

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique
Université de Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou
Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques
Département de Biochimie-Microbiologie



Mémoire de fin d'études

En vue d'obtention du diplôme Master II

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

THEME

La thyroïde : Pathologies et exploration biochimique

Présenté et soutenu le 27/12/2020

Réalisé par :

M^{elle} HALIMI Kenza

M^{elle} LOUFFAR Thanith

Présenté devant le jury :

Mme Hellal Zohra

Présidente

MAA, UMMTO

Mme ASMANI Katia Louiza

Examinatrice

MCB, UMMTO

Mr LEFSIH Khalef

Promoteur

MCA, UMMTO

Année universitaire : 2019-2020

Remerciements

La rédaction de ce mémoire nous a donné l'occasion d'adresser tous nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont ainsi contribué à l'élaboration de ce mémoire pour valider notre master.

*Tout d'abord, nous tenons à exprimer nos vifs remerciements et notre profonde gratitude à notre encadreur **Dr. Lefsih Khalef**, maître de conférences en Biochimie et chef de département biochimie-microbiologie à l'UMMTO pour nous avoir dirigés et accompagnés tout au long de la réalisation de ce mémoire, pour ses précieux conseils, pour le temps qu'il a bien voulu nous consacrer ainsi que pour son encadrement exemplaire.*

*Nous tenons aussi à exprimer notre sincère reconnaissance envers **Dr. Mamou M**, Maître-assistant hospitalo-universitaire en Chimie Analytique à l'UMMTO et chef de service de laboratoire d'hémobiologie à l'hôpital BALOUA, pour ses orientations.*

Nos vifs remerciements vont également aux membres de jury :

*À **Mme HELLAL Zohra** qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de ce mémoire.*

*À **Mme ASMANI Katia Louisa** d'avoir accepté d'examiner ce modeste travail et de l'enrichir par ses propositions et ses corrections très intéressantes.*

Nos remerciements s'étendent également à tous nos enseignants durant les années d'études.

Nous adressons enfin une pensée spéciale à nos parents, dont tous les mots ne sauraient exprimer notre gratitude et reconnaissance à eux pour les sacrifices qu'ils ont faits pour nous voir réussir, pour le soutien moral, les encouragements et pour leurs amours inconditionnels. Merci de nous avoir aidé à construire notre avenir «Que dieu vous garde ».

Un grand merci pour tous ceux et celles qui ont participé de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail de fin d'étude.

Merci à tous

Dédicace

À mes chers parents

À mes sœurs " Melissa, Lina, Céline "

À toute ma famille

À tous mes amis

À tous ceux qui m'ont souhaité le succès et le bonheur dans ma vie.

À tous ceux qui me sont chers

Je dédie ce modeste travail

KENZA

Que tous les efforts consentis pour la réalisation de ce travail soient dédiés :

À mon père qui m'a éclairé le chemin par ses conseils judicieux

À ma mère toujours soucieuse de ma réussite

À mon frère Idir

À mes Sœurs "Tinhinane et Thafsouth"

À ma grand-mère Fatma

A tous ceux que j'aime

THANITH

Résumé

La thyroïde est une glande endocrine située à la base du cou. Elle est un véritable chef d'orchestre de notre métabolisme par sa production de deux hormones T3 et T4 cruciales pour le fonctionnement optimal de presque tous les tissus et la régulation de l'ensemble des mécanismes corporels. La synthèse et la sécrétion de ces hormones sont régulées par l'axe hypothalamo-hypophysaire via la sécrétion de la TSH ; mais parfois il arrive que cette synthèse hormonale déraile. Par ailleurs, d'autres troubles telles que les goitres, les nodules et les cancers thyroïdiens, engendrent des altérations morphologiques en plus de la perturbation de cette machine hormonale. Afin de diagnostiquer et de traiter au mieux ces maladies, plusieurs dosages performants des paramètres thyroïdiens sont actuellement à la disposition des médecins.

Ce présent travail de synthèse a plusieurs finalités : il va permettre de donner un aperçu sur les caractéristiques anatomopathologiques de la thyroïde ainsi de mettre en valeur l'importance des dosages et des procédures de l'exploration biochimique les plus utilisées pour diagnostiquer et assurer le suivi des pathologies thyroïdiennes.

Mots clés : Thyroïde ; hormones thyroïdiens ; pathologies thyroïdiennes ; T4 (thyroxine) ; T3 (tri-iodothyronine) ; TSH (thyréostimuline).

Abstract

The thyroid is an endocrine gland located at the base of the neck. It is a true conductor of our metabolism by its production of two hormones T3 and T4 crucial for the optimal functioning of almost all tissues and the regulation of all bodily mechanisms. The synthesis and secretion of these hormones is regulated by the hypothalamic-pituitary axis via the secretion of TSH; but sometimes it happens that this hormonal synthesis derails. In addition, other disorders such as goiters, nodules and thyroid cancers, generate morphological alterations in addition to the disruption of this hormonal machine. In order to best diagnose and treat these diseases, several efficient assays of thyroid parameters are currently available to physicians.

This present review has several purposes: it will make it possible to give an overview of the anatomopathological characteristics of the thyroid as well as to highlight the importance of the assays and procedures of biochemical exploration the most used to diagnose and ensure the follow-up thyroid pathologies.

Keywords: Thyroid, Thyroid hormones; Thyroid pathologies; T4 (thyroxin), T3 (tri-iodothyronine); TSH.

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : Anticorps.

AITD : Maladies auto-immunes thyroïdiennes.

ATC : Cancer anaplasique de la thyroïde.

BA : Tests biologiques.

CeH : Hypothyroïdie centrale.

CT: Cancer de la thyroïde.

DIT : Di-iodotyrosine.

DTC : Cancer différencié de la thyroïde.

ECLIA: Dosage immunologique par électrochimiluminescence.

ELISA : Dosage immuno-enzymatique sur support solide.

FTC : Cancer folliculaire de la thyroïde.

FT3 : T3 libre.

FT4 : T4 libre.

hCG : Gonadotrophine chorionique humaine.

HT: Hormone thyroïdienne.

HaT : Thyroïdite d'Hashimoto.

IMA : Dosage immunologique.

MIT: Mono-iodotyrosine.

MTC : Carcinome médullaire de la thyroïde.

NIS : Symporteur d'iodure de sodium.

NTI : Maladie non thyroïdienne.

PPT : Thyroïdite de post-partum.

PTC : Cancer papillaire de la thyroïde.

RIA : Dosage radio-immunologique.

RTSH : récepteur de la TSH.

rT3: Triiodothyronine reverses.

TBAb: TSH receptor blocking antibodies.

TBG: Thyroxin binding globulin.

TFT : test de la fonction thyroïdienne.

Tg: Thyroglobuline.

TPO: Thyroperoxydase.

TRAb: TSH receptor autoantibodies.

TRH: Thyrotropin-releasing hormone.

TSAb: Thyroid stimulating antibody.

TSH: Thyroid Stimulating Hormone.

TTR: Transthyrétine.

TT3 : Tri-iodothyronine totale.

TT4 : Thyroxine totale.

T3 : Triiodothyronine.

T4 : Tétrai-iodothyronine ou thyroxine.

LISTE DES FIGURES

Figure	Titre	Page
1	Localisation et morphologie de la glande thyroïde.	02
2	Les dimensions des lobes thyroïdiens.	03
3	Vascularisation et innervation de la glande thyroïde.	05
4	Coupe histologique de la thyroïde.	06
5	Schéma représentatif des follicules thyroïdiens en activité et au repos.	06
6	Structure des hormones thyroïdiennes.	07
7	Schéma de synthèse des hormones thyroïdiennes.	10
8	La désiodation des hormones T4 et T3.	11
9	La régulation de la fonction thyroïdienne.	12
10	Le goitre.	16
11	Forme histologique d'un adénome thyroïdien.	19
12	Aspect microscopique d'un cancer papillaire de la thyroïde.	25
13	Aspect microscopique d'un cancer folliculaire de la thyroïde.	26
14	Représentation de la voie de signalisation MAP-kinase impliquée dans le cancer anaplasique.	27
15	Coupe histologique d'un carcinome médullaire de la thyroïde contenant classiquement de l'amylose.	28
16	Dosage non compétitif immunométrique (technique sandwich) de la TSH.	30
17	Dosage compétitif immunométrique de T4 et T3 libres.	33
18	Les six principaux types d'interférences avec leurs sites affectés dans les deux types d'immunoessais.	44

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Titre	Page
I	Classification clinique des goitres selon les critères de l'OMS (1994).	18
II	Facteurs génétiques et non génétiques impliqués dans la maladie de Basedow.	23
III	Valeurs de références des hormones thyroïdiennes libres.	34
IV	Différents modèles de test de la fonction thyroïdienne qui pourraient être rencontrés dans la pratique clinique et leurs causes.	35
V	Intérêts cliniques des dosages des anticorps antithyroïdiens.	40
VI	Examens de biologie à mettre en œuvre en fonction des maladies thyroïdiennes.	46

TABLE DES MATIERES

Remerciements

Dédicaces

Résumés

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I : LA GLANDE THYROÏDE

I.1 Définition de la glande thyroïde 2

I.2 Anatomie de la glande thyroïde 2

 I.2.1 Localisation générale 2

 I.2.2 Morphologie de la glande thyroïde 2

 I.2.3 Poids et dimensions de la glande thyroïde 3

 I.2.4 Vascularisation et innervation 3

 I.2.4.1 Vascularisation artérielle 3

 I.2.4.2 Vascularisation veineuse 4

 I.2.4.3 Lymphatiques 4

 I.2.4.4 Nerfs 4

I.3 Histologie de la glande thyroïde 5

 I.3.1 Les cellules folliculaires ou thyrocytes 5

 I.3.2 Les cellules parafolliculaires ou cellules C 7

I.4 Physiologie de la glande thyroïde 7

 I.4.1 Structure des hormones thyroïdiennes 7

 I.4.2 Biosynthèse des hormones thyroïdiennes 8

 I.4.2.1 L'iode 8

 I.4.2.2 La thyroglobuline 8

 I.4.2.3 Les étapes de synthèse des hormones thyroïdiennes 9

 I.4.3 Le catabolisme des hormones thyroïdiennes 11

 I.4.4 La régulation de la fonction thyroïdienne 11

 I.4.5 Effets biologiques des hormones thyroïdiennes 13

 I.4.5.1 Action sur les métabolismes 13

 I.4.5.2 Action sur les organes et fonctions de l'organisme 14

CHAPITRE II : LES PATHOLOGIES THYROÏDIENNES

II.1 Les goitres simples 16

II.1.1 Définition.....	16
II.1.2 Physiopathologie	16
II.1.2.1 Goitrogénèse.....	16
II.1.2.2 Facteurs goitrigènes	17
II.2 Les nodules thyroïdiens	18
II.2.1 Définition.....	18
II.2.2 Types de nodules thyroïdiens	18
II.3 Hypothyroïdies	19
II.3.1 Hypothyroïdies d'origine thyroïdienne	20
II.3.2 Hypothyroïdie d'origine centrale	22
II.4 Hyperthyroïdies	22
II.4.1 Définitions	22
II.4.2 Etiologie.....	22
II.5 Les cancers thyroïdiens	24
II.5.1 Les différents types de cancer thyroïdiens	24
CHAPITRE III : EXPLORATION BIOCHIMIQUE DE LA GLANDE THYROÏDE	
III.1 Introduction	29
III.2 Examens biologiques utiles dans l'exploration de la thyroïde.....	29
III.2.1 Bilan hormonal.....	29
III.2.1.1 Dosage de la thyroïdostimuline (TSH).....	29
III.2.1.2 Dosage de la thyroxine (T4) et de la triiodothyronine (T3).....	31
III.2.1.3 Interprétation des dosages	34
III.2.2 Bilan immunologique.....	36
III.2.2.1 Dosage des anticorps antithyroïdiens	36
III.2.2.2 Intérêts cliniques des dosages des anticorps antithyroïdiens	40
III.2.3 Autres dosages.....	41
III.2.4 Les marqueurs du cancer thyroïdien	41
III.3 Les pièges de la mesure et de l'interprétation des tests de la fonction thyroïdienne	42
III.3.1 Interférences des tests de laboratoire	43
III.3.2 Situations d'interprétation difficile des tests de la fonction thyroïdienne : cas particuliers.....	44
III.4 Exploration et surveillance des maladies thyroïdiennes	45
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	47
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

Introduction

La glande thyroïde, la plus volumineuse des glandes à sécrétion interne. Elle est située à la base du cou, formée de deux lobes reliés par un isthme, pesant entre 15 et 30 g. Cette glande est responsable de la synthèse des hormones iodées : la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3) (**POLICENI *et al.*, 2012**).

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle crucial dans la différenciation tissulaire, le développement, la croissance et dans la régulation métabolique. Elles sont nécessaires au bon fonctionnement de la quasi-totalité des tissus où elles agissent de façon décisive sur la consommation en oxygène et le taux métabolique. La synthèse et la sécrétion de ces hormones sont maintenues dans des limites étroites par des mécanismes de régulation très sensibles (**MULLUR *et al.*, 2014**).

Cependant, il existe de nombreuses pathologies perturbant cette synthèse hormonale ; Il s'agit d'altérations morphologiques, ou de modifications des sécrétions hormonales ou de cancer, touchant ainsi directement ou indirectement le fonctionnement de la thyroïde, de l'axe thyrotrope et par conséquent de multiples répercussions sur l'organisme.

Les maladies thyroïdiennes font partie des affections fréquentes et posent de nombreux problèmes diagnostiques et thérapeutiques. Pour cela, une exploration biochimique de la thyroïde en complément de l'évaluation clinique est indispensable à un bon diagnostic et à une bonne évaluation pronostique de ces maladies (**SZYMANOWICZ *et al.*, 2010**).

A la diversité des patients et des pathologies s'ajoute la diversité des méthodes et des examens biologiques mis en jeu. De ce point émerge notre objectif qui de donner un aperçu des caractéristiques anatomopathologiques de la thyroïde ainsi que de mettre en valeur l'importance des dosages et des procédures de l'exploration biochimique les plus utilisés pour diagnostiquer et assurer le suivi des pathologies thyroïdiennes.

Notre travail s'articule en trois chapitres. Le premier chapitre retrace les rappels et les généralités sur la glande thyroïde ; le deuxième chapitre récapitule les différentes pathologies thyroïdiennes ; le troisième chapitre est consacré aux dosages et techniques utilisés dans l'exploration de la thyroïde. Le document se termine par une conclusion générale et des perspectives.

CHAPITRE I

La glande thyroïde

I.1 Définition de la glande thyroïde

Le mot thyroïde provient du mot grec «thyroeidos», qui signifie thyros : bouclier, eidos : forme.

La glande thyroïde est une glande endocrine située à la base du cou. Elle représente le gendarme de la régulation corporelle grâce à la production d'hormones capables d'ordonner les actions à distance de la thyroïde.

La thyroïde est l'unique glande de l'organisme qui stocke son produit de sécrétion au sein de ces cellules (HAJAR, 2018).

I.2 Anatomie de la glande thyroïde

I.2.1 Localisation générale

La glande thyroïde est située dans la partie antéro-inférieure du cou, sous le larynx et contre la trachée (Figure 01). L'organe commence de la ligne oblique du cartilage thyroïdien (pomme d'Adam) et s'étend de façon inférieure à environ le cinquième ou le sixième anneau trachéal (IMAM et AHMAD, 2016).

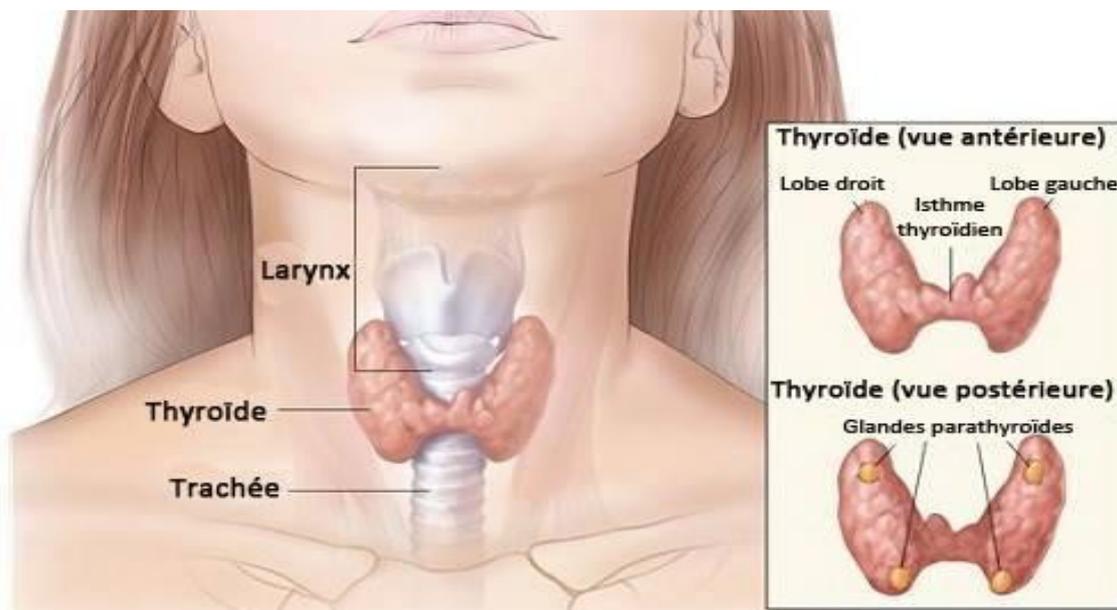


Figure 01 : Localisation et morphologie de la glande thyroïde (NETTER et LAMOGLIA, 2012).

I.2.2 Morphologie de la glande thyroïde

La thyroïde est la plus volumineuse des glandes endocrines, de couleur rouge brunâtre. Le corps thyroïde est formé de deux lobes latéraux asymétriques réunis ensemble par un isthme d'où naît de manière inconstante le lobe pyramidal (ou lobe de Lalouette) sous forme

d'un prolongement supérieure un peu latéralisé à gauche. L'ensemble vu de face revêt grossièrement la forme d'un "H" ou d'un papillon (RYNDAK-SWIERCZ, 2010).

Il existe généralement quatre glandes parathyroïdes qui pèsent 40 mg chacune et sont situées en arrière et en dessous de la thyroïde (BROWN *et al.*, 2017).

I.2.3 Poids et dimensions de la glande thyroïde

A l'état normal, la glande thyroïde pèse de 15 à 30 g. Son volume est sujet à de grandes variations individuelles liées au morphotype, à l'âge, au sexe et à la charge en iode (CHERNOCK et WILLIAMS, 2021).

Les deux lobes thyroïdiens présentent une largeur de 3cm, une hauteur de 5cm et une épaisseur de 2cm (Figure 02) (IMAM et AHMAD, 2016).

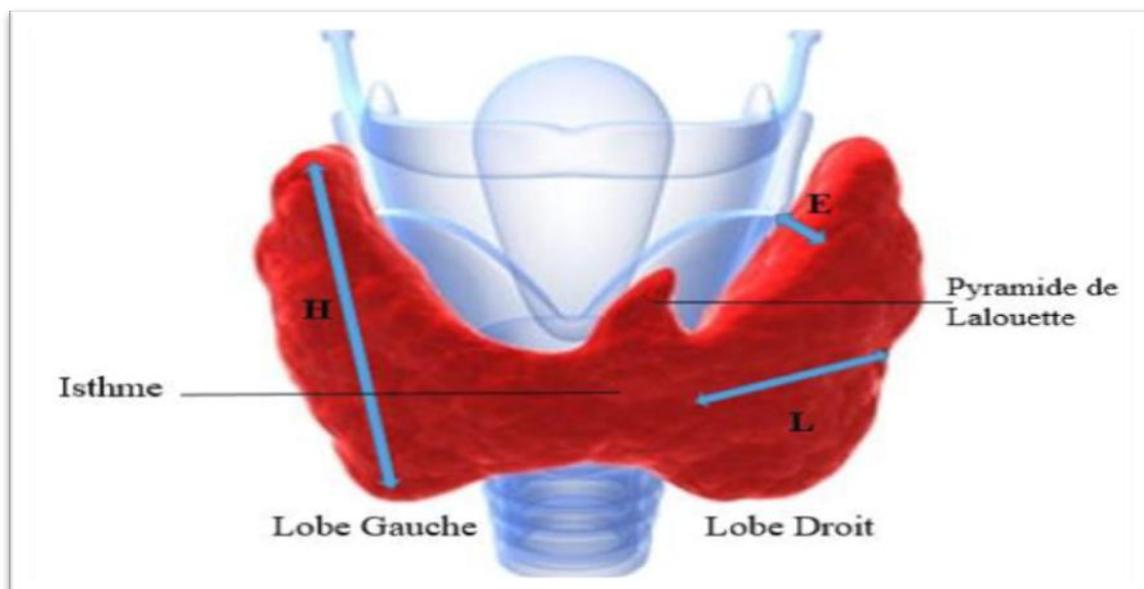


Figure 02 : Les dimensions des lobes thyroïdiens (ECOCHARD, 2011).

