



Agence **N**ationale
d'**A**ccréditation et
d'**É**valuation en **S**anté

**DIAGNOSTIC ET SURVEILLANCE BIOLOGIQUES
DE L'HYPERTHYROÏDIE DE L'ADULTE**

FEVRIER 2000

Service des Recommandations et Références Professionnelles

Dans la même collection :

Éléments d'évaluation pour le choix et l'emploi des différentes classes de produits de contrastes iodés hydrosolubles lors des examens tomodensitométriques et urographiques - juin 1994

Recommandations en cas d'inefficacité des transfusions de plaquettes au cours des thrombopénies d'origine centrale - janvier 1995

Evaluation et état des connaissances concernant l'incontinence urinaire de l'adulte - janvier 1995

Prise en charge en urgence d'un patient hémophile suspect d'hémorragie - septembre 1996

Indications de l'épuration extra-rénale dans l'insuffisance rénale chronique terminale - septembre 1996

Remplissage vasculaire au cours des hypovolémies relatives ou absolues - décembre 1996

Indications, contre-indications et conditions d'utilisation des transfusions de produits sanguins labiles - avril 1997

Conduite à tenir devant un frottis anormal du col de l'utérus - septembre 1998

Prise en charge hospitalière des adolescents après une tentative de suicide - novembre 1998

Indications du dosage sérique de l'antigène prostatique spécifique (PSA) - décembre 1998

Suivi du patient diabétique de type 2 à l'exclusion du suivi des complications - janvier 1999

Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire - février 1999

Pour recevoir la liste des publications de l'ANAES il vous suffit d'envoyer vos coordonnées à l'adresse ci-dessous ou consulter notre site <http://www.anaes.fr>

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'ANAES est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été réalisé en février 2000. Il peut être commandé (frais de port compris) auprès de :

Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

Service Communication et Diffusion

159, rue Nationale - 75640 Paris Cedex 13 - Tél. : 01 42 16 72 72 - Fax : 01 42 16 73 73

© 2000. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

I.B.S.N. : 2-910653-...-

Prix net : F

AVANT-PROPOS

La médecine est marquée par l'accroissement constant des données publiées et le développement rapide de nouvelles techniques qui modifient constamment les stratégies de prise en charge préventive, diagnostique et thérapeutique des malades. Dès lors, il est très difficile pour chaque professionnel de santé d'assimