les valeurs habituelles (0,1 à 0,6 nmol/l) augmentent de 20 à 40 % en été, favorisant ainsi l'adaptation du métabolisme basal à des températures plus élevées.

• Hormones thyroïdiennes urinaires

Le dosage des T3 et T4 totales urinaires est un examen ancien, considéré comme obsolète, et quasiment plus pratiqué. Il est cependant un reflet de la quantité d'hormones circulantes pendant 24 heures, indépendamment des fluctuations au cours de la journée.

Des observations ont montré des valeurs abaissées de ce dosage dans des situations de faiblesse thyroïdienne, avec des manifestations cliniques, alors que le bilan classique n'était pas perturbé¹.

T3 urinaires : 800 à 2 500 pmol/24h - T4 urinaires : 550 à 3 160 pmol/24h.

❑ TEST AU TRF

Le TRH ou TRF (*Thyrotropin Releasing Hormon/Factor*) est un peptide sécrété physiologiquement par l'hypothalamus. Il stimule l'hypophyse pour la synthèse et la sécrétion de TSH et de prolactine.

Le test au TRF se déroule en plusieurs temps : un prélèvement initial, l'injection de TRF et un ou plusieurs prélèvements dans l'heure qui suit. La TSH (ou la prolactine) sont dosées dans ces divers prélèvements. Les valeurs obtenues, comparées à celles habituellement observées, renseignent sur la capacité de réponse de l'hypophyse à la stimulation.

Ce test, rarement mis en œuvre, est utile dans certains contextes :

- Exploration de dysthyroïdies atypiques pour déterminer la capacité fonctionnelle de l'hypophyse.
- Exploration des hyper-prolactinémies.
- Exploration des adénomes hypophysaires.

3. Principaux paramètres thyroïdiens en fonction des pathologies

PATHOLOGIES THYROÏDIENNES	TSH	FT4	FT3	AAT
Pathologies euthyroïdiennes	N	N	N	
Hypothyroïdie centrale	↘	↘	↘	
Hypothyroïdie périphérique	++	N ou -	N ou -	Fréquents
Hyperthyroïdie centrale	↗	↗	↗	
Hyperthyroïdie périphérique	↘↘	↗	↗	Fréquents
Pathologies auto-immunes	Variables			Présents
Cancers thyroïdiens	N	N	N	Parfois
Syndrome de basse de T3	N	N	↘	

Le bilan biologique renseigne sur le niveau de fonctionnement des hormones thyroïdiennes, l'origine d'un dysfonctionnement, l'existence ou non d'un processus auto-immun, et une éventuelle déficience en iode.

La TSH dosée seule permet un dépistage large de manière simple.

Lors de signes cliniques évoquant une hypothyroïdie sans TSH augmentée, et plus particulièrement si elle est située entre 2,0 et 4,0 mUI/l, certains auteurs préconisent d'approfondir la recherche, des fonctionnements insuffisants de la thyroïde ayant été observés sans impact significatif sur les taux de TSH et d'hormones circulantes. Le sujet est en débat.

¹ Dr BENOIT CLAYS : En finir avec l'hypothyroïdie - Thierry Souccar Éditions, 2015