I.2.4 Vascularisation et innervation

I.2.4.1 Vascularisation artérielle

La vascularisation du corps thyroïde est assurée par quatre pédicules, les deux artères thyroïdiennes supérieures et les deux artères thyroïdiennes inférieures, accessoirement, l'artère thyroïdienne moyenne.

a) Artère thyroïdienne supérieure

C'est une branche de la carotide externe, elle arrive au pôle supérieur de la thyroïde et se divise en trois branches :

- une branche interne ou antérieure : longe le bord supérieur et s'anastomose avec son homologue pour former l'arcade sous-isthmique ;

- une branche postérieure : suit la face postérieure du lobe latéral et s'anastomose avec une branche ascendante de la thyroïdienne inférieure ;

- une branche extérieure : se ramifie à la face supérieure du corps thyroïdien.

b) Artère thyroïdiennes inférieure

Elle naît de la sous-clavière par l'intermédiaire du tronc thyro-bicervico-scapulaire. Elle aborde le lobe thyroïdien en se divisant en trois branches :

- une branche inférieure : contourne le pôle inférieur puis longe le bord inférieur de l'isthme pour former l'arcade sous-isthmique avec son homologue controlatérale ;

- une branche postérieure : s'anastomose avec l'artère thyroïdienne supérieure ;

- une branche interne : entre la face intérieure des lobes et l'axe tracheo-œsophagien.

c) Artère thyroïdienne moyenne

Elle est inconstante, naît dans le thorax de l'aorte ou d'une de ses branches principales, elle monte devant la trachée pour vasculariser l'isthme et compléter l'anastomose infra-isthmique.

I.2.4.2 Vascularisation veineuse

Les veines du corps thyroïde forment un important plexus à la surface de la glande qui se draine de chaque côté par trois groupes de veines :

a) Les veines thyroïdiennes supérieures

Elles sont formées au sommet du lobe latérale, elles accompagnent l'artère homologue et qui se jettent dans le tronc veineux thyro-lingo-facial.

b) La veine thyroïdienne moyenne

Elle apparaît à la face postérieure de la thyroïde et se draine dans la jugulaire intérieure.

c) Les veines thyroïdiennes inférieures

Elles apparaissent au pôle inférieur et se jettent dans le tronc veineux brachio-céphalique gauche (**Figure 03**).

I.2.4.3 Lymphatiques

Les vaisseaux lymphatiques sont satellites des veines thyroïdiennes. Ils prennent naissance d'un réseau sous capsulaire d'où partent les troncs collecteurs, les uns médians, les autres latéraux.

I.2.4.4 Nerfs

Ce sont des branches du plexus cervical et du nerf vague, ils se regroupent en deux pédicules :

- Le pédicule supérieur : provient du ganglion cervical supérieur ; du nerf laryngé supérieur et du nerf laryngé extérieur ;
- Le pédicule inférieur : provient du ganglion cervical supérieur ; du nerf récurrent, du nerf vague (LECLERE *et al.*, 2001).

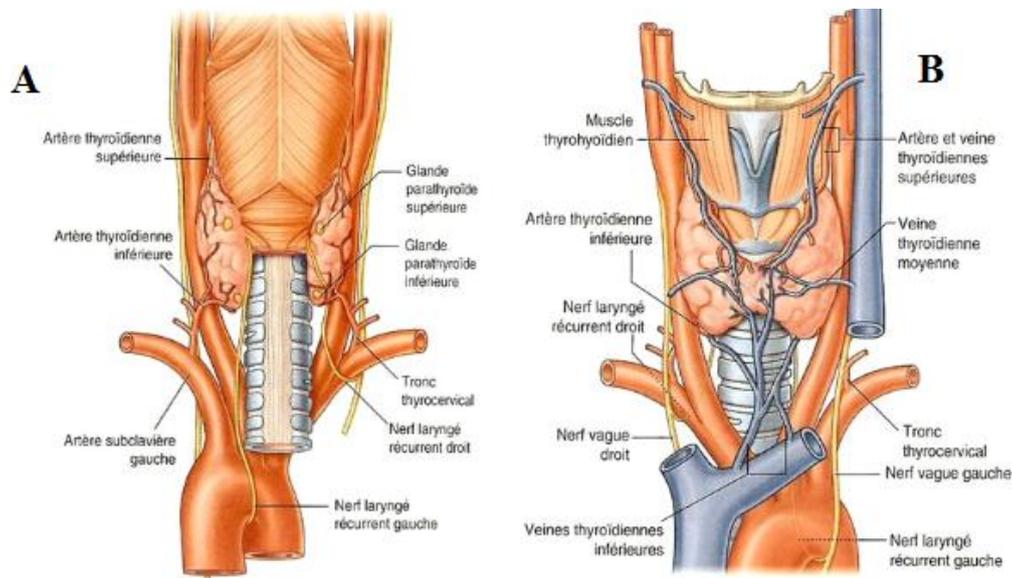


Figure 03 : Vascularisation et innervation de la glande thyroïde. **A** : vue postérieure, **B** : vue antérieure (NETTER et LAMOGLIA, 2012).

I.3 Histologie de la glande thyroïde

La thyroïde humaine regroupe à l'intérieure d'une structure morphofonctionnelle unique, le follicule, deux types de cellules :

I.3.1 Les cellules folliculaires ou thyrocytes

Ce sont des cellules polarisées reposant sur une lame basale et s'assemblant en une assise unistratifiée réalisant une formation sphérique «le follicule ou vésicule», d'environ 200µm de diamètre (**Figure 04**). Ces cellules d'origine endodermique, représentent 99% du parenchyme total et assurent la production des hormones thyroïdiennes (HT) à partir de la thyroglobuline (Tg) (Prohormone thyroïdienne).

Les thyrocytes ont un pôle basal où l'iode va être capté et un pôle apical qui projette des microvillosités dans la lumière du follicule qui contient le colloïde, substance gélatineuse où sont stockées les HT avant d'être libérées dans la circulation sanguine (WEMEAU, 2012).

Les cellules folliculaires sont les seules cellules de l'organisme qui fonctionnent à la fois sur un mode exocrine (synthèse, excrétion et stockage de la thyroglobuline) et endocrine (libération plasmatique de T₃ et T₄) (TRAMALLONI, 2011).

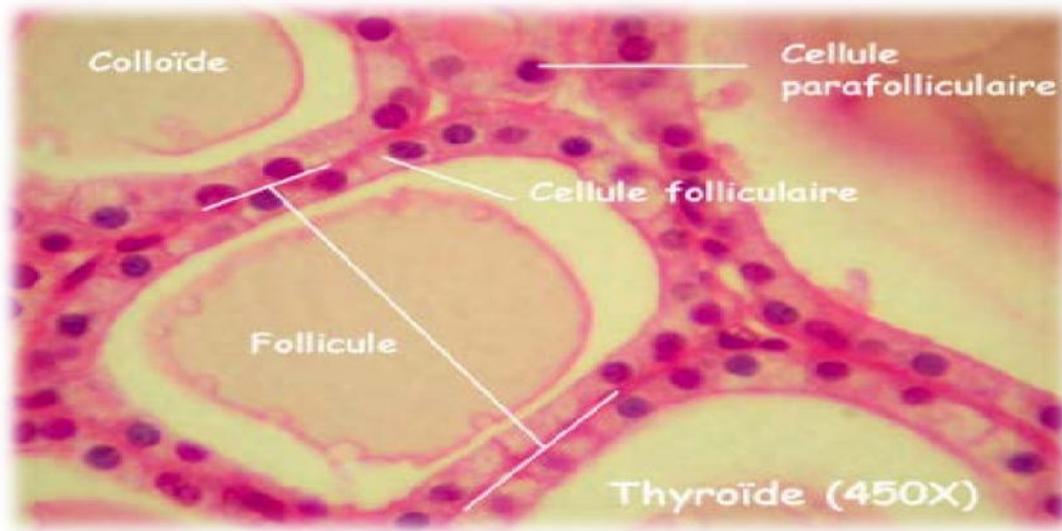


Figure 04 : Coupe histologique de la thyroïde (KAWTHER *et al.*, 2017).

L'aspect des thyrocytes varie selon leur état d'activité. Au repos, les cellules sont aplaties avec un colloïde abondant. A l'inverse, en cas d'hyperactivité les cellules prennent une forme cylindrique, les organites de synthèse protéique sont plus nombreux tandis que la substance colloïde se raréfie (**Figure 05**) (CHERNOCK et WILLIAMS, 2021).

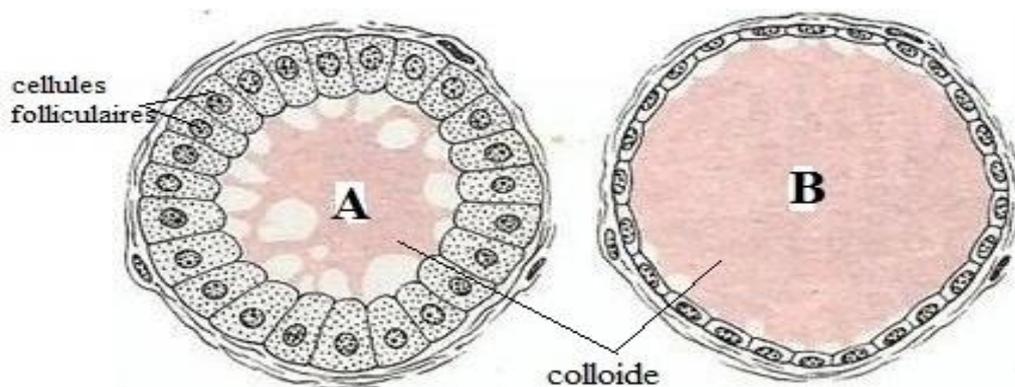


Figure 05 : Schéma représentatif des follicules thyroïdiens en activité (A) et au repos (B) (WEMEAU, 2012).

I.3.2 Les cellules parafolliculaires ou cellules C

Les cellules parafolliculaires sont associées aux follicules thyroïdiens (**Figure 04**). Elles représentent environ 1% du parenchyme thyroïdien et produisent la calcitonine (hormone qui réduit la calcémie) (**KIERSZENBAUM *et al.*, 2006**).

I.4 Physiologie de la glande thyroïde

Comme toutes les glandes endocrines, la thyroïde secrète des hormones qui sont déversées dans le sang, celles-ci jouent un rôle central dans le fonctionnement optimal de presque tous les tissus et dans la régulation de l'ensemble du métabolisme.

Les HT sont en effet des messagers chimiques, produits en très petite quantité par des cellules spécifiques concentrés dans la glande appelées «thyrocytes».

I.4.1 Structure des hormones thyroïdiennes

Les cellules folliculaires assurent la production des deux HT biologiquement actives sous forme de triiodothyronine (T3) et tétra-iodothyronine ou thyroxine (T4). Elles possèdent une structure organique commune : la thyronine, dérivant de l'acide aminé tyrosine et comprenant deux cycles phénols réunis par un pont diphenyl-éther.

Les deux hormones ont deux atomes d'iode sur leur cycle intérieur de la tyrosine, la différence entre les deux, c'est que T4 a deux atomes d'iode sur leur cycle phényle (externe) alors que la T3 n'a que un (**Figure 06**).

Le composé formé si un atome d'iode est retiré de l'anneau interne de T4 est 3,3',5'-triiodothyronine (inverse T3, rT3) qui est inactive (**RYNDAK-SWIERCZ, 2010 ; IMAM et AHMAD, 2016**).

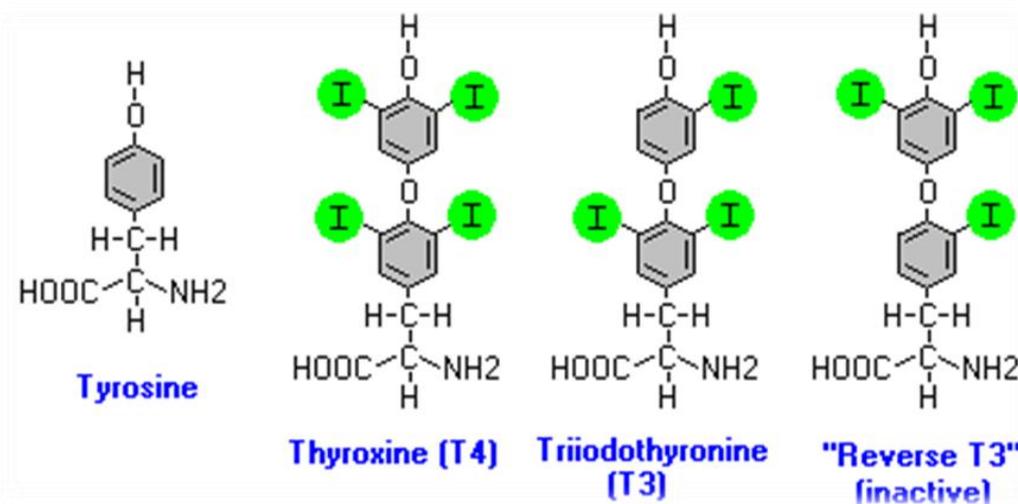


Figure 06 : Structure des hormones thyroïdiennes (**RYNDAK-SWIERCZ, 2010**).

I.4.2 Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

Les HT étant constituées d'un squelette organique, la thyronine, sur lequel est fixé l'iode, il convient d'étudier d'abord le métabolisme de l'iode, puis la biosynthèse de l'hormone elle-même via la Tg (**RACADOT, 1991**).

I.4.2.1 L'iode

L'iode tire son nom du mot grec *iodes* qui signifie violet, c'est un oligoélément indispensable à la synthèse hormonale thyroïdienne, ses besoins journaliers varient selon l'âge et certaines situations physiologiques : de l'ordre de 100 et 150 µg chez l'adulte et jusqu'à 300 µg /jour chez la femme enceinte.

L'iode ne peut être fourni à l'homme que par un apport extérieur que l'on trouve essentiellement dans notre alimentation dont la plus riche en cet élément provient du milieu marin (algues, mollusques, crustacés, poissons...) et ceci sous forme d'iodure (I^-) ou iodate (IO_3^-) qui est absorbé par le tube digestif. Ses concentrations dans le plasma varient de 2 à 4 µg/ml d'iode minéral, mais celle totale est de 40 à 80 µg/ml. Il est aussi fourni par la supplémentation de certains sels de cuisine, mais également peut être récupérer à partir des mécanismes de désiodation périphériques et intra-thyroïdiennes (cycle interne de l'iode) (**BRUCKER-DAVIS *et al.*, 2016**).

L'iode est un partenaire crucial du fonctionnement thyroïdien, il contribue à la stéréospécificité hormonale, à la capacité de liaisons aux protéines vectrices. Bien que cet élément soit également concentré par les glandes salivaires, la muqueuse gastrique, la glande mammaire, les ovaires et le plexus choroïde, en effet, une carence iodée ne se traduit que par une altération de la fonction thyroïdienne même-si un rôle extra thyroïdien est envisageable (**SCHLIENGER, 1997**).

I.4.2.2 La thyroglobuline

La thyroglobuline est une glycoprotéine soluble d'un poids moléculaire élevée de 660 KDa, composés de deux sous unités identiques de 330 KDa chacun, les monomères sont codés par le gène TG situé sur le chromosome 8q24.2, elle est considérée comme étant une prohormone car c'est l'iodation de ses résidus thyrosyls terminaux qui sont à l'origine de la formation des HT proprement dites.

La Tg est la protéine la plus grande et la plus abondante de la thyroïde, occupant la majeure partie de la lumière intrafolliculaire thyroïdienne, elle se produit dans le réticulum endoplasmique et est redirigée dans l'appareil de Golgi ou elle subit des modifications post-

traductionnelles avant sa sécrétion et son iodation par thyroperoxydase (TPO) (DUNN, 1999 ; CARVALHO et DUPUY, 2017).

I.4.2.3 Les étapes de synthèse des hormones thyroïdiennes

I.4.2.3.1 Captation des iodures par les thyrocytes

L'iode est transformé en iodure (I^-) dans l'estomac, les ions I^- sont alors absorbés par les entérocytes de l'intestin grêle et passent dans la circulation sanguine où ils peuvent être captés au pôle basolateral des cellules folliculaires de la thyroïde (20%) ou éliminés par voie rénale. Cette capture d'iodures se fait à l'aide d'une pompe spécifique ATPase dépendante du Na^+ et K^+ (Na^+/K^+ ATPase) avec un co-transport sodique (symporteur Na^+/I^- ou NIS) selon un mécanisme actif contre le gradient de concentration entre le milieu extracellulaire et le thyrocyte (MANSOURIAN, 2011).

I.4.2.3.2 Transport apical de l'iode

L'iode intracellulaire est ensuite transporté à travers la membrane apicale afin d'enrichir la colloïde au sein de la lumière folliculaire présentant deux transporteurs : la pendrine qui est une protéine transmembranaire spécifiquement exprimée au pôle apical des thyrocytes, elle constitue un transporteur d'anions qui semble impliqué dans l'efflux passif de l'iodure vers la lumière folliculaire et le transporteur apical de l'iodure (AIT) qui a été identifié sur la base de son identité avec le NIS et favoriserait aussi la diffusion passive de l'iodure (MASSART et CORBINEAU, 2006).

I.4.2.3.3 Iodation et couplage

Dans la lumière folliculaire, les ions I^- sont alors oxydés en iode actif sous l'action de l'enzyme TPO, cette réaction nécessite l'apport de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) produit par un système NADPH-oxydase, l'iode actif est alors organifié sur les résidus thyrosyls de la thyroglobuline (Tg) générant ainsi la formation de mono-iodotyrosine (MIT) et de di-iodotyrosine (DIT). Le couplage oxydatif de deux DIT est à l'origine de la T4, tandis que la T3 est produite en moindre quantité.

La TPO est donc l'enzyme clé de la biosynthèse hormonale impliquée dans l'oxydation, l'organification et le couplage des iodo-tyrosines (EKHOLM, 1990).

I.4.2.3.4 Stockage et sécrétion des hormones thyroïdiennes

Les hormones sont alors stockées sur la Tg au sein de la colloïde (réserves thyroïdiennes en hormones pour environ deux mois permettant de pallier aux variations des apports) la Tg aussi iodée et internalisée dans la cellule folliculaire par micro et macro pinocytose ainsi les vésicules formées contenant de la substance colloïde fusionnent ensuite avec les lysosomes. Les HT sont alors libérées par clivage protéolytiques de Tg par les

enzymes lysosomiques et déversées dans la circulation générale au pôle basolateral du thyrocyte (**ROUSSET *et al.*, 2015**).

I.4.2.3.5 Transport des hormones thyroïdiennes

Les HT sont libérées lors de la dégradation lysosomale de la Tg, cependant, le MIT et le DIT ne sont généralement pas sécrétés dans la circulation sanguine mais métabolisés localement par une enzyme spécifique (DEHAL1 : iodotyrosine déshalogenase libérant l'iodure du DIT et du MIT pour une réutilisation ultérieure dans l'iodation de la Tg et la biosynthèse des HT (**KÖHRLE, 2018**).

La majorité des HT sont liées aux protéines plasmatiques : TBG (Thyroxin Binding Globulin), transthyréline (TTR) et albumine sérique ou seules les fractions libres de T3 et T4 (FT4 et FT3) sont disponibles pour l'absorption cellulaire tandis que la fraction liée sert de pool tamponné sécurisant la disponibilité omniprésente des HT (**Figure 07**) (**BRAUN et SCHWEIZER, 2018**).

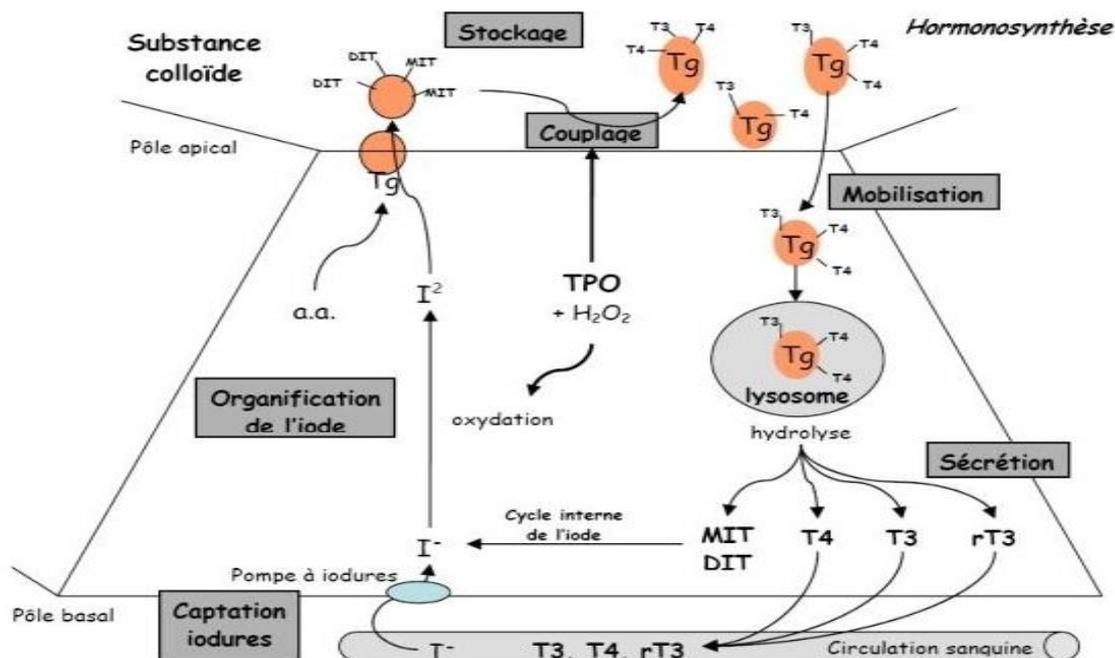


Figure 07 : Schéma de synthèse des hormones thyroïdiennes (**PEREZ-MARTIN, 2007**).

I.4.2.3.6 Désiodation

La T4 synthétisée en plus grande quantité se transforme en T3 par monodésiodation de deux types (**Figure 08**) : Désiodation de l'anneau interne ou désiodation en 5, elle est inactivatrice et donne naissance à la tri-iodotyrosine inverse (3, 3', 5'-tri-iodothyronine) ou rT3 dépourvue d'action hormonale. Désiodation de l'anneau externe ou désiodation en 5'

phénolique : elle donne naissance à la T3. Cette réaction importante est sous le contrôle de deux types d'enzymes ; les 5' désiodases de type I et de type II

La 5' désiodase de type I est une sélénoprotéine localisée essentiellement dans le foie, les reins et la thyroïde ainsi que, à moindre degré, dans le système nerveux central et la tige pituitaire ; son activité est augmentée en cas d'hyperthyroïdie et diminuée dans le cas contraire. La 5' désiodase de type II est localisée dans le système nerveux central, l'hypophyse, la thyroïde et le placenta, elle est nécessaire pour que T4 puisse inhiber la libération de thyroïdostimuline (MARTIN *et al.*, 2017).

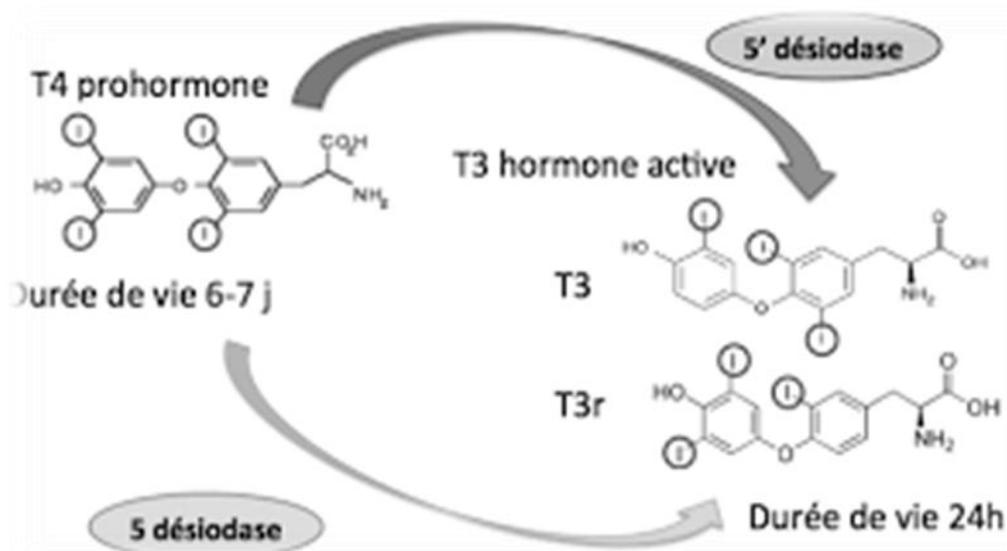


Figure 08 : La désiodation des hormones T3 et T4 (GABORIT, 2014).

I.4.3 Le catabolisme des hormones thyroïdiennes

Les HT sont dégradées au niveau hépatique et rénal même si une faible part ne subit aucune transformation (Durand et Beaudoux, 2011).

La voie principale de dégradation de la T4 est la monodésiodation, les HT restantes sont catabolisées par des mécanismes hépatiques de glucorono et sulfoconjugaison et clivage du pont éther. Ces hormones peuvent aussi subir une désamination puis une décarboxylation (VAN DER SPEK *et al.*, 2017).

I.4.4 La régulation de la fonction thyroïdienne

Le principal système de régulation est représenté par l'axe hypothalamo-hypophysaire (Figure 09).

La TSH (Thyroid Stimulating Hormone) contrôle et stimule les différentes étapes de l'hormonosynthèse après fixation sur des récepteurs membranaires et par l'intermédiaire du système adénylcyclase-AMPC.

Le rétrocontrôle négatif exercé par les HT sur la sécrétion de la TSH est contrebalancée par l'action stimulante de TRH (Thyrotropin-releasing Hormone) sécrétée par l'hypothalamus amenant alors à une augmentation de synthèse et de sécrétion de TSH. Indépendamment de ce rétrocontrôle, la sécrétion de la TSH suit un rythme circadien avec un pic de concentration nocturne qui est cependant sans influence sur la thyroïde puisque la sécrétion des HT ne varie pas au cours de la journée.

Il existe un système intrathyroïdien autorégulateur, l'effet Wolff-Chaikoff causé par l'ingestion de fortes doses d'iodures ou d'iode inhibant l'iodation de la Tg, donc évitant la formation excessive d'HT. Cependant, il existe un échappement à cet effet où la persistance d'une surcharge iodée n'entraîne plus cette inhibition de synthèse mettant ainsi le sujet à l'abri d'une hypothyroïdie secondaire (**Durand et Beaudeau, 2011**).

Il faut mentionner que d'autres facteurs régulant la fonction thyroïdienne ont été mise en évidence entre autre la somatostatine réduisant la sécrétion de TSH et la dopamine qui agit d'une manière plus complexe par la répression de la TSH et la stimulation de la TRH ainsi une inhibition de production de TSH est constatée lors de traitements par les glucocorticoïdes ou de syndrome de cushing ou par la sérotonine, vasopressine, la cholecystokinine et certaines cytokines étant capables d'influencer sa sécrétion (**WEMEAU, 2012**).

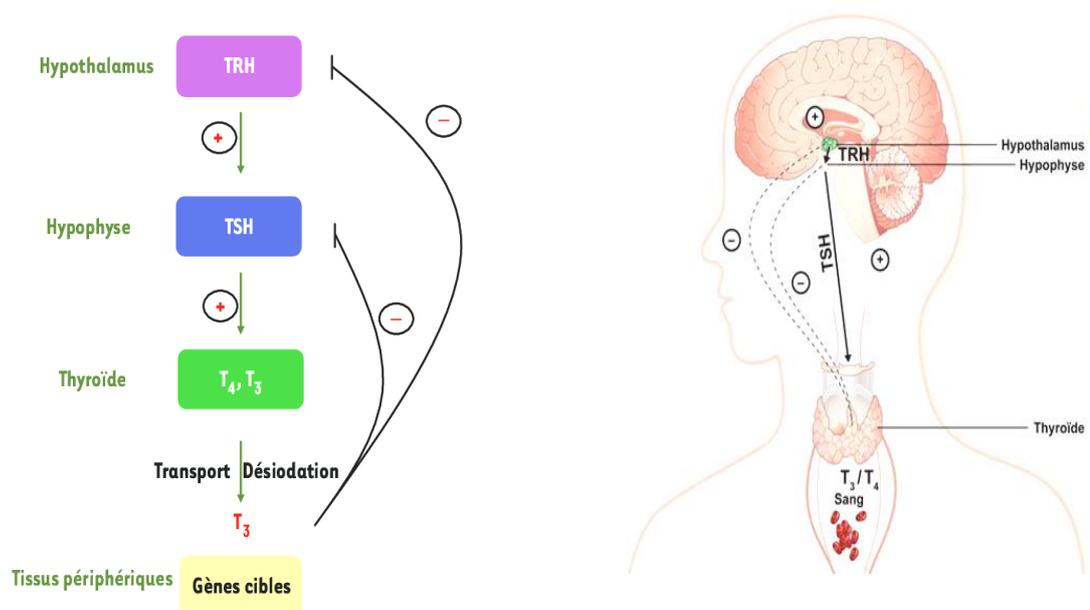


Figure 09 : La régulation de la fonction thyroïdienne (**ECOCHARD, 2011**).

I.4.5 Effets biologiques des hormones thyroïdiennes

Les HT régulent les fonctions cellulaires grâce à deux mécanismes, génomiques (nucléaires) et non génomiques (non nucléaires). La plupart des effets sont médiés par voie génomique, qui nécessite une activation des récepteurs nucléaires par les HT.

I.4.5.1 Action sur les métabolismes

a) Le métabolisme de base

Les HT augmentent la thermogénèse obligatoire en raison de la stimulation de nombreuses voies métaboliques impliquées dans le développement, le remodelage et l'apport d'énergie aux tissus. En plus de la production de chaleur par effet découplant, ces hormones stimulent aussi la consommation d'oxygène pour la libération de l'énergie sous forme d'ATP. Ceci explique l'excès des sensations de chaleur chez les hyperthyroïdiens et la frilosité caractéristique des hypothyroïdiens (**HARPER *et al.*, 1993 ; SILVA, 1995**).

b) Le métabolisme des glucides

Les HT ont un effet hyperglycémiant. Elles entraînent une augmentation de la glycogénolyse hépatique, musculaire et aussi une augmentation de l'absorption intestinale du glucose. La T₃ stimule la gluconéogenèse, c'est ce qui marque une légère hyperglycémie qui accompagne l'hyperthyroïdie (**MULLUR *et al.*, 2014**).

c) Le métabolisme des lipides

Les HT affectent la synthèse, la mobilisation et la dégradation des lipides, bien que la dégradation soit plus influencée que la synthèse. Les effets principaux et les plus connus sur le métabolisme des lipides comprennent :

- une meilleure utilisation des substrats lipidiques ;
- augmentation de la synthèse et la mobilisation des triglycérides stockés dans les tissus adipeux ;
- augmentation de la concentration d'acides gras non estérifiés (NEFA) ;
- augmentation de l'activité lipoprotéine-lipase.

Ces hormones régulent aussi les taux sériques du cholestérol en stimulant la biosynthèse du cholestérol, exportation (principalement sous forme VLDL, LDL) et transport inverse à partir des tissus périphériques (**SINHA *et al.*, 2018**).

d) Le métabolisme des protéines

Les HT augmentent la synthèse protéique mais ont aussi un effet catabolisant, qui devient prépondérant à des doses supraphysiologiques.

A faible dose, il y'a un ralentissement de la synthèse protéique et un retard du catabolisme protéique. Alors que à forte dose, il y'a augmentation du catabolisme des protides par augmentation de la synthèse d'enzymes protéolytiques, d'où l'amaigrissement et augmentation de l'excrétion urinaire azoté chez les hyperthyroïdiens (**MÜLLER et SEITZ, 1984**).

I.4.5.2 Action sur les organes et fonctions de l'organisme

a) Le système nerveux

Les HT jouent un rôle essentiel dans le développement prénatal et postnatal du cerveau ainsi que le maintien de sa fonction physiologique. Il a été révélé que l'hypothyroïdie gestationnelle et néonatale modifie le schéma de migration cellulaire et diminue le nombre de cellules, synaptogenèse, l'arborisation dendritique ainsi que la myélinisation axonale. de plus il a été démontré que le déficit en HT peut entraîner une détérioration intellectuelle irréversible et progressive et des trouble neurologiques (**TAMIJANI *et al.*, 2015**).

Il y a de plus en plus de preuves que les HT agissent sur les tissus embryologiques et fœtaux au début du développement ou l'hormone et les récepteurs associés se trouvent déjà dans les tissus fœtaux humains avant la production et la sécrétion des HT fœtales à la seizième et dix-huitième semaine de gestation, comme en témoigne la détection de T4 et T3 dans le cortex cérébral humain à la douzième semaine de grossesse (**PATEL *et al.*, 2011**).

b) L'appareil cardiovasculaire

Le système cardiovasculaire est très sensible à des variations même faible des concentrations des HT, celles-ci accélèrent la fréquence cardiaque (effet chronotrope), facilitent la vitesse de conduction (effet dromotrope) et augmentent la force de contraction (effet inotrope) et accentuent la relaxation (effet lusitrope).

Il s'ensuit une augmentation du débit cardiaque, cette action résulte d'effets directs sur les récepteurs nucléaires et sur les membranes des cellules cardiaques et d'effets indirects par augmentation de la consommation périphérique d'oxygène (due à l'accroissement des activités métaboliques) ainsi que par diminution des résistances artérielles périphériques (**ARRIVIE *et al.*, 2004**).

c) Effet osseux

Le squelette est extrêmement sensible à la T3, un tissu cible qui démontre le rôle essentiel des HT au cours du développement, la croissance linéaire, du renouvellement et de l'entretien osseux chez l'adulte.

L'hypothyroïdie chez l'enfant se manifeste par un ralentissement de la croissance, un retard de l'ossification enchondrale et une densification osseuse, ainsi l'excès des HT chez l'adulte est responsable d'une augmentation de la résorption osseuse.

Une analyse future de T3 dans des lignées de cellules squelettiques pourrait identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour les maladies dégénératives chroniques (**BASSETT et WILLIAMS, 2016**).

d) La fonction rénale

Les HT affectent à la fois la morphologie et la fonction rénale, elles sont nécessaires à la croissance et au développement des reins, leur insuffisance entraîne une diminution du débit plasmatique rénal, taux de filtration glomérulaire, diminution de la concentration et de la dilution urinaire.

Les HT influencent également le transport membranaire et le métabolisme des électrolytes, des altérations du métabolisme minéral dans l'hyperthyroïdie provoquent fréquemment une néphropathie calcique qui affecte la fonction rénale (**KATZ *et al*, 1975 ; HUANG *et al*, 2016**).

e) Système hématopoïétique

Différentes anomalies hématopoïétiques sont rapportées dans l'hypothyroïdie, elles résultent de l'effet des hormones thyroïdiennes sur l'hématopoïèse. L'hypothyroïdie est souvent associée à différentes anémies, ces dernières sont principalement en rapport avec le ralentissement général du métabolisme ou à une malabsorption de la vitamine B12.

L'augmentation ou la diminution des HT est susceptible d'augmenter ou de diminuer la cellularité de la moelle osseuse et le nombre de globules rouges circulants, en outre, ces hormones favorisent la division mitotiques et la prolifération des cellules érythroblastiques (**HADDAM et MESKINE, 2017**).

f) La reproduction

Nombreuses études et revues ont évalué l'effet des HT sur le bon développement et la fonction des voies reproductives humaines.

Les études montre que les HT sont importantes pour la maturation des testicules en prénatal et prépubère ainsi elles indiquent que les cibles majeurs de la liaison en T3 dans les testicules sont les cellules Sertoli étant essentiel pour la maturation des spermatozoïdes tandis que ces hormones ont peu ou pas d'effet sur le développement de l'appareil reproducteur féminin (**CHOKSI *et al.*, 2003**).

CHAPITRE II

Les pathologies thyroïdiennes

II.1 Les goitres simples

II.1.1 Définition

Le goitre simple est la pathologie endocrinienne la plus fréquente dans le monde et a une prédominance féminine. Il se définit comme une hypertrophie diffuse normofonctionnelle (c'est-à-dire ne provoquant ni hypothyroïdie ni hyperthyroïdie), non inflammatoire (sont exclus les thyroïdites) et non cancéreuse du corps thyroïde (**Figure 10**).

Initialement, le goitre est diffus et homogène ; cependant, au fil du temps, il tend à devenir hétérogène et nodulaire. Les nodules sont majoritairement bénins, mais certains peuvent être fonctionnels ou cancéreux avec une symptomatologie et des risques de complications lorsque le goitre est au stade multinodulaire (**WEMEAU, 2010**).

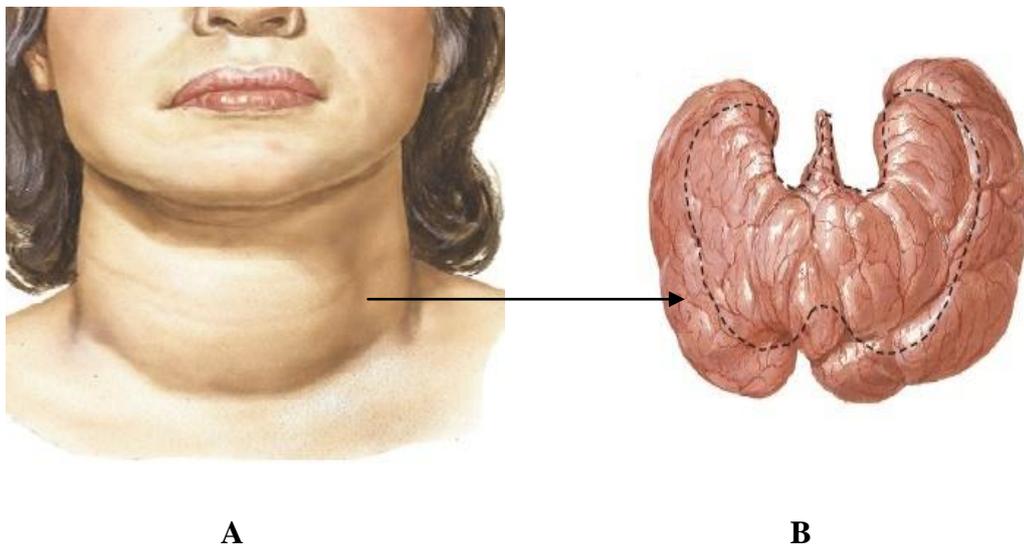


Figure 10 : Le goitre. **A** : goitre diffus de taille modérée déformant la région cervicale antérieure, **B** : hypertrophie diffuse de la glande thyroïde (le pointillé indique la taille normale de la glande) (**FASY, 2011**).

II.1.2 Physiopathologie

II.1.2.1 Goitrogénèse

Le mécanisme de l'hypertrophie diffuse n'est pas encore totalement élucidé. Il s'agit d'une adaptation de la thyroïde à un défaut de synthèse hormonale. La stimulation par la TSH est le premier facteur invoqué dans la goitrogénèse. Néanmoins, il n'existe pas toujours de corrélation entre le taux de la TSH et le volume de la glande. D'autres facteurs de croissance sont possiblement impliqués comme EGF (Epidermal Growth Factor), IGF1 (Insuline-like Growth Factor-1) et les interleukines.

II.1.2.2 Facteurs goitrigènes

a) Carence iodée

C'est le facteur principal impliqué dans l'endémie goitreuse. Le déficit en iode augmente en effet la sensibilité du parenchyme thyroïdien à l'effet trophique de la TSH, c'est ce qui favorise des modifications des facteurs intrathyroïdiens de la croissance épithéliale.

b) Substances goitrigènes alimentaires

L'alimentation apporte certaines substances goitrigènes comme les thiocyanates qui inhibent la captation de l'iode. Ces dernières sont présentes dans certains aliments comme le chou, radin, manioc, soja, etc. L'eau de boisson, pouvant contenir des substances polluantes antithyroïdiennes (résorcinol, phtalates, désulfites organiques).

c) Médicaments

Certains médicaments peuvent être des antithyroïdiens comme lithium, certains tuberculostatiques (substances capables d'arrêter la multiplication du bacille de Koch), pommades à la résorcine, anti-arythmique cardiaque (amiodarone), etc.

d) Facteurs génétiques

Les goitres prédominent dans certaines familles, en liaison avec des mutations de différents gènes : TG (Thyroglobulin), TPO (Thyroid Peroxidase), MNG1 (Multinodular Goitre 1), etc.

e) Facteurs hormonaux

Un goitre est fréquent dans les périodes où le besoin en synthèse d'hormones thyroïdiennes est augmenté. Les femmes sont les plus concernées surtout en période pubertaire ou en période de grossesses, du fait des œstrogènes qui favorisent l'hyperplasie épithéliale et réduisent l'entrée de l'iode dans la thyroïde.

f) Le tabagisme

Le tabac présente un taux élevé de thiocyanate qui est un compétiteur de l'iode (**DURON et ET DUBOSCLARD, 2000**).

On dit qu'une personne a le goitre lorsque la surface de chacun des lobes est plus importante que celle de la dernière phalange du pouce du patient. Il existe une classification des goitres établie par l'OMS (**Tableau I**).

Tableau I : Classification clinique des goitres selon les critères de l'OMS (1994) (**WHO et al., 1994**).

Grade	Critères
0	Pas de goitre palpable ou visible.
1	Goitre palpable, non visible lorsque le cou est en position normale. Présence de nodule(s).
2	Goitre visible lorsque le cou est en position normale.

II.2 Les nodules thyroïdiens

II.2.1 Définition

On désigne sous le nom de nodule toute tuméfaction localisée de la glande thyroïde. La tuméfaction peut être unique ou multiple, de forme arrondie et de diamètre variable, développée au sein d'une thyroïde de taille et de consistance normale, ou présente au sein d'une thyroïde augmentée de volume, mais homogène (goitre simple), ou au sein d'un goitre multinodulaire (**BORGES-MARTINS *et al.*, 2006**).

II.2.2 Types de nodules thyroïdiens

La majorité des nodules thyroïdiens sont bénins et constituent la première manifestation de dystrophie plurinodulaire dont le développement s'affirme au fil des années et des décennies.

La genèse des nodules thyroïdiens peut être considérée comme une amplification des différentes structures thyroïdiennes (vésicules, cellules C, tissu conjonctif, cellules lymphocytaires) due à des mécanismes génétiques et/ou épigénétiques.

Les nodules thyroïdiens peuvent être classés en 4 types comme suit :

a) Nodules colloïdaux

Ils sont caractérisés par une dilatation des follicules et un aplatissement de l'épithélium. Ces nodules contiennent un liquide visqueux dans lequel est constituée d'une solution concentrée de thyroglobulines.

b) Nodules néoplasiques

Les nodules néoplasiques sont semblables à d'autres néoplasies également dans les carcinomes thyroïdiens. L'activation de certains oncogènes est considérée comme l'évènement sous-jacent conduisant à une croissance cellulaire incontrôlée.

c) Kystes nodulaires

La plupart des nodules dits kystiques sont des «pseudokystes» qui suivent la nécrose et la colliquation ; le «vrai kyste» est rare.

Le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et des mécanismes immunotoxiques et apoptotiques étaient suggérés comme étant à l'origine des kystes récents et récurrents (SALABÈ, 2001).

d) Adénomes thyroïdiens

Ces adénomes sont des néoplasmes bénins, généralement classés comme folliculaires ou papillaires. Ce sont des tumeurs homogènes, solitaires et encapsulées qui sont histologiquement distinctes du tissu thyroïdien adjacent (**Figure 11**).

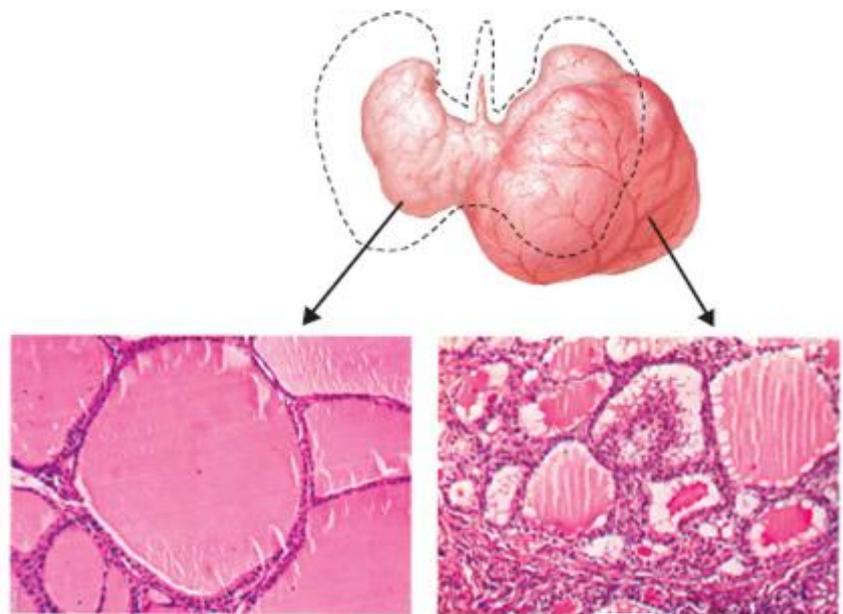


Figure 11 : Forme histologique d'un adénome thyroïdien (le pointillé indique la taille normale de la glande) (FASY, 2011).

On peut distinguer également les nodules sur leurs capacités à concentrer l'iode radioactif. Ainsi, on différencie les nodules «chauds» ou fonctionnels (ils produisent des hormones thyroïdiennes et ils sont bénins) et les nodules «froids» ou non fonctionnels (ils ne sécrètent pas d'hormones thyroïdiennes mais présentent un risque de malignité de 10 %) (BORGES-MARTINS *et al.*, 2006).

II.3 Hypothyroïdies

L'hypothyroïdie est le résultat d'une production insuffisante d'HT ou d'une action inadéquate de l'HT dans les tissus cibles, elle peut survenir comme primaire de la glande

thyroïde par un défaut de synthèse et de libération d'HT ; ou au centre de l'axe hypothalamo-hypophysaire en cas de défaut de signalisation TRH ou TSH vers la thyroïde (**ALMANDOZ et GHARIB, 2012**).

II.3.1 Hypothyroïdies d'origine thyroïdienne

a) Les hypothyroïdies d'origine auto-immunes

Des études épidémiologiques récentes ont montré une augmentation constante de l'incidence de différents troubles endocriniens auto-immunes y compris les maladies thyroïdiennes auto-immunes (AITD). L'étiologie de l'AITD est multifactorielle et implique des facteurs génétiques et environnementaux et avec une forte prépondérance chez les femmes. Il existe principalement deux types de AITD : la maladie de Hashimoto et la maladie de Graves encore appelée maladie de Basedow (voir hyperthyroïdie) (**DONG et FU, 2014**).

➤ Maladie d'Hashimoto

La thyroïdite de Hashimoto (HaT) est l'une des maladies endocriniennes auto-immunes les plus courantes dans le groupe d'âge pédiatrique et est presque la seule forme de thyroïdites subaiguës indolores.

La HaT est typique et spécifique à un organe, elle se caractérise par une destruction auto-immune de la glande thyroïde impliquant l'apoptose des cellules épithéliales thyroïdiennes, avec une infiltration lymphocytaire qui diffuse la thyroïde par des cellules B et T avec une destruction folliculaire.

Il existe une prédisposition génétique bien connue à la HaT car la maladie affecte souvent les membres de la même famille, par ailleurs le sexe, mais pas le statut œstrogène qui semble également jouer un rôle dans l'HaT, en fait plus de femmes sont affectées que d'hommes et une explication possible est qu'avec l'inactivation asymétrique du chromosome X dont il n'y a pas suffisamment d'antigènes inactivés pour permettre la tolérance. De plus ces prédispositions génétiques, des facteurs environnementaux peuvent aussi jouer un rôle, entre autres, un excès d'iode, infection par un virus, traumatisme, exposition aux rayonnements, etc. (**RADETTI, 2014**).

Des schémas échographiques anormaux peuvent être présents chez les patients atteints de la maladie sous forme d'hypogénéicité diffuse et pseudonodules ; en effet un traitement par L-thyroxine est indiqué dans ce cas avec hypothyroïdie mais des réévaluations périodiques sont nécessaires car l'HaT pourrait être un trouble autolimité dans certains cas (**HIROMATSU *et al.*, 2013**).

b) Thyroïdite de post-partum

La thyroïdite de post-partum (PPT) est une forme auto-immune d'un dysfonctionnement thyroïdien qui survient le plus souvent chez les femmes après l'accouchement d'environ six semaines jusqu'à douze mois, elle se présente avec une phase thyrotoxique due à la libération d'HT et une autre phase hypothyroïdienne et généralement avec une restauration de l'euthyroïdie à la fin de la première année du post-partum.

Histologiquement et pathologiquement, la PPT est similaire à la thyroïdite silencieuse et se caractérise par une infiltration lymphocytaire chronique et des lésions tissulaires entraînant une grande sécrétion d'HT dans la circulation. Sa survenue est considérée comme une période de rebond immunologique, l'état immunosuppresseur de la grossesse et un moment où les titres d'anticorps (Ac) thyroïdiens haussent soutient une étiologie auto-immune (**NGUYEN et MESTMAN, 2019**).

L'incidence globale de la PPT est environ 80% cependant les femmes ayant l'auto-immunité thyroïdienne sont à haut risque car la présence d'Ac thyroïdiens pendant la grossesse sont considérés comme l'un des meilleurs prédicteurs de la maladie, en conséquence les femmes atteintes de PPT finiront par développer une hypothyroïdie permanente après la première année de l'accouchement. L'hypothyroïdie est généralement légère et transitoire, un traitement par la lévothyroxine d'une manière effilée et non interrompu doit être envisagé chez les femmes symptomatiques après douze mois, de plus la vérification annuelle des concentrations de TSH est recommandée en raison du risque élevé de l'hypothyroïdie chronique (**DE LEO et PEARCE, 2018**).

c) Thyroïdite subaiguë de De-Quervain

La thyroïdite de De-Quervain aussi dite thyroïdite granulomateuse subaiguë (SGT) est une affection inflammatoire douloureuse de la thyroïde que l'on pense être d'origine virale, elle se caractérise par une douleur et une sensibilité du cou, une fièvre à bas degré, sédimentation érythrocytaire élevée, taux léger de manifestation thyrotoxique avec suppression d'hormone stimulant la thyroïde évoluant vers une hypothyroïdie.

Le diagnostic est basé à l'examen clinique avec des tests de laboratoire indiquant un état hyperthyroïdien transitoire avec une vitesse de sédimentation érythrocytaire élevée et une absorption réduite de l'iode ^{131}I (isotope radioactif de l'iode, concentré dans la thyroïde et sert à l'étude de son fonctionnement), une présentation clinique peut ne pas être typique chez les patients présentant un état euthyroïdien avec un nodule thyroïdien entraînant alors une difficulté du diagnostic, en effet, lorsque la cytologie est non concluante ou présente des caractéristiques évocatrices d'une lésion folliculaire, les malades se voient proposer à une chirurgie (**RANGANATH *et al.*, 2016**).

II.3.2 Hypothyroïdie d'origine centrale

L'hypothyroïdie centrale (CeH) est un trouble rare et hétérogène qui se caractérise par un défaut de sécrétion d'HT dans une glande thyroïde par ailleurs normale, en raison d'une stimulation insuffisante par la TSH. La maladie résulte du fonctionnement anormal de l'hypophyse, de l'hypothalamus ou des deux. De plus, l'hypothyroïdie centrale peut être isolée ou combinée à d'autres déficiences hormonales hypophysaires qui sont pour la plupart acquises et rarement congénitales (**BECK-PECCOZ *et al.*, 2017**).

La CeH congénitale est généralement manifestée dans la petite enfance, mais parfois un début retardé pendant l'enfance ou l'âge adulte par un défaut génétique ; les formes acquises de CeH sont principalement liées à des lésions expansives de l'hypothalamus/région pituitaire, traumatisme crânien, accidents vasculaires, auto-immunité, hémochromatose ou surcharge en fer et plusieurs causes iatrogènes.

Le diagnostic de la CeH est généralement basé sur l'analyse biochimique, les patients ont généralement une faible concentration de T4 libre circulant associée à de faibles taux sériques normaux de TSH (**PERSANI *et al.*, 2019**).

II.4 Hyperthyroïdies

II.4.1 Définitions

a. L'hyperthyroïdie

C'est un trouble pathologique qui se caractérise par un fonctionnement hyperactif de la glande thyroïde et une production excessive d'hormones thyroïdiennes.

b. Thyrotoxicose

Le terme thyrotoxicose fait référence à un état clinique résultant d'une action hormonale thyroïdienne trop élevée dans les tissus cibles (**THIRION *et al.*, 2006**).

II.4.2 Etiologie

La prévalence de l'hyperthyroïdie se situe entre 0.5 et 2% chez la femme et elle est dix fois moins fréquente chez l'homme. La cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie est la maladie de Basedow (Graves) suivie d'un goitre multinodulaire toxique. Les autres causes rares d'hyperthyroïdie sont les suivantes : la thyroïdite auto-immune, adénome hypophysaire, supplémentation en iode inadéquate, excès de hCG (Human Chorionic Gonadotropin), hyperthyroïdie médicamenteuse, Struma ovarii (tumeur de l'ovaire), carcinomes thyroïdiens différenciés et/ou leurs métastases et hyperthyroïdie non auto-immune familiale (**DE LEO *et al.*, 2016**).

➤ Maladie de Basedow

a. Définition

La maladie de Basedow ou maladie de Graves, pathologie auto-immune de la thyroïde, est à l'origine d'une hyperthyroïdie (FOUGERE, 2019).

b. Physiopathologie

La cause ultime de la maladie reste méconnue, plusieurs études ont montré que la maladie est multifactorielle. Des interactions complexes de facteurs génétiques et non génétiques (Tableau II) conduisent à la perte d'immunotolérance aux antigènes thyroïdiens et au déclenchement d'une réaction auto-immune soutenue.

Tableau II : Facteurs génétiques et non génétiques impliqués dans la maladie de Basedow (MARINÒ *et al.*, 2015).

Facteurs génétiques	Facteurs non génétiques
<ul style="list-style-type: none"> • Gènes immunorégulateurs (région HLA, CD40...) • Gènes de la thyroglobuline et des récepteurs de la TSH (RTSH) 	<ul style="list-style-type: none"> • Stresse psychologique • Tabagisme • Sexe féminin (participation génétique et/ou hormonale) • Infection (en particulier avec <i>Yersinia enterocolitica</i>) • Carence en sélénium et en vitamine D • L'excès en iode • Lésions thyroïdiennes • Médicaments immunomodulateurs

c. Pathogenèse

La maladie de Basedow est due à une stimulation permanente des cellules thyroïdiennes par les anticorps stimulants de la thyroïde (TSAb : Thyroid-Stimulating Antibodies). Ces immunoglobulines ont une grande affinité pour les RTSH et donc, ils sont compétitifs vis-à-vis de ces récepteurs.

Les lymphocytes T sensibilisés par les antigènes de la glande thyroïde, activent les lymphocytes B qui vont produire des immunoglobulines du type G dirigées contre les RTSH. La stimulation de ces récepteurs couplés aux protéines G par les autoanticorps conduit à une production autonome excessive d'HT et aussi à une croissance de la glande thyroïde, provoquant ainsi une hyperthyroïdie et une thyromégalie (MCLVER et MORRIS, 1998).

II.5 Les cancers thyroïdiens

Le cancer de la thyroïde (CT) représente la malignité endocrinienne la plus courante, représentant 3.4% de tous les cancers diagnostiqués actuellement (**PRETE *et al.*, 2020**). Au cours des quartes dernières décennies, les taux d'incidences ont augmenté dans le monde entier, selon les statistiques mondiales sur le cancer, 567233 nouveaux cas ont été diagnostiqués dans la population mondiale et 41071 personnes sont décédées d'un cancer de la thyroïde en 2018 (**Krüger *et al.*, 2019**).

La transformation des cellules folliculaires thyroïdiennes peut entraîner un CT différencié ou indifférencié par un processus de carcinogenèse des cellules folliculaires où les CT différenciés représentent plus de 90% des tumeurs malignes et sont les formes les plus courantes avec le meilleur pronostic, tandis que les cancers indifférenciés sont rares (2%), agressifs, métastasent fréquemment et ont un mauvais pronostic (**SHARIFI-RAD *et al.*, 2020**).

Selon la classification de l'organisation mondiale de la santé, il existe quatre (04) principaux types de cancers thyroïdiens : papillaire, folliculaire, anaplasique et médullaire (**CHMIELIK *et al.*, 2018**).

II.5.1 Les différents types de cancer thyroïdiens

a) Cancer papillaire

Le cancer papillaire de la thyroïde (PTC) est typiquement constitué de papilles, structures composées d'un axe conjonctivo-vasculaire et bordées de cellules épithéliales et de follicules. Les noyaux des cellules épithéliales sont caractéristiques (noyaux en verre dépoli) il peut être unique ou pluri focal au sein de la thyroïde, certaines tumeurs peuvent être encapsulées, alors que d'autres peuvent infiltrer le parenchyme de voisinage avec des limites peu nettes. Les lésions peuvent être le siège de remaniements fibreux et de calcifications et sont souvent kystiques, sur la tranche de section l'aspect peut être granuleux et on distingue parfois des foyers papillaires grossiers (**Figure 12**) (**FAQUIN, 2008**).

Parmi les facteurs pronostiques, le plus débattue est la taille de la tumeur dont les patients moins de 55 ans ayant de petites tumeurs confirmées à la thyroïde ont un excellent pronostic. Le PTC représente 80 à 90% de tous les cancers de la thyroïde, le ratio, femme : homme est de 3:1. La plupart des patients ont à la présentation entre 30 et 60 ans et est souvent plus agressive chez les patients âgés. De nombreux PTC contiennent des éléments folliculaires, une variante est appelée néoplasme thyroïdien folliculaire non invasif avec des caractéristiques nucléaires papillaires (connu sous le nom de carcinome thyroïdien papillaire encapsulé) (**BARBARO *et al.*, 2005**).

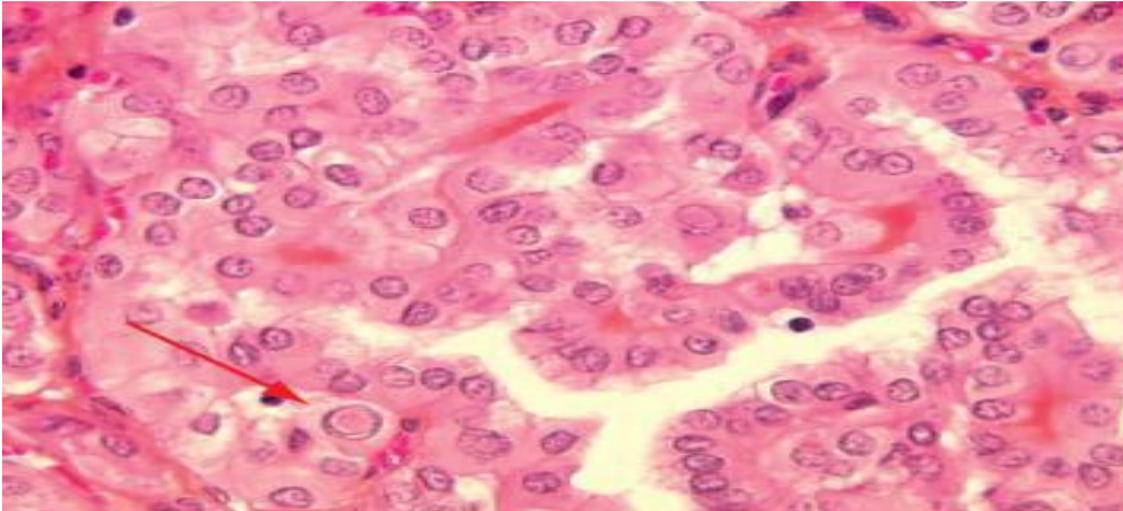


Figure 12 : Aspect microscopique d'un cancer papillaire de la thyroïde, flèche : noyau clarifié avec inclusion intranucléaire (FAQUIN, 2008).

b) Cancer folliculaire

Les carcinomes folliculaires ou (vésiculaires) sont des nodules isolés qui peuvent être bien limités ou infiltrant. Dans les formes bien limités, il peut être extrêmement difficile de les distinguer des adénomes vésiculaires aux seuls données de l'examen macroscopique d'où la nécessité d'un examen histologique (COOPER *et al.*, 2006).

Le cancer folliculaire de la thyroïde (FTC) est le deuxième sous-type histologique le plus courant des cancers différenciés derrière le cancer papillaire (PTC), son diagnostic est difficile car il se distingue des adénomes thyroïdiens folliculaires uniquement par la présence d'une invasion capsulaire et/ou vasculaire dont aucun ne peut être évalué dans des échantillons cytologiques.

Le FTC se propage dans les vaisseaux sanguins et les métastases ganglionnaires sont plus rares (< 10%) que les métastases à distance (15% à 27%), son pronostic est plus sévère que celui de la PTC et sa malignité est affirmée par la présence d'invasion de la capsule tumorale et / ou l'existence d'emboles vasculaires ou lymphatiques (Figure13) (DURANTE et FILETTI, 2021).

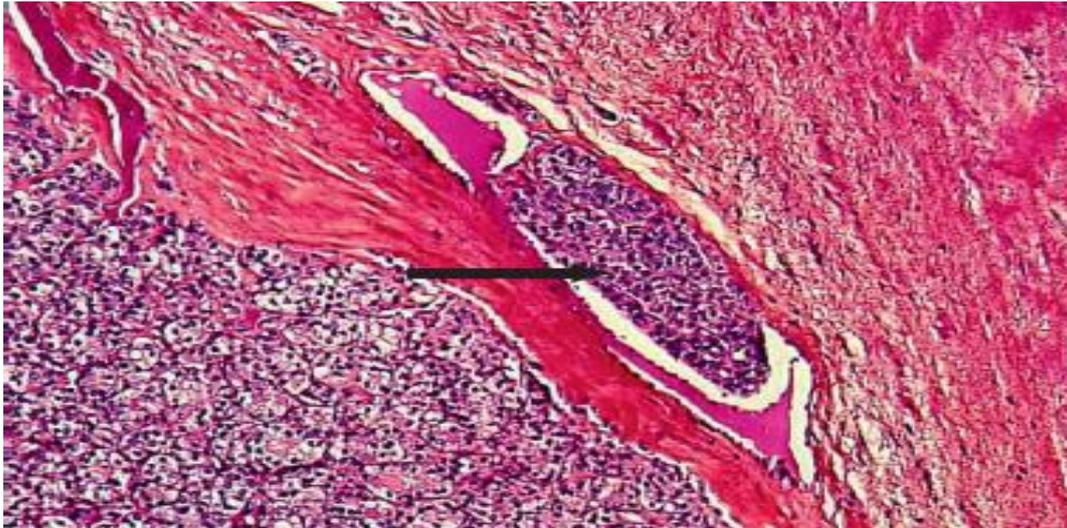


Figure 13 : Aspect microscopique d'un cancer folliculaire de la thyroïde, flèche : Embole tumoral vasculaire dans un vaisseau de la capsule lésionnelle (FAQUIN, 2008).

c) Cancer anaplasique

Le carcinome anaplasique de la thyroïde (ATC) est l'un des tumeurs extrêmement agressives et rare chez l'homme, il se présente généralement comme largement invasif ou métastatique avec un mauvais pronostic et une survie médiane courte des patients à environ quatre (04) mois.

L'ATC évolue à partir de cancer différencié de la thyroïde (DTC) par événement génétique délétère causé par l'activation de mutations oncogènes de la voie MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) de la famille des gènes BRAF, RAS et la fusion des gènes du récepteur tyrosine kinase (**Figure14**). Ils sont très peu différenciés et ne sont pas capables de produire la Tg, ne captent pas l'iode radioactif et ne répondent pas au traitement freineur par l'homme thyroïdienne d'où leur particulière agressivité tumorale (UCAL et OZPINAR, 2020).

Actuellement aucune thérapie n'est disponible pour guérir ou prolonger la survie des patients atteints d'ATC. Cependant, plusieurs nouveaux médicaments pour le traitement de l'ATC, principalement les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) ont été testés ou sont sous évaluation actuelle dans les essais cliniques (POZDEYEV *et al.*, 2020).

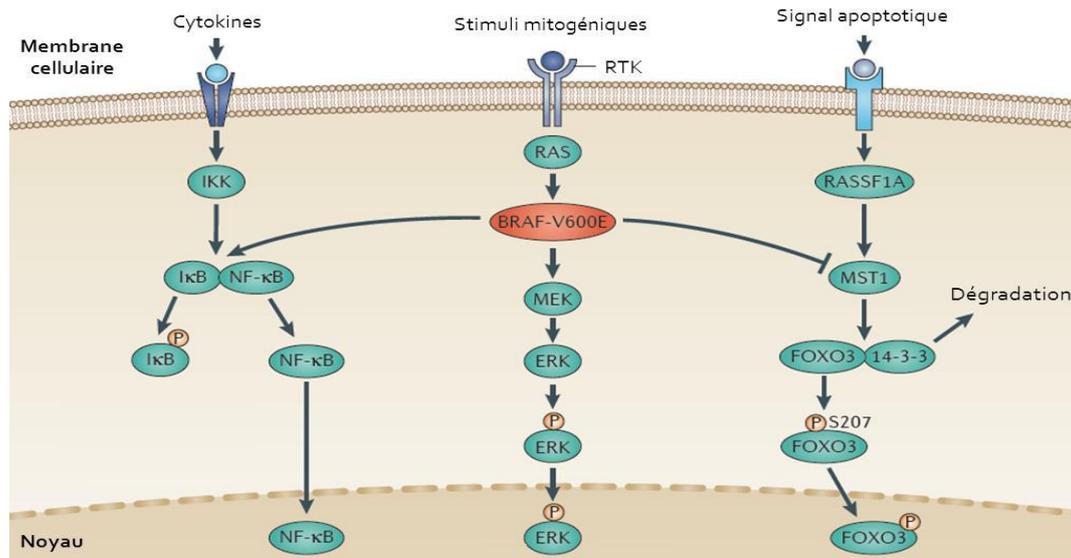


Figure 14 : Représentation de la voie de signalisation MAP-kinase impliquée dans le cancer anaplasique. Cette voie est stimulée par des hormones, cytokines ou facteurs de croissance qui vont activer un récepteur membranaire (RTK). Celui-ci va recruter Ras qui va être activé par phosphorylation. La protéine RAS va phosphoryler deux résidus T599 et S602 sur le segment d'activation de la protéine BRAF ce qui va permettre un changement conformationnel de BRAF et l'activation de son domaine catalytique. BRAF (activée) va entraîner une cascade de réaction par dimérisation et transphosphorylation impliquant MEK1 et MEK2 puis ERK1 et ERK2 conduisant à une prolifération incontrôlée et une dédifférenciation (**BONHOMME, 2015**).

d) Cancer médullaire

Le carcinome médullaire de la thyroïde (MTC) est un cancer neuroendocrinien rare qui présente 1 à 2% des cancers de la thyroïde, il provient des cellules C parafolliculaires qui sécrètent plusieurs hormones et bioamines notamment la calcitonine et l'antigène carcinoembryonnaire (CEA) utilisés comme marqueurs de diagnostic et pronostique avec leurs concentrations sériques proportionnelles à la masse des cellules C (**ILANCHEZHIAN et al., 2020**).

Le MTC est connue pour sa tendance à se propager aux nœuds régionaux du cou, il survient à la fois sous les formes sporadiques et héréditaires et diffuse à la fois par voie sanguine (métastases osseuses, pulmonaires hépatique) et lymphatique (adénopathies cervico-médiastinales) (**MACHENS et al., 2020**).

A l'examen histologique, les MTC sont constitués de cellules polygonales ou fusiformes qui peuvent former des îlots, des travées, et parfois des vésicules. Dans de nombreux cas du

dépôt amyloïdes acellulaires, dérivés de molécules altérées de calcitonine sont présentes dans le stroma (**Figure15**).

A l'examen ultrastructural, on observe au sein du cytoplasme des cellules tumorales, un nombre variable de granules osmiophiles et entourés d'une membrane (**QUAYLE et MOLEY, 2005**).

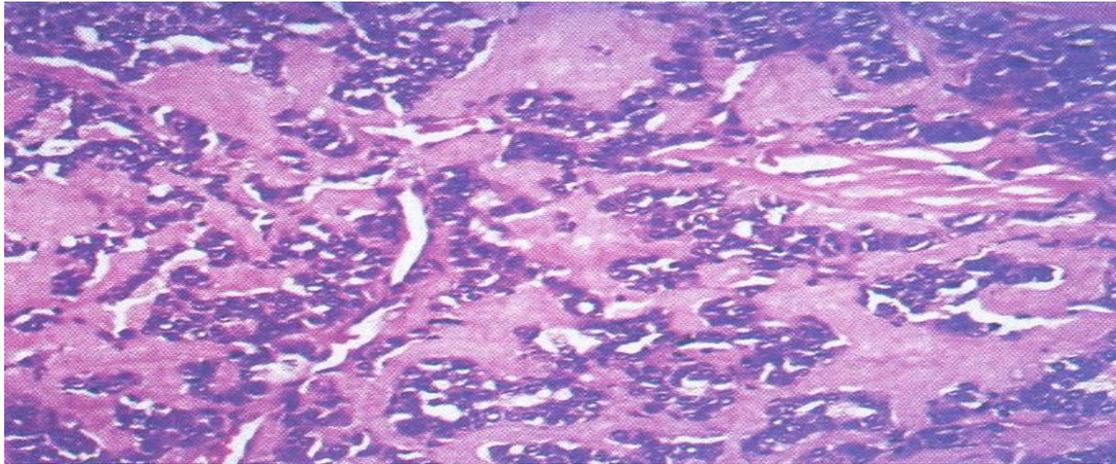


Figure 15 : Coupe histologique d'un carcinome médullaire de la thyroïde contenant classiquement de l'amylose (**MACHENS *et al.*, 2020**).

CHAPITRE III

Exploration biochimique de la glande thyroïde

III.1 Introduction

Le diagnostic d'une pathologie thyroïdienne est basé sur un algorithme comprenant la symptomatologie clinique, les analyses de laboratoire et d'immunologie ainsi que l'imagerie. Les dosages biologiques sanguins des hormones thyroïdiennes, thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), de la thyroïdostimuline (TSH) et des Ac antithyroïdiens sont passés dans leurs utilisations courantes en médecine durant ces vingt dernières années et sont largement prescrits. Les améliorations dans la sensibilité et la spécificité des méthodes d'exploration biologique de la thyroïde ainsi le développement de la biopsie par aspiration à l'aiguille fine (FNA) et l'amélioration des techniques cytologiques ont eu un impact considérable sur les stratégies cliniques mises en œuvre dans le diagnostic et la surveillance des maladies thyroïdiennes.

Malgré la grande fiabilité des dosages, il existe toujours des causes d'interférences ou d'artéfacts. Il faut donc rester critique devant les résultats. Le dialogue clinicien-biologiste est essentiel pour un bon diagnostic et une bonne évaluation pronostique des affections thyroïdiennes (SZYMANOWICZ et WATINE, 2010).

III.2 Examens biologiques utiles dans l'exploration de la thyroïde

III.2.1 Bilan hormonal

Le dosage des HT permet de déterminer le fonctionnement de la glande thyroïde qui peut être normal (euthyroïdie), augmenté (hyperthyroïdie) ou diminué (hypothyroïdie). Les progrès technologiques en dosage radio-immunologique (RIA) en dosage immunométrique (IMA) et plus récemment en chromatographie liquide-spectrométrie de masse en tandem (LC-MS / MS) ont progressivement amélioré la spécificité, la reproductibilité et la sensibilité des tests thyroïdiens (SPENCER, 2017).

III.2.1.1 Dosage de la thyroïdostimuline (TSH)

La TSH hormone thyroïdostimulante produite par les cellules thyroïdostimulantes de l'antéhypophyse. Cette hormone est une glycoprotéine hétérodimère constituée d'une sous-unité α en commun avec la hCG, l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH), et une sous-unité β unique. Cette dernière lui confère son activité immunologique et biologique (GAUCHEZ *et al.*, 2016).

La mesure directe dans le sérum de la TSH a été fermement établie comme le test de première intention pour l'évaluation initiale de la fonction thyroïdienne. De faibles variations du taux d'hormones libres peuvent s'accompagner de variations inverses importantes de TSH.

De ce fait, la TSH est un paramètre très sensible et spécifique pour l'exploration de la thyroïde et permet de dépister ou d'exclure précocement un dysfonctionnement du système de régulation au niveau de l'hypothalamus, de l'hypophyse ou de la thyroïde (**ESTRADA *et al.*, 2014**).

a) Méthodes de dosage

- Les concentrations sériques de la TSH peuvent être dosées quantitativement par des méthodes immunométriques de type sandwich ou à deux sites ; La TSH est prise en sandwich entre deux Ac différents, un Ac monoclonal de capture, en excès fixé sur un support solide et un autre Ac monoclonal marqué (**Figure 16**). Après avoir laissé les anticorps réagir, les complexes antigènes-anticorps sont séparés et le signal lié à l'Ac est mesuré (**BECK-PECCOZ *et al.*, 2005**).

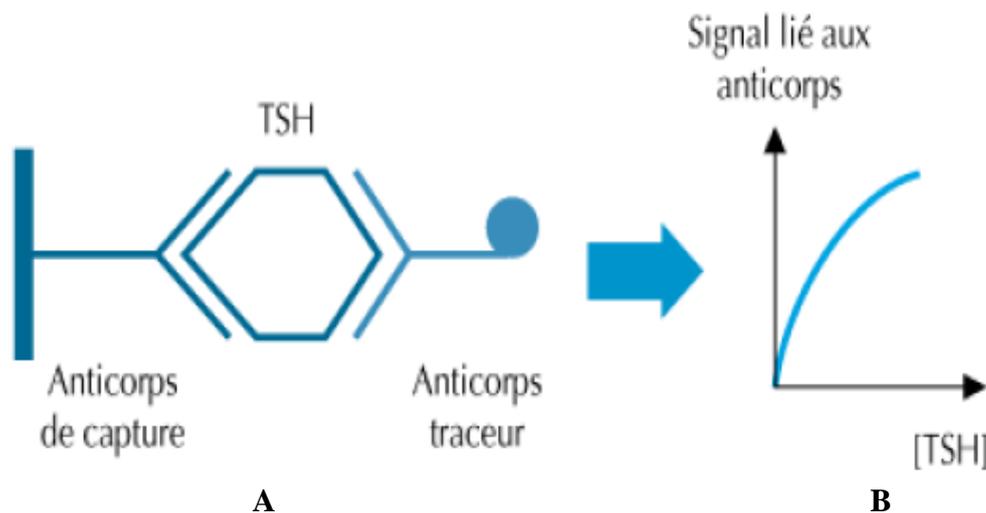


Figure 16 : Dosage non compétitif immunométrique (technique sandwich) de la TSH. **A** : la TSH est capturée entre un Ac en excès fixé sur un support solide et un second Ac marqué (le traceur), **B** : représentation schématique d'une courbe d'étalonnage, l'intensité du signal est proportionnelle à la concentration en TSH (**PIKETTY *et al.*, 2000**).

- Les normes de soins nécessitent l'utilisation des dosages TSH de «troisième génération» d'une sensibilité fonctionnelle inférieure à 0.02 mUI/L pour détecter de manière fiable tout le spectre des dysfonctionnements thyroïdien (**ESTRADA *et al.*, 2014**).
- Aujourd'hui, la forte demande de dépistage de la TSH, a poussé les laboratoires à développer des techniques de mesure très sensibles, rapides et simples. Les méthodes

TSH actuelles sont des ICMA (immunochemiluminométrique) automatisés (SPENCER, 2017).

- Des dosages nanomagnétiques à flux latéral ont été rapportés récemment, ces derniers sont basés sur le format sandwich où la TSH va se lier au MP-Ab (particules magnétiques conjuguées à un anticorps traceur) et au même temps à un autre anticorps de capture (capture Ab) présent sur les bandelettes de test (ZNOYKO *et al.*, 2020).

b) Valeurs de référence

Les intervalles de références de la TSH sont principalement influencés par l'appartenance ethnique, la méthode d'analyse adaptée par le laboratoire et l'âge.

- Chez l'adulte sain (patient ambulatoire) la concentration sérique de TSH est comprise généralement entre 0.4 et 4.0 mUI/L (Ces bornes doivent être adaptées à la population de l'institution ainsi qu'à l'analyseur employé) (BRABANT *et al.*, 2006).
- Des concentrations plus élevées de TSH sont typiquement observées chez l'enfant et principalement chez les nouveau-nés (jusqu'à 100 mUI/L), puis diminuent progressivement jusqu'à ce que la fourchette adulte soit atteinte après la puberté (KAPELARI *et al.*, 2008).
- Au cours du premier trimestre de grossesse, la TSH sérique diminue généralement, mais diminue rarement à moins de 0,1 mUI/L, en raison des effets stimulants de la hCG sur la thyroïde (STAGNARO-GREEN *et al.*, 2011).

c) Intérêts cliniques du dosage de la TSH

- Le dosage de TSH est le paramètre biologique permettant de diagnostiquer, d'orienter la prise en charge et de suivre les dysthyroïdies (GAUCHEZ *et al.*, 2016).
- Le dosage de TSH est souvent suffisant en cas de suspicion d'hypo-ou d'hyperthyroïdie, en cas de traitement substitutif des hypothyroïdies primitives d'origine thyroïdienne, au cours du traitement freinateur des cancers thyroïdiens opérés, des nodules froids ou des goitres simples, et pour dépister les dysfonctions thyroïdiennes chez le nouveau-né, lors de la prise de certaines médicaments (BECK-PECCOZ *et al.*, 2005).

III.2.1.2 Dosage de la thyroxine (T4) et de la triiodothyronine (T3)

La T4 est produite en totalité par la glande thyroïde. Sa concentration est un excellent reflet de la production thyroïdienne. La T4 circule à 99,97% liée aux protéines plasmatiques, principalement la TBG mais aussi la TTR ou préalbumine et HSA (Human Serum Albumin).

En revanche, la T3 est le reflet de la production périphérique et sa valeur diagnostique dans l'évaluation de la fonction thyroïdienne est limitée. Environ 99,7% de la T3 est liée aux protéines, principalement au TBG (**BARTALENA et ROBBINS, 1993**).

Dans le passé, la plupart des tests de la fonction thyroïdienne (TFT) évaluait les niveaux totaux d'HT (libre et liée). Cependant, en accord avec l'hypothèse de l'hormone libre, c'est la fraction libre des HT (0,02% de FT4 et 0,2% de FT3) qui exerce une activité biologique au niveau cellulaire, alors que l'hormone liée aux protéines est considérée comme biologiquement inactive. Étant donné que les anomalies des protéines de liaison sont très répandues, la mesure, principalement de FT4 et aussi de la FT3 sont considérées comme préférables et plus sensibles que ceux de T4 et T3 totales (TT4 et TT3) (**DUFOUR, 2007 ; EKINS, 1990**).

a) Méthodes de dosage

Plusieurs techniques existent pour le dosage des HT libres. Les plus répandues en routine sont de type immunologique car les techniques de référence utilisées (les méthodes directes d'hormones libres qui utilisent la dialyse à l'équilibre ou l'ultrafiltration ou la filtration sur gel pour séparer l'hormone libre de la fraction dominante liée aux protéines) ont été reléguées à un usage de recherche uniquement car elles sont complexes, coûteuses et exigent un personnel hautement qualifié. Le dosage direct de la FT4 et de la FT3 sériques (sans séparation préalable) exige de ne pas affecter l'équilibre fragile préexistant entre les formes libres et liées des hormones (**THIENPONT *et al.*, 2013**). Différents immunodosages utilisés en routine ont été comparés à la méthode de référence qui est basée sur le dosage des hormones libres par ID-LC-MS / MS (Isotope-Diluted Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry) sur des échantillons dialysés (**THIENPONT *et al.*, 2010**).

Les laboratoires cliniques de routine utilisent des dosages immunologiques de type compétitif, automatisés, en une étape (une seule incubation met en contact le sérum, l'analogue d'hormone marqué ou un Ac marqué) ou en deux étapes (après l'extraction d'une fraction d'hormone une sonde marquée est ajoutée) (**Figure 17**). En fonction du signal utilisé, on trouve les méthodes RIA, ECLIA (Electro-chemiluminescence immunoassay), EIA (Enzymoimmunoassay), LIA (Luminoimmunoassay), etc. (**Sapin et Schlienger, 2003**). Le format de test en deux étapes est préféré aux tests en une étape car les interférences dues à des anomalies de protéines de transport ou à des Ac interférents sont réduits (**LEE *et al.*, 2017**).

Les HT libres sont extraites du sérum avec des Ac spécifiques de haute affinité. Les constituants sériques non liés sont éliminés et les HT liées aux Ac sont incubées avec une sonde d'HT marquée qui entre en compétition avec l'hormone pour la fixation sur les sites

d'Ac (**Figure 17**) (A). Les sites de liaison d'Ac inoccupés sont inversement proportionnels au taux d'HT libre (**MIDGLEY, 2001**).

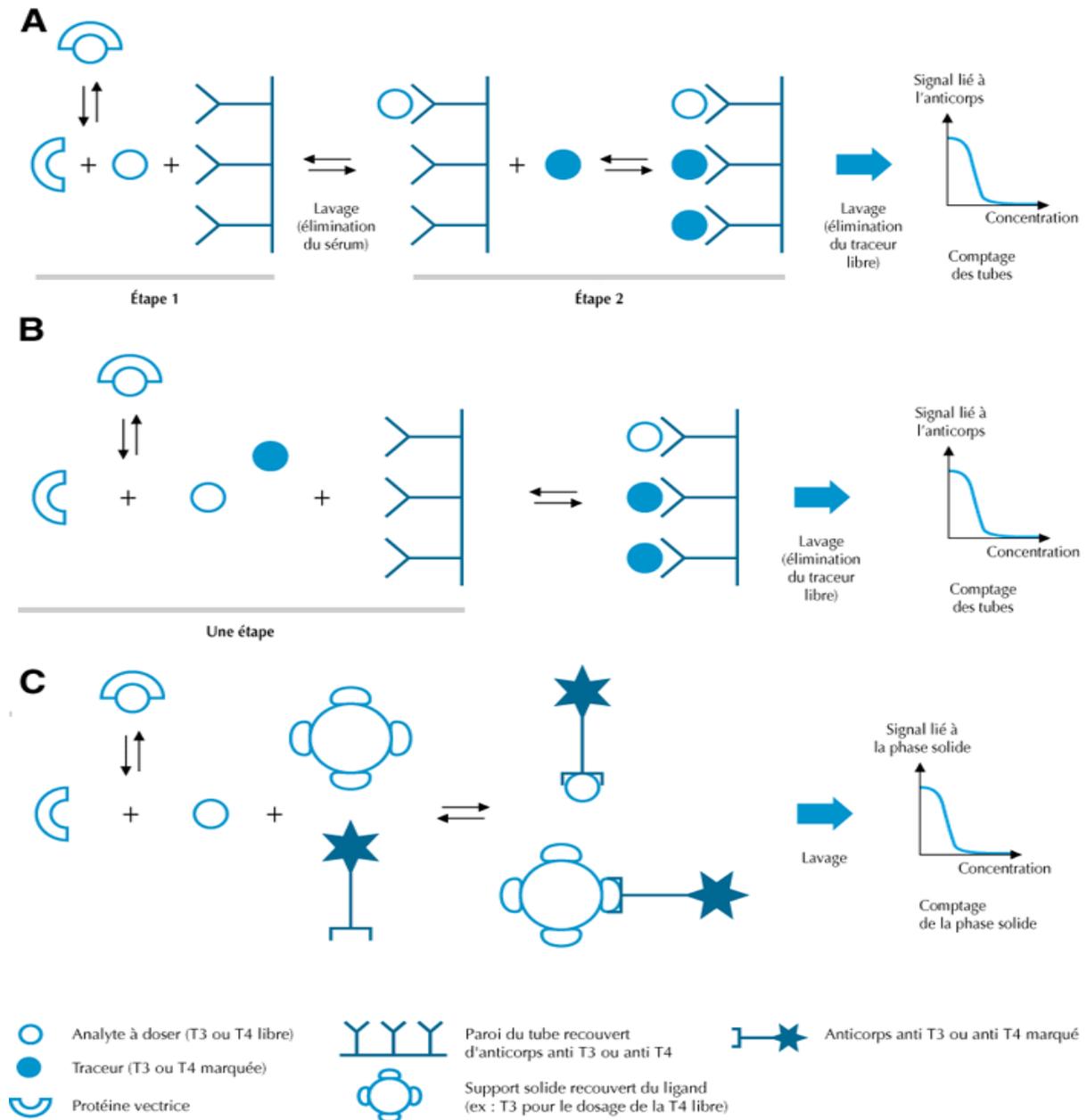


Figure 17 : Dosage compétitif immunométrique de T4 et T3 libres. **A** : immunodosage en deux étapes de FT4 et FT3 plasmatiques, **B** : immunodosage de FT4 et FT3 plasmatiques en une seule étape avec antigène marqué, **C** : immunodosage de FT4 et FT3 plasmatiques en une seule étape avec Ac marqués (méthode Spalt) (**DOGGUI et INGRAND, 2015**).

Le dosage des fractions libres reste délicat, en particulier dans le sérum des patients hospitalisés atteints de maladies graves non thyroïdiennes dont la capacité de fixation de la thyroxine est abaissée (**Sapin et Schlienger, 2003**).

b) Valeurs de références

Les plages de référence dépendent de l'âge, de la méthode utilisée et aussi de la population testés. Les valeurs de référence pour la FT4 et la FT3 sont représentées dans le (**Tableau III**).

Tableau III : Valeurs de références des hormones thyroïdiennes libres (**DEMERS, 2004**).

Hormones thyroïdiennes libres	Valeurs de référence
Thyroxine libre (FT4)	9.0 à 23.2 pmol / L
Triiodothyronine libre (FT3)	3.2 à 9.2 pmol / L

c) Intérêts cliniques du dosage des hormones thyroïdiennes

- La FT4 est généralement utilisée comme test de deuxième intention pour confirmer un dysfonctionnement thyroïdien primaire détecté par une TSH anormale, mais il s'agit du test de première intention lorsque l'état thyroïdien est instable (phase précoce du traitement de l'hypo- ou de l'hyperthyroïdie), en présence de l'hypophyse / maladie hypothalamique lorsque la TSH n'est pas fiable, ou lorsque les patients prennent des médicaments tels que la dopamine ou des glucocorticoïdes connus pour affecter la sécrétion de TSH (**SPENCER, 2017**).
- Le dosage de FT3 n'a aucun intérêt en cas de suspicion d'hypothyroïdie. En revanche, il est utile pour diagnostiquer ou confirmer des cas inhabituels d'hyperthyroïdie (**LIVINGSTON et al., 2015**).

III.2.1.3 Interprétation des dosages

Une compréhension de la relation normale qui existe entre les niveaux de la FT4 et la TSH sérique est essentielle pour l'interprétation des dosages thyroïdiens. Lorsque la fonction hypothalamo-hypophysaire est normale, il existe une relation log/linéaire inverse entre la TSH sérique et les concentrations de FT4, suite à l'inhibition de la sécrétion de TSH par l'hypophyse par le rétrocontrôle exercé par les HT. En effet, l'évaluation de la fonction thyroïdienne repose sur la confrontation de la TSH avec la FT4 et/ou la FT3 (**D'HERBOMEZ et al., 2014**).

Lors de l'interprétation du bilan hormonal thyroïdien, il est utile de prendre en considération les principaux modèles de TFT qui peuvent être rencontrés et les conditions ou les circonstances dans lesquelles ils peuvent survenir (**Tableau IV**).

Tableau IV : Différents modèles de test de la fonction thyroïdienne qui pourraient être rencontrés dans la pratique clinique et leurs causes (**KOULOURI et GURNELL, 2013**).

Modèles de test de la fonction thyroïdienne	Causes cliniques probables
TSH basse et FT4/FT3 normale	<ul style="list-style-type: none"> → Hyperthyroïdie subclinique → Traitement récent pour l'hyperthyroïdie → Médicaments (stéroïdes, dopamine) → Interférences du dosage → Maladie non thyroïdienne (NTI)
TSH augmentée et FT4/FT3 normale	<ul style="list-style-type: none"> → Hypothyroïdie subclinique → Mauvaise observance de la thyroxine → Malabsorption de la thyroxine → Médicaments (amiodarone) → Interférences du dosage → Phase de récupération d'une NTI → Résistance à la TSH
TSH basse et FT4/FT3 élevée	<ul style="list-style-type: none"> → Maladie de Basedow → Goitre multinodulaire toxique → adénome toxique → Thyroïdite (post-virale, post-partum). → Médicaments (amiodarone) ; apport excessif en iode → Ingestion excessive de thyroxine → Lié à la grossesse (hyperémèse gravidique ; grain de beauté hydatidiforme) → Hyperthyroïdie congénitale
TSH normale ou basse et FT4/FT3 basse	<ul style="list-style-type: none"> → NTI → CeH → Déficit isolé en TSH → Interférences du dosage
TSH normale ou augmentée et FT4/FT3 élevée	<ul style="list-style-type: none"> → Interférences du dosage → Thérapie de remplacement de la thyroxine (y compris une mauvaise observance) → Médicaments (amiodarone, héparine) → Période néonatale → Résistance aux hormones thyroïdiennes → NTI (y compris les troubles psychiatriques aigus) → Adénome hypophysaire sécrétant de la TSH → Troubles du transport ou du métabolisme des hormones thyroïdiennes

Heureusement, la plupart des TFT sont simples à interpréter et à confirmer l'impression clinique d'euthyroïdie, d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie. Cependant, dans un sous-groupe important de patients, les résultats des TFT peuvent sembler déroutants, soit en raison de leur discordance avec le tableau clinique, soit parce qu'ils semblent incohérents entre eux. Dans de tels cas, il est important de revoir d'abord le contexte clinique et de prendre en compte les facteurs de confusion potentiels, y compris les altérations de la physiologie normale (par exemple la grossesse), les maladies intercurrentes (non thyroïdiennes) et l'utilisation de médicaments (par exemple la thyroxine, amiodarone, héparine). Une fois que ceux-ci ont été exclus, les artefacts de laboratoire dans les IMA de TSH ou hormones thyroïdiennes couramment utilisés doivent être examinés, évitant ainsi des investigations et / ou des traitements supplémentaires inutiles dans les cas où il y a des interférences avec les tests. Dans le reste, il faudrait envisager de dépister les troubles génétiques et acquis rares de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (HPT) (par exemple, résistance à l'HT) (KOULOURI *et al.*, 2013).

III.2.2 Bilan immunologique

III.2.2.1 Dosage des anticorps antithyroïdiens

Le dosage des Ac anti-thyroperoxydase (anti-TPO), anti-thyroglobuline (anti-Tg) et anti-récepteur à la TSH (anti-RTSH) constitue la base du diagnostic de laboratoire des maladies thyroïdiennes auto-immunes dont plusieurs tests et examens sont actuellement disponibles pour leur exploration.

En pratique courante la recherche des Ac dirigés contre la Tg et la TPO constitue l'approche diagnostique la plus fréquemment pratiquée, celle des anti-récepteurs de la TSH est encore limitée à des situations cliniques particulières ou à des études physiopathologiques (TOZOLLI *et al.*, 2001).

a) Les anticorps anti-TPO

Les Ac anti-TPO sont ordinairement des IgG polyclonaux dirigées contre la TPO, antigène principal dans l'auto-immunité thyroïdienne dont les taux sont toujours corrélés à l'abondance de l'infiltrat lymphocytaire thyroïdien étant alors les meilleurs marqueurs de l'auto-immunité thyroïdienne. Ils sont observés dans les maladies d'Hashimoto à des titres très élevés mais aussi dans les autres thyropathies auto-immunes (maladie de Basedow, PPT...), ces anticorps jouent un rôle dans la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps et un effet cytotoxique direct inhibant l'activité de la TPO (SZYMANOWICZ *et al.*, 2010).

Les Ac anti-TPO se trouvent dans 90% à 95% des patients atteints des AITD et 10% à 15% des patients non AITD où ils n'ont aucune activité de blocage de la TPO contrairement aux sujets atteints (SALMAN *et al.*, 2020).

➤ **Méthodes de dosage**

De nouveaux dosages immunologiques compétitifs et non compétitifs utilisant des préparations de TPO humaine native ou recombinante comme antigènes et des anticorps monoclonaux anti-TPO remplacent actuellement l'ancien dosage par immunofluorescence et l'agglutination passive des globules rouge tannés parce qu'ils sont quantitatifs, plus sensibles et peuvent être automatisés facilement (SENANT *et al.*, 2020).

Le principe repose généralement sur l'incubation d'un support solide contenant la cible des Ac avec le sérum du patient, une proportion reproductible d'Ac est capturée sur le support. Après lavage, un Ac contre l'immunoglobuline humaine étiqueté est ajouté et sa quantité est directement proportionnelle à la quantité d'Ac lié. Jusqu' à récemment, les ELISA étaient les étiquettes les plus courantes (CARAYON *et al.*, n.d.).

➤ **Interprétation du dosage**

- Ces autoanticorps sont normalement indétectables dans le sang. Les seuils de positivité varient selon les laboratoires ; à titre indicatif : le taux d'Ac anti-TPO est considéré normal lorsqu'il est inférieur à 35UI/ml chez l'adulte.
- Un taux d'Ac TPO élevé peut être associé à un dysfonctionnement de la thyroïde, mais ce n'est pas toujours le cas si le taux de TSH est normal. Par contre en cas de dysfonctionnement thyroïdien la positivité oriente vers une cause auto-immune, la plus fréquente est celle d'Hashimoto.
- La négativité de leurs dosages n'élimine pas forcément le diagnostic de la thyroïdite auto-immune, en effet, la positivité des Ac anti-Tg peut alors aider à poser le diagnostic (KEYHANIAN *et al.*, 2019).
- Pendant la grossesse, la présence d'Ac anti-TPO a été lié à des complications de la reproduction telles que : fausses couches, infertilité, mort fœtale, accouchement prématuré et PPT, cependant si cette association représente une cause ou un effet n'a pas encore été résolu (MEENA *et al.*, 2016).

b) Les anticorps anti-Tg

Les autoanticorps contre la Tg sont pour la plupart polyclonaux de la classe IgG, avec des contributions différentes des quatre sous classes $IgG_1 < IgG_3 < IgG_4$, ils réagissent avec des épitopes restreints situés principalement dans la région centrale et l'extrémité c-terminal de la molécule de Tg. Le rôle pathogène de l'Ac-Tg dans les AITD n'est pas clair, bien que son

implication dans la cytotoxicité contre les cellules folliculaires a été décrit, de plus il a été signalé que l'Ac-Tg associé à l'AITD facilite la formation de complexes immuns, leur liaison aux cellules B et la prolifération des cellules B et des lymphocytes T hTg-réactives démontrant l'association entre la production des Ac-hTg et la progression des AITD (**D'AURIZIO *et al.*, 2017**).

Les Ac anti-Tg se trouvent à des niveaux élevés dans la majorité des patients avec HaT (> 90%) et à un titre modéré chez (40-77%) des patients souffrant de maladie de Graves et 20% des individus euthyroïdiens, leur fréquence est plus élevée chez les femmes ainsi que chez les personnes âgées (**CZARNOCKA, 2011**).

➤ **Méthodes de dosage**

Comme pour les dosages des Ac anti-TPO, les principes de dosage des Ac anti-Tg ont évolué de l'immunofluorescence sur coupes de tissus thyroïdiens à des méthodes par agglutination passive jusqu'aux plus actuels dosages compétitifs et non compétitifs (**CZARNOCKA, 2011**).

La technique semi-quantitative d'hémagglutination passive est basée sur l'emploi des globules rouges tannés ou traités par le chlorure chromique sensibilisés par la Tg et qu'en contact avec le sérum humain s'agglutinent. L'utilisation de cette technique peu sensible et présentant une variabilité inter-opérateur important n'est plus recommandée (**SPENCER, 2017**).

Les techniques immunoanalytiques par compétition s'agit d'IMA utilisant un marqueur enzymatique ou luminescent ou encore radio-isotopique où le traceur employé peut être la Tg marquée ou bien l'Ac marqué (**RADHOUENE, 2018**).

Actuellement l'application se fait via la technique d'immunochemiluminescence utilisant le luminol ou l'Elisa représentée par des trousseilles telles que (Bio Advance Elisa anti-Tg), de plus très récemment un biocapteur sans marqueur est développé pour mesurer à la fois l'activité et la concentration des Ac anti-Tg et anti-TPO mais aussi de leur détection rapide (25 min) et ultrasensible dans le sérum humain, malheureusement son utilisation n'est pas à la portée de tous les laboratoires en raison de son coût cher et son unique usage (**ORLOV *et al.*, 2020**).

➤ **Interprétation du dosage**

- En théorie la valeur normale tourne autour de 35UI/mL et au dessus c'est élevé mais cela change en fonction de la méthode utilisée de chaque laboratoire (**D'HERBOMEZ, 2009**).

- L'élaboration des seuils décisionnels de positivité des Ac-anti-Tg repose sur les critères suivants que doit présenter un sujet sain :
 - TSH entre 0.5 et 2 mUI/L;
 - un titre négatif en autoanticorps anti-TPO ;
 - absence de goitre (révélé par ultrasonographie).
- En plus de ces limites de références, l'âge (30-50 ans), l'iodurie des 24h (100-199 ug/L) et aussi les informations sur les antécédents de maladies auto-immunes peuvent être recommandées (**RADHOUENE, 2018**).
- Le dosage de l'Ac anti-Tg est fait uniquement en seconde voir en troisième intention, lorsque le dosage des Ac anti-TPO est négatif avec une quasi-certitude de la maladie d'Hashimoto (**DUFOUR, 2007**).
- Ce dosage présente un vrai sens que lorsqu'il y a un cancer de la thyroïde où il est recommandé d'effectuer plusieurs dosages jusqu'à rémission totale, en effet, dans certains cas l'augmentation des Ac peuvent signifier une reprise évolutive de la maladie (**JO et LIM, 2018**).

c) Les anticorps anti-récepteur TSH

Le RTSH est un membre de la superfamille des récepteurs transmembranaires couplés aux protéines G qui sert d'autoantigène majeur. Les Ac anti-récepteurs de la TSH sont hétérogènes (polyclonaux) et appartiennent à trois classes générales : Ac stimulants la thyroïde (TSAb) qui imitent les actions de la TSH à son récepteur provoquant ainsi une hyperthyroïdie ; Ac bloquants (TBAb) qui bloquent la liaison de TSH à son récepteur et provoque une hypothyroïdie et les Ac neutres dont la signification fonctionnelle reste à déterminer (**VILLALTA *et al.*, 2018**).

➤ Méthodes de dosage

Deux approches méthodologiques différentes ont été utilisées pour mesurer les Ac anti-récepteur TSH, la première comprend les tests biologiques (BA) mesurant l'activité fonctionnelle de TRAb (TSAb, TBAb) et la deuxième sont les IMA mesurant la liaison des auto- Ac au récepteur TRAb totaux.

Puisque les TSAb sont fortement corrélés avec l'activité de la maladie de Graves, les BA résultent comme la méthode optimale pour la détection de cette dernière, cependant ils sont encombrants, prennent beaucoup de temps, ils restent donc limités à un nombre limité aux laboratoires spécialisés. Contrairement aux IMA de deuxième ou troisième génération qui conviennent à la pratique clinique et montrent une haute précision analytique et clinique même si elles ne distinguent pas entre les différents types TRAb.

Récemment un essai utilisant RTSH chimérique détectant putativement S-TRAb basé sur la structure putative du domaine extracellulaire de TSH et de son interaction avec les Ac RTSH a été développé (ALLELEIN *et al.*, 2016).

➤ **Interprétation du dosage**

- Les valeurs de références dépendent fortement du type de dosage, à titre indicatif : les valeurs normales sont inférieures à 1.5 U/L, en dessus de 1.5 U/L sont considérées comme positives. Une zone douteuse entre 1 et 1.5 U/L a été défini (SMIT *et al.*, 2020).
- La présence d'Ac sérique dirigés contre le récepteur TSH est à l'origine de l'hyperthyroïdie de la maladie de Basedow, et de rares hypothyroïdies par les Ac bloquants (CATHERINE, 2015).
- Les Ac anti-RTSH traversent la barrière placentaire, leur titrage est donc indiqué au troisième trimestre de grossesse chez les femmes ayant des antécédents thyroïdiens. S'ils sont positifs, un dosage biologique sur culture cellulaire permet d'apprécier l'action potentielle stimulante ou bloquante chez le fœtus. Le dosage à sa naissance permet la détection précoce de l'hypothyroïdie transitoire du nouveau-né (CAQUET, 2015).

III.2.2.2 Intérêts cliniques des dosages des anticorps antithyroïdiens

Tableau V : Intérêts cliniques des dosages des anticorps antithyroïdiens (D'HERBOMEZ, 2009).

Anticorps antithyroïdiens	Intérêts clinique du dosage
Ac anti-TPO	<ul style="list-style-type: none"> • Place dans la décision thérapeutique limitée • Prédicatifs de dysfonctionnements thyroïdiens lors de grossesse et de prise de certaines médicaments
Ac anti-Tg	<ul style="list-style-type: none"> • Validation des dosages de thyroglobuline • Suivi des patients avec cancers différenciés thyroïdiens (ATg⁺) • Recherche d'une auto-immunité thyroïdienne si Ac anti-TPO négatifs et forte suspicion clinique et/ou échographique
Ac anti-RTSH	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic étiologique d'une hyperthyroïdie • Evaluation de la rémission avant arrêt du traitement médical des maladies de Basedow • Grossesse et maladie de Basedow : prédiction de dysfonction néonatale

III.2.3 Autres dosages

a) Dosage de l'iode

L'iodurie (iode urinaire) et l'iodémie (iode sérique total) sont des indicateurs de l'apport alimentaire en iode. Les dosages d'iodémie et d'iodurie n'ont pas d'intérêt clinique démontré, ils peuvent en avoir dans le cadre d'études épidémiologiques et aussi lors d'une exploration de certaines dysthyroïdies (recherche d'une surcharge ou d'une carence en iode).

Le dosage de l'iode dans le sérum nécessite une minéralisation ; c'est donc l'iode urinaire des 24h qui est le plus souvent dosé. Ce dosage est très largement réalisé sur microplaques par une méthode colorimétrique basée sur la réaction de Sandell-Kolthoff (mesure de la réduction du sulfate d'ammonium cérique par l'acide arsénieux, catalysée par l'iodure) (HOFFMANN et GOETZINGER, 2001).

b) Test TRH

Le test de stimulation de l'hormone de libération de la thyrotropine est rarement utilisé dans la pratique clinique à l'heure actuelle mais il est utilisé comme outil de recherche. En règle générale, ce test de stimulation permet d'évaluer la réponse hypophysaire en TSH et à déterminer les niveaux basaux de celle-ci après une injection intraveineuse de 200 µg de TRH synthétique (Protirelin) au patient (DOI *et al.*, 2007).

III.2.4 Les marqueurs du cancer thyroïdien

a) La thyroglobuline

La Tg est une protéine dimère, sécrétée par les cellules folliculaires thyroïdiennes, elle joue un rôle crucial dans la synthèse des HT périphériques et dans les mécanismes physiopathologiques affectant la fonction thyroïdienne et le métabolisme de l'iode. Au cours des dernières décennies, le rôle de la Tg comme principal marqueur biochimique de la tumeur pour les patients avec DTC a été établi (UCAR *et al.*, 2020).

➤ Dosage et interprétation

Les méthodologies actuelles de quantification de la Tg varient dans leurs performances analytiques et cliniques, habituellement elle est mesurée par des IMA automatisés non compétitifs utilisant deux anticorps monoclonaux dirigés contre deux épitopes de la molécule. En général, ECLIA est la méthode préférée pour la détection de la Tg (REVERTER *et al.*, 2020).

La sécrétion de la thyroglobuline est contrôlée par la TSH, lorsqu'elle est stable sous LT4, toute modification de la concentration de Tg reflète un changement de la masse tumorale.

Un dosage de Tg doit toujours être associé à un dosage des Ac anti-Tg car ils risquent de minorer la concentration de Tg mesurée en interférant avec son dosage, cependant, chez les patients avec DTC testés positifs pour Tg-Ab, une Tg indétectable ne peut pas être considérée comme l'absence de la maladie (**PERPIC *et al.*, 2018**).

b) La calcitonine

La calcitonine est une hormone polypeptidique de 32 acides aminés produite par les cellules C parafolliculaires de la glande thyroïde (voir chapitre I). Cette hormone est la plus couramment utilisée comme marqueur sensible et spécifique pour le diagnostic et la surveillance du MTC (voir chapitre II) car sa concentration sérique est directement liée à la masse cellulaire C. Les patients atteints de MTC sont souvent accompagnés d'une augmentation des taux de calcitonine dans le sang (**ALLELEIN *et al.*, 2018**).

➤ Dosage et interprétation

Les concentrations sériques de calcitonine sont quantifiées avec précision avec des IMA automatisés non compétitifs à deux sites (sandwich). Actuellement, ECLIA est la méthode utilisée pour leur mesure (**ITO *et al.*, 2020**).

L'utilisation de plages normales d'adultes spécifiques au sexe permet une meilleure interprétation des taux de calcitonine. Des concentrations basales supérieures à 60-100 pg/mL sont très indicatives pour le diagnostic de MTC.

Les progrès des dosages de la calcitonine ont largement éliminé la réactivité croisée avec la procalcitonine (son précurseur). Cependant, plusieurs facteurs peuvent influencer son taux sérique et créer des hypercalcitoninémies non dues à des MTC. Ces facteurs d'influence peuvent entraîner un diagnostic faussement positif de MTC, ce qui pourrait conduire à des thyroïdectomies, ou dans le diagnostic faussement négatif de MTC, qui conduisent à un mauvais pronostic de cette maladie (**BAE *et al.*, 2015**).

III.3 Les pièges de la mesure et de l'interprétation des tests de la fonction thyroïdienne

En général, une compréhension concrète de la physiologie thyroïdienne et des différents tests suffit pour une interprétation correcte et précise de leurs résultats cependant, ils doivent être interprétés avec prudence, compte tenu des interférences des tests de laboratoires, les médicaments concomitants, de la grossesse, des maladies non thyroïdiennes et des patients âgés qui peuvent entraîner des décisions cliniques erronées (**SOH et AW, 2019**).

III.3.1 Interférences des tests de laboratoire

Les IMA sont vulnérables à différents types d'interférences induisant des résultats faux positifs ou faux négatifs. Six principaux type d'interférences thyroïdiennes essentiellement rencontrés dans les laboratoires ont été identifiées (**Figure 18**).

a) Interférence macro TSH

La macro TSH est une grosse molécule d'au moins de 150 KDa principalement composée de TSH liée aux IgG qui s'accumule probablement dans la circulation donnant des mesures des TSH faussement augmentée. L'IMA idéal devrait détecter que la TSH bioactive sans avoir des réactions croisées avec la macro TSH, pourtant ce test n'existe toujours pas (**FAVRESSE *et al.*, 2018**).

b) Interférence de la biotine

La prise de biotine (vitamine B8) à forte dose peut impacter les IMA de tous types en créant des profils biologiques cohérents mais faux, il est donc primordial dans ce contexte d'instaurer un dialogue clinicobiologique efficace, en particulier pour le clinicien de signaler la prise de biotine et pour le biologiste de faire savoir si les méthodes de dosage utilisées sont sensibles ou pas à la biotine (**DASGUPTA et BOURGEOIS, 2019**).

c) Interférence des Ac anti-streptavidine

L'interférence anti-streptavidine ressemble celle de la biotine car la TSH a tendance à être faible tandis que la FT4 et FT3 ont plus susceptibles d'être élevées sur les plateformes utilisant des complexes biotine-streptavidine. L'interférence est endogène et peut persister longtemps donc les périodes de lavage ne sont plus utiles pour les éliminer (**PELTIER *et al.*, 2015**).

d) Interférence anti-Ruthénium (anti-Ru)

L'interférence anti-Ru utilisé comme marqueur dans les IMA basé sur l'électrochimiluminescence peut être plus hétérogène dans sa présentation que les précédentes interférences, cependant le dépistage de leur présence est importante pour éviter d'autre tests supplémentaires inutiles (**GESSL *et al.*, 2014**).

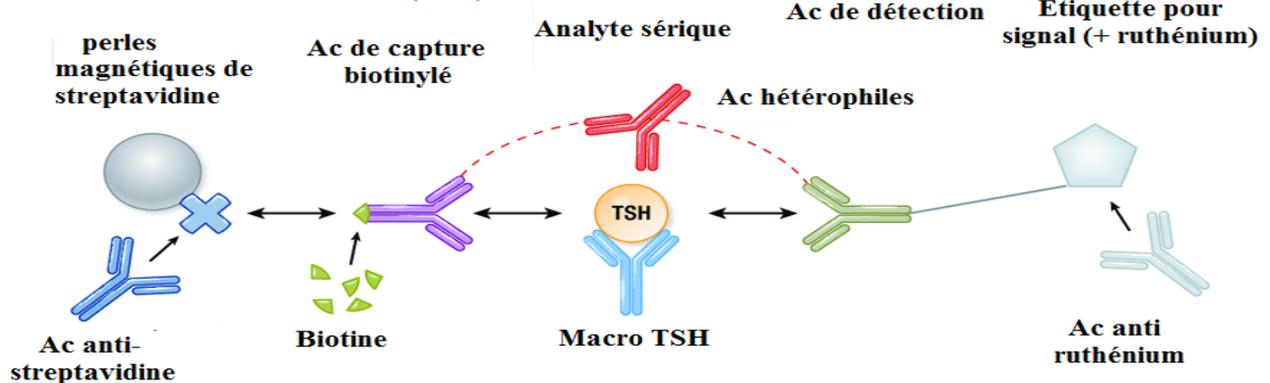
e) Interférence des autoanticorps

Les autoanticorps hormonaux principalement contre la T4 et T3 sont des isotypes des IgG avec une réponse polyclonale autoreactive. Ils peuvent se lier à la fois à l'analyte mesuré et au traceur marqué faussant ainsi la concentration réelle des HT (**BAUDIN et PILON, 2019**).

f) Interférence des Ac hétérophiles

Ces interférences peuvent conduire à des niveaux d'analyte faussement bas ou élevés dans un ou plusieurs systèmes de dosage en fonction de site d'interférence dans la réaction et doivent être clairement indiqués dans les dossiers des patients en raison d'effets potentiellement prolongé (FAVRESSE *et al.*, 2020).

(a) Immunoessais sur deux sites (TSH)



(b) Immunoessais compétitifs (TH)

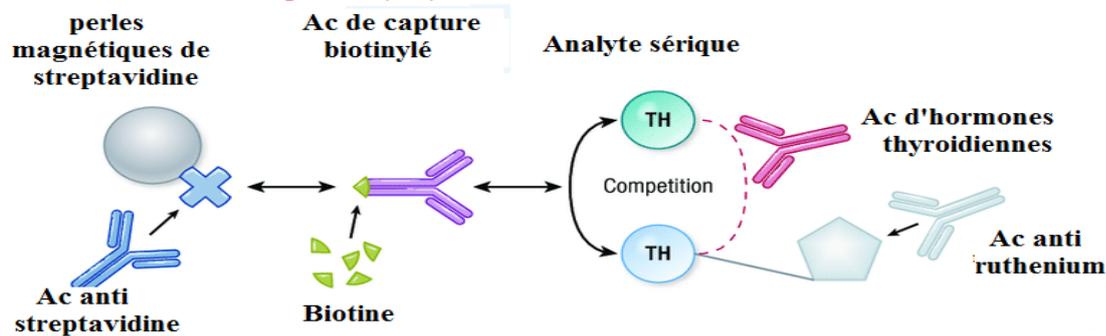


Figure 18 : Les six principaux types d'interférences avec leurs sites affectés dans les deux types d'immunoessais (a) : immunoessais sur deux sites, (b) : immunoessais compétitifs (FAVRESSE *et al.*, 2018).

III.3.2 Situations d'interprétation difficile des tests de la fonction thyroïdienne : cas particuliers

a) Grossesse

En début de grossesse l'hCG placentaire présente une homologie structurale avec la TSH et exerce un effet TSH-like sur la thyroïde entraînant une élévation des HT et une baisse des taux de TSH, en effet, la connaissance de ces changements physiologiques pendant la grossesse et la période post partum est nécessaire pour une prise en charge efficace du patient (WEMEAU, 2014).

b) Maladie non thyroïdienne

Lors d'une maladie grave, la FT3 est la première à baisser généralement dans les 24h premières, avec le temps, la FT4 commence à baisser suivi d'une diminution de TSH, cependant, comprendre ces changements hormonaux pendant la maladie évitera des tests et des traitements inutiles (**BARBOSA *et al.*, 2007**).

c) Les médicaments concomitants

De nombreux médicaments affectent les tests thyroïdiens notamment l'amiodarone qui provoque une cytotoxicité directe sur les cellules folliculaires avec une libération des HT préformées par conséquent, la valeur d'une surveillance des tests thyroïdiens régulière n'est pas claire chez ses patients. Les résultats des tests thyroïdiens discordants peuvent être observés chez les patients traités pour des troubles thyroïdiens établis (en particulier dans les 1^{ères} phases du traitement ou après des changements de posologie malheureusement ces informations ne sont souvent pas transmises aux laboratoires (**DESAILLOUD, 2015**).

d) L'âge plus avancé

La TSH a tendance à augmenter avec l'âge, cela est dû à des altérations du métabolisme thyroïdiens, il est donc difficile de diagnostiquer une hypothyroïdie réelle tout comme distinguer les symptômes spécifiques de la maladie de ceux du vieillissement. Certains laboratoires ont fourni des plages de références spécifiques à l'âge. Cependant, leur utilisation a eu un impact minime sur l'évaluation de l'état de la thyroïde (**SOH et AW, 2019**).

III.4 Exploration et surveillance des maladies thyroïdiennes

Les examens utiles pour le dépistage, ceux qui concourent à la quantification du déséquilibre hormonal, à l'enquête étiologique et à la surveillance sont représentés dans le (**Tableau VI**).

Tableau VI : Examens de biologie à mettre en œuvre en fonction des maladies thyroïdiennes. **CRP** : protéine C réactive, **VS** : vitesse de sédimentation, **ACE** : antigène carcino-embryonnaire. Les examens entre parenthèses ne sont pas recommandés en première intention (**D'HERBOMEZ, 2009**).

Maladies	Explorations initiales	Enquête étiologique	Surveillance
Hyperthyroïdies	TSH, (FT3, FT4)	anti-TPO, anti-RTSH (iodurie, Tg, hCG)	FT4, TSH (anti-RTSH)
Hypothyroïdies	TSH, (FT4)	anti-TPO, (iodurie)	TSH
Goitre simple	TSH		TSH
Nodule isolé	TSH, (CT)		
Thyroïdites	TSH, VS, CRP	anti-TPO (sérodiagnostics viraux)	TSH, CRP
Cancers différenciés de la thyroïde	TSH		TSH, anti-Tg, Tg
Cancer médullaire de la thyroïde	TSH, CT		TSH, CT, ACE

Conclusion

Conclusion et perspectives

Le présent travail nous a permis de renforcer nos connaissances sur l'importance de la glande thyroïde dans le métabolisme et les effets indésirables de son dysfonctionnement. Les pathologies touchant directement ou indirectement le fonctionnement de la thyroïde et l'axe thyroïdienne sont extrêmement nombreuses et de mécanismes très variés ; pour leur diagnostic différents tests de la fonction thyroïdienne sont mis en œuvre.

Les dosages des paramètres thyroïdiens dans l'exploration fonctionnelle de la thyroïde ont connu des progrès considérables ces dernières décennies avec l'introduction des méthodes de dosage immunologiques de plus en plus sensibles, spécifiques et automatisables. Néanmoins, ils sont en proie à différents types d'interférences pouvant affecter les décisions cliniques ; Par conséquent, aucun laboratoire n'est à l'abri d'une erreur. De ce fait, il est recommandé aux laboratoires de standardiser les méthodes d'analyses. En outre, il est impératif que les laboratoires et les médecins soient d'actualité de toutes les recommandations consensuelles publiées par divers organismes de par le monde.

Pour une meilleure interprétation du bilan thyroïdien, il est essentiel que les biologistes développent une collaboration étroite avec les cliniciens qui utilisent leurs services de laboratoire afin de sélectionner les dosages thyroïdiens présentant les caractéristiques les plus appropriées pour servir la population ciblée. Ceci garantit des dosages de haute qualité, avec un bon rapport coût-efficacité, utilisés suivant une séquence logique, pour évaluer les présentations anormales de maladies thyroïdiennes et examiner les résultats de dosages thyroïdiens discordants. De plus, les fabricants devraient aussi coopérer avec les laboratoires qui utilisent leurs produits pour les informer des problèmes de réactifs ou des interférences méthodologiques, et faire des recommandations sur la façon de minimiser leurs impacts cliniques.

L'exploration biochimique de la thyroïde a plusieurs finalités, dans le cas le plus fréquent il s'agit de confirmer la situation d'équilibre ou de déséquilibre de la fonction thyroïdienne ; souvent c'est pour orienter l'enquête étiologique pour préciser l'origine auto-immune ; mais aussi pour participer à la surveillance de la dysfonction de la thyroïde et/ou permettre l'adaptation du traitement. En effet le suivi et le contrôle des bilans thyroïdiens par les cliniciens et les biologistes est indispensable pour une bonne prise en charge des patients.

Nous sommes persuadés que notre travail de synthèse d'une question si complexe méritera d'être complété, nous proposons d'élargir ce thème sur le plan pratique au niveau de tous les laboratoires des wilayas d'Algérie pour avoir accès à des études comparatives entre les différentes méthodes d'analyses utilisées afin d'opter aux plus pertinentes et à un moindre coût.

Références Bibliographiques

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Allelein, S, *et al.* (2016). "Clinical Evaluation of the First Automated Assay for the Detection of Stimulating TSH Receptor Auto antibodies." *Horm Metab Res* 48(12): 795-801.
- Allelein, S, *et al.* (2018). "Measurement of Basal Serum Calcitonin for the Diagnosis of Medullary Thyroid Cancer." *Horm Metab Res* 50(1): 23-28.
- Almandoz, J. P. et H. Gharib (2012). "Hypothyroidism : etiology, diagnosis, and Management." *Med Clin North Am* 96(2): 203-221.
- Arrivie, J, *et al.* (2004). "Cardiovascular symptoms and risks of subclinic dysthyroidism." *Rev Med Interne* 25(3): 207-216.
- Bae, Y. J, *et al.* (2015). "Calcitonin as Biomarker for the Medullary Thyroid Carcinoma." *Recent Results Cancer Res* 204: 117-137.
- Barbaro, D, *et al.* (2005). "Thyroid papillary cancers: microcarcinoma and carcinoma, incidental cancers and non-incidental cancers - are they different diseases?" *Clin Endocrinol* 63(5): 577-581.
- Barbosa, S. L.-S, *et al.* (2007). "Exploration fonctionnelle de la glande thyroïde (en dehors de l'imagerie)." *EMC-Endocrinol.-Nutr* 4: 1-11.
- Bartalena, L. et J. Robbins (1993). "Thyroid hormone transport proteins." *Clin Lab Med* 13(3): 583-598.
- Bassett, J. D. et G. R. Williams (2016). "Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance." *Endocrine reviews* 37(2): 135-187.
- Baudin, B. et A. Pilon (2019). "Interférences et pièges en immuno-analyse." *Revue Francophone des Laboratoires* 2019(510): 60-66.
- Beck-Peccoz, P, *et al.* (2005). "Hormone thyroïdienne." *EMC - Endocrinologie* 2(3): 140-147.
- Beck-Peccoz, P, *et al.* (2017). "Central hypothyroidism—a neglected thyroid disorder." *Nature Reviews Endocrinology* 13(10): 588-598.
- Bonhomme, B. (2015). "Pathologie moléculaire des carcinomes anaplasiques thyroïdiens : étude rétrospective à propos de 144 cas". Thèse de doctorat en médecine. U.F.R des sciences médicales. Bordeaux. France.
- Borges-Martins, L, *et al.* (2006). "Nodules de la thyroïde." *Revue Médicale de Liège* 61(5-6, May-Jun): 309-316.
- Brabant, G, *et al.* (2006). "Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH?" *Eur J Endocrinol* 154(5): 633-637.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Braun, D. et U. Schweizer (2018). "Thyroid hormone transport and transporters". Vitamins and Hormones, Elsevier. 106: 19-44.
- Brown, S. J, *et al.* (2017). "The Parathyroid Gland and Heart Disease." Methodist Debaque Cardiovasc J 13(2): 49-54.
- Brucker-Davis, F., Hiéronimus, S., & Fénichel, P. (2016). "Thyroid and the environment." [English Abstract]. *Presse Med*, 45(1), 78-87.
- Caquet, R. (2015). 250 examens de laboratoire. 250 Examens de Laboratoire (Douzième Édition). R. Caquet. Paris, Elsevier Masson : 9-535.
- Carayon, P, *et al.* "L'exploration biologique dans le diagnostic et la surveillance des maladies de la glande thyroïde." Recommandations de consensus dans la pratique des explorations biologiques en médecine. Traduction de l'édition en langue anglaise du document réalisé par la National Academy of Clinical Biochemistry. Sur http://www.Santor.net/pdf/endocrino/nacb_resume. Pdf.
- Carvalho, D. P. et C. Dupuy (2017). "Thyroid hormone biosynthesis and release." *Molecular and Cellular Endocrinology* 458: 6-15.
- Catherine, M. (2015). "Les anticorps anti-récepteur de la TSH: caractéristiques immunoanalytiques." *Annales de Biologie Clinique* 73(2): 221-224.
- Chernock, R. et M. D. Williams (2021). 7 - Thyroid and Parathyroid Glands. *Gnepp's Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck (Third Edition)*. D. R. Gnepp and J. A. Bishop. Oxford, Elsevier: 606-688.
- Chmielik, E, *et al.* (2018). "Heterogeneity of Thyroid Cancer." *Pathobiology* 85 (1-2): 117-129.
- Choksi, N. Y, *et al.* (2003). "Role of thyroid hormones in human and laboratory animal reproductive health." *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 68(6): 479-491.
- Cooper, D. S, *et al.* (2006). "Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer." *Thyroid* 16(2): 109-142.
- Czarnocka, B. (2011). "Thyroperoxidase, thyroglobulin, Na (+)/I (-) symporter, pendrin in thyroid autoimmunity." *Front Biosci* 16: 783-802.
- Dasgupta, A. et L. Bourgeois (2019). "Biotin interference in TSH, FT4, and FT3 assays based on the LOCI technology: Identifying interference by dilution." *J Clin Lab Anal* 33(2): 17.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- D'Aurizio, F, *et al.* (2017). "Definition of the upper reference limit for thyroglobulin antibodies according to the National Academy of Clinical Biochemistry guidelines: comparison of eleven different automated methods." *Auto Immun Highlights* 8(1): 017-0096.
- De Leo, S, *et al.* (2016). "Hyperthyroidism." *Lancet* 388(10047): 906-918.
- De Leo, S. et E. N. Pearce (2018). "Autoimmune Beck thyroid disease during pregnancy." *Lancet Diabetes Endocrinol* 6(7): 575-586.
- Demers, L. M. (2004). "Thyroid disease: pathophysiology and diagnosis." *Clin Lab Med* 24(1): 19-28.
- Desaillood, R. (2015). "Medications and thyroid function: complex interactions." *correspondances en métabolismes hormones diabètes et nutrition* 19(8): 224-229.
- D'Herbomez, M. (2009). "Exploration biologique de la thyroïde." *Revue Francophone des Laboratoires* 2009(411): 39-44.
- D'Herbomez, M, *et al.* (2014). "Biomarkers in endocrinology." *Presse Med* 43(1): 40-56.
- Doggui, R. et J. Ingrand (2015). "Free thyroxine immunoassay: analytical review." *Annales de biologie clinique*.
- Doi, S. A. R, *et al.* (2007). "TRH stimulation when basal TSH is within the normal range: is there sub-biochemical hypothyroidism?" *Clinical medicine & research* 5(3): 145-148.
- Dong, Y. H. et D. G. Fu (2014). "Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 18(23): 3611-3618.
- Dufour, D.R. (2007). "Laboratory Tests of Thyroid Function: Uses and Limitations." *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 36(3): 579-594.
- Dunn, J. T. et A. D. Dunn (1999). "The importance of thyroglobulin structure for thyroid hormone biosynthesis**We shared with our friend and colleague, the late Gaetano Salvatore, a long-standing interest in thyroglobulin structure, as well as a broader interest in the optimal production of thyroid hormone and its dependence on adequate iodine supply. Over the years, we frequently discussed progress in this field with him and his many co-workers. We now welcome the opportunity to review some of our investigative work in one of his favorite fields, in his honor." *Biochimie* 81(5): 505-509.
- Durand, G. et J. L. Beaudoux (2011). "Biochimie médicale: Marqueurs actuels et perspectives", Médecine Sciences Publications.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Durante, C. et S. Filetti (2021). 22 - Follicular Thyroid Cancer. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands (Third Edition)*. G. W. Randolph, Content Repository Only!:204-12.e203.
- Duron, F. et E. Et Dubosclard (2000). "Goitres Simples. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Endocrinologie.*" Nutrition: 10-007.
- (Ecochard, 2011) Ecochard. M. "Endocrinologie de l'adolescent." Springer: 45-65. 2011.
- Ekholm, R. (1990). "Biosynthesis of thyroid hormones." [Research Support, U S Gov't, P H S [Review]. *Int Rev Cytol*, 120, 243-288.
- Ekins, R. (1990). "Measurement of free hormones in blood." *Endocr Rev* 11(1): 5-46.
- Estrada, J. M, *et al.* (2014). "Thyrotropin isoforms: implications for thyrotropin analysis and clinical practice." *Thyroid* 24(3): 411-423.
- Faquin, W. C. (2008). "The thyroid gland: recurring problems in histologic and cytologic evaluation." *Arch Pathol Lab Med* 132(4): 622-632.
- Fasy, E. A. (2011). 42 - Hyperthyroïdie. *Médecine interne de Netter*. M. S. Runge and M. A. Greganti. Paris, Elsevier Masson: 340-347.
- Favresse, J, *et al.* (2018). "Interferences with Thyroid Function Immunoassays: Clinical Implications and Detection Algorithm." *Endocr Rev* 39(5): 830-850.
- Favresse, J, *et al.* (2020). "Anti-streptavidin antibodies mimicking heterophilic antibodies in thyroid function tests", *Clin Chem Lab Med*. 2018 Jun 27;56(7):e160-e163. doi: 10.1515/cclm-2017-1027.
- Fougere, É. (2019). "La maladie de Basedow." *Actualités Pharmaceutiques* 58(588): 13-15.
- Gaborit, B. (2014). "Action physiologique des hormones thyroïdiennes." 31(6) ; 1-12 pages.
- Gauchez, A. S, *et al.* (2016). "Nécessité d'un nouveau test TSH pour le diagnostic précoce de l'hypothyroïdie." *Médecine Nucléaire* 40(6): 393-398.
- Gaudier, H. J. (1891). "Anatomie de la glande thyroïde", Imprimerie typographique et lithographique Le Bigot frères.
- Gessl, A, *et al.* (2014). "Anti-ruthenium antibodies mimic macro-TSH in electrochemiluminescent immunoassay." *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 52(11): 1589-1594.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Haddam, A. et D. Meskine (2017). "Les anomalies hématologiques dans l'hypothyroïdie." *Annales d'Endocrinologie*, Elsevier.
- Hajar, M. L.(2018). "CANCER PAPILLAIRE DE LA THYROIDE (A PROPOS DE 30 CAS)."
- Harper, M. E, *et al.* (1993). "Effects of thyroid hormones on oxidative phosphorylation." *Biochem Soc Trans* 21(Pt 3): 785-792.
- Hiromatsu, Y, *et al.* (2013). "Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook." *Hormones* 12(1): 12-18.
- Hoffmann, J. et F. Goetzing (2001). "Le dosage de l'iode urinaire: application à l'évaluation de l'apport en iode dans une population." *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 16(6): 402-406.
- Huang, X, *et al.* (2016). "Thyroid hormones associate with risk of incident chronic kidney disease and rapid decline in renal function: a prospective investigation." *Journal of translational medicine* 14(1): 336.
- Ilanchezhian, M, *et al.* (2020). "Update on the Treatment of Medullary Thyroid Carcinoma in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 2." *Horm Metab Res* 52(8): 588-597.
- Imam, S. K. et S. Ahmad (2016). "Thyroid Disorders: Basic Science and Clinical Practice", Springer International Publishing.
- Ito, Y, *et al.* (2020). "Calcitonin levels by ECLIA correlate well with RIA values in higher range but are affected by sex, TgAb, and renal function in lower range." *Endocrine Journal*: EJ19-0610.
- Jo, K. et D.-J. Lim (2018). "Clinical implications of anti-thyroglobulin antibody measurement before surgery in thyroid cancer." *The Korean journal of internal medicine* 33(6): 1050-1057.
- Kapelari, K, *et al.* (2008). "Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study." *BMC endocrine disorders* 8(1): 15.
- Katz, A. I, *et al.* (1975). "Thyroid hormone and the kidney." *Nephron* 15(3-5): 223-249.
- Kawther, M, *et al.* (2017). "Incidences comparées des différents types de goitre et propriétés des cas opérés chez un groupe des patients à la Wilaya de Chlef."
- Keyhanian, M, *et al.* (2019). "Long-Term Variations of Antithyroperoxidase Antibodies and its Clinical Significance" *Horm Metab Res* 51(6): 347-352.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Kierszenbaum, A. L, *et al.* (2006). *Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique*, De Boeck Supérieur.
- Köhrle, J. (2018). "Thyroid hormones and derivatives: endogenous thyroid hormones and their targets." *Thyroid Hormone Nuclear Receptor*, Springer: 85-104.
- Koulouri, O. et M. Gurnell (2013). "How to interpret thyroid function tests." *Clin Med* 13(3): 282-286.
- Koulouri, O, *et al.* (2013). "Pitfalls in the measurement and interpretation of thyroid function tests." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 27(6): 745-762.
- Krüger, M, *et al.* (2019). "Fighting Thyroid Cancer with Microgravity Research." *International Journal of Molecular Sciences* 20 (10).
- Leclère, J, *et al.* (2001). *La thyroïde: des concepts à la pratique clinique*, Elsevier.
- Lee, M. N, *et al.*(2017). "Thyroxine (T4) Autoantibody Interference of Free T4 Concentration Measurement in a Patient With Hashimoto's Thyroiditis", *Ann Lab Med*. 2017 Mar;37(2):169-171. doi: 10.3343/alm.2017.37.2.169.
- Livingston, M, *et al.* (2015). "No role for tri-iodothyronine (T3) testing in the assessment of levothyroxine (T4) over-replacement in hypothyroid patients." *Br J Biomed Sci* 72(4): 160-163.
- Machens, A, *et al.* (2020). "Prediction of biochemical cure in patients with medullary thyroid cancer." *British Journal of Surgery* 107(6): 695-704.
- Mansourian, A. R. (2011). "Metabolic pathways of tetraiodothyronine and triiodothyronine production by thyroid gland: a review of articles." [Review]. *Pak J Biol Sci*, 14(1), 1-12.
- Marinò, M, *et al.* (2015). "Role of genetic and non-genetic factors in the etiology of Graves' disease." *Journal of Endocrinological Investigation* 38(3): 283-294.
- Martin, C, *et al.* (2017). *Physiologie humaine appliquée (2e édition)*, Arnette.
- Massart, C. et E. Corbinau (2006). "Transporteurs d'iodures et fonction thyroïdienne." *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 21(3): 138-143.
- McIver, B. et J. C. Morris (1998). "The pathogenesis of Graves' disease." *Endocrinol Metab Clin North Am* 27(1): 73-89.
- Meena, M, *et al.* (2016). "The Effect of Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies on Pregnancy Outcomes in Euthyroid Women," *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 10(9): QC04-QC07.
- Midgley, J. E. (2001). "Direct and indirect free thyroxine assay methods: theory and practice." *Clinical Chemistry* 47(8): 1353-1363.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Müller, M. J. et H. J. Seitz (1984). "Thyroid hormone action on intermediary metabolism. Part III. Protein metabolism in hyper-and hypothyroidism." *Klin Wochenschr* 62(3): 97-102.
- Mullur, R, *et al.* (2014). "Thyroid hormone regulation of metabolism." *Physiol Rev* 94(2): 355-382.
- Netter, F. H. et E. LAMOGLIA (2012). *Atlas d'anatomie humaine*, Elsevier Health Sciences France.
- Nguyen, C. T. et J. H. Mestman (2019). "Postpartum Thyroiditis." *Clin Obstet Gynecol* 62(2): 359-364.
- Orlov, A. V, *et al.* (2020). "Multiplex label-free biosensor for detection of autoantibodies in human serum: Tool for new kinetics-based diagnostics of autoimmune diseases." *Biosensors and Bioelectronics* 159: 112187.
- Patel, J, *et al.* (2011). "Thyroid hormones and fetal neurological development." *J Endocrinol* 209(1): 1-8.
- Peccoz, P, *et al.* (2017). "Central hypothyroidism-a neglected thyroid disorder." *Nature Reviews Endocrinology* 13(10): 588-598.
- Peltier, L, *et al.* (2015). "Des interférences par anticorps anti-streptavidine à l'origine d'un bilan thyroïdien erroné et d'un traitement inadapté." *Annales_d'Endocrinologie* 76(4): 415-416.
- Pérez-Martin, A. (2007). "Physiologie de la glande thyroïde." *Régulation hormonale et chronobiologie*.
- Persani, L, *et al.* (2019). "The diagnosis and management of central hypothyroidism in 2018." *Endocr Connect* 8(2): R44-R54.
- Piketty, M.-L, *et al.* (2000). "Pièges analytiques en hormonologie thyroïdienne." *Médecine thérapeutique/Endocrinologie* 2(4): 311-322.
- Policenie, B. A, *et al.* (2012). "Anatomy and Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands." *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* 33(2):104-114.
- Pozdeyev, N, *et al.* (2020). "Molecular therapeutics for anaplastic thyroid cancer." *Seminars in Cancer Biology* 61: 23-29.
- Prete, A, *et al.* (2020). "Update on fundamental mechanisms of thyroid cancer." *Frontiers in Endocrinology* 11: 102.
- Prpić, M, *et al.* (2018). "Thyroglobulin as a Tumor Marker in Differentiated Thyroid Cancer - Clinical Considerations." *Acta Clin Croat* 57(3): 518-527.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Pucci, E, *et al.* (2000). "Thyroid and lipid metabolism." *Int J Obes Relat Metab Disord* 24(2): 0801292.
- Quayle, F. J. et J. F. Moley (2005). "Medullary thyroid carcinoma: including MEN 2A and MEN 2B syndromes." *J Surg Oncol* 89(3): 122-129.
- Racadot, A. (1991). "Biosynthèse des hormones thyroïdiennes. Aspects biochimiques." *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 6(6): 27-32.
- Radetti, G. (2014). "Clinical aspects of Hashimoto's thyroiditis." *Endocr Dev* 26: 158-170.
- Radhouene, D. (2018). "Profil immunoanalytique des anticorps anti-thyroglobuline." *Annales de Biologie Clinique* 76(6): 695-704.
- Ranganath, R, *et al.* (2016). "de Quervain's thyroiditis: A review of experience with surgery." *Am J Otolaryngol* 37(6): 534-537.
- Reverter, J. L, *et al.* (2020). "Prognostic Significance of Thyroglobulin Antibodies in Differentiated Thyroid Cancer." *Journal of Thyroid Research* 2020: 8312628.
- Rousset, B., Dupuy, C., Miot, F., & Dumont, J. (2015). *Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion*.
- Ryndak-Swiercz, A. (2010). Chapitre 1 - Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde. Les maladies de la thyroïde. J.-L. Wémeau. Paris, Elsevier Masson: 3-11.
- Salabè, G. B. (2001). "Pathogenesis of thyroid nodules: histological classification?" *Biomedicine & Pharmacotherapy* 55(1): 39-53.
- Salman, M. A, *et al.* (2020). "Antithyroid Peroxidase Antibodies and Histopathological Outcomes in Egyptian Patients Subjected to Total Thyroidectomy for Nonmalignant Nodular Goiter."
- Sapin, R. et J.-L. Schlienger (2003). " Dosages de thyroxine (T4) et tri-iodothyronine (T3): techniques et place dans le bilan thyroïdien fonctionnel." *Annales de Biologie Clinique*.
- Schlienger, J. L, *et al.* (1997). "Iode et fonction thyroïdienne." *La Revue de Médecine Interne* 18(9): 709-716.
- Senant, M, *et al.* (2020). "Precision of autoantibody assays in clinical diagnostic laboratories: What is the reality?" *Clinical Biochemistry* 83: 57-64.
- Sharifi-Rad, J, *et al.* (2020). "Plant natural products with anti-thyroid cancer activity." *Fitoterapia* 146: 104640.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Silva, J. E. (1995). "Thyroid hormone control of thermogenesis and energy balance." *Thyroid* 5(6): 481-492.
- Sinha, R. A, *et al.* (2018). "Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism." *Nat Rev Endocrinol* 14(5): 259-269.
- Smit, M. A, *et al.* (2020). "Measurement of anti-TSH receptor antibodies: what is the correct cut-off value?" *Neth J Med* 78(2): 55-63.
- Soh, S. B. et T. C. Aw (2019). "Laboratory Testing in Thyroid Conditions - Pitfalls and Clinical Utility" *Ann Lab Med* 39(1): 3-14.
- Spencer, C. A. (2017). "Assay of thyroid hormones and related substances." *Endotext* [Internet], MDText. com, Inc.
- Stagnaro-Green, A, *et al.* (2011). "Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum." *Thyroid* 21(10): 1081-1125.
- Szymanowicz, A, *et al.* (2010). "Place de la biologie dans les démarches du diagnostic et du suivi thérapeutique des dysthyroïdies (cancérologie exclue)." *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 25(2): 82-103.
- Szymanowicz, A. et J. Watine (2010). "Role of biology in the diagnosis and therapeutic monitoring approaches of thyroid diseases: Part 2: Diagnostic approach and therapeutic monitoring of thyroid gland pathologies." *Feuillets de Biologie* 51: 29-44.
- Tamijani, S. M. S, *et al.* (2015). "Thyroid hormones: Possible roles in epilepsy pathology." *Seizure* 31: 155-164.
- Thienpont, L. M, *et al.* (2010). "Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; part 2: free thyroxine and free triiodothyronine." *Clin Chem* 56(6): 912-920.
- Thienpont, L. M, *et al.* (2013). "Determination of free thyroid hormones." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 27(5): 689-700.
- Thirion, M, *et al.* (2006). "Thyrotoxicose." *Réanimation* 15(6): 497-505.
- Tozzoli, R, *et al.* (2001). "Laboratory diagnosis of autoimmune thyroid disease" *Recenti Prog Med* 92(10): 609-617.
- Tramalloni, J. (2011). "Imagerie de la thyroïde et des parathyroïdes", Lavoisier.
- Ucal, Y. et A. Ozpinar (2020). "Proteomics in thyroid cancer and other thyroid-related diseases: A review of the literature." *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom* 23(11): 140510.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Ucar, B, *et al.* (2020). "Determination of thyroglobulin levels by radioimmunoassay method in anti thyroglobulin positive differentiated thyroid patients: One center clinical experience." *Applied Radiation and Isotopes* 166: 109400.
- Van der Spek, A. H, *et al.* (2017). "The classic pathways of thyroid hormone metabolism." *Mol Cell Endocrinol* 458: 29-38.
- Villalta, D, *et al.* (2018). "Diagnostic accuracy of a new fluoroenzyme immunoassay for the detection of TSH receptor autoantibodies in Graves' disease" *Autoimmunity Highlights* 9(1): 1-6.
- Wémeau, J. L. (2010). Chapitre 8 - Goitres simples et nodulaires. *Les maladies de la thyroïde*. J.-L. Wémeau. Paris, Elsevier Masson: 63-69.
- Wémeau, J. L. (2012). "Les maladies de la thyroïde", Elsevier Health Sciences France.
- Wémeau, J. L. (2014). Chapitre 3 - Thyroïde. *Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition pour le Praticien*. J. L. Wémeau. Paris, Elsevier Masson: 41-91.
- World Health, O., D. International Council for Control of Iodine Deficiency, *et al.* (1994). Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization. Geneva, World Health Organization.
- Znoyko, S. L, *et al.* (2020). "Nanomagnetic lateral flow assay for high-precision quantification of diagnostically relevant concentrations of serum TSH." *Talanta* 216: 120961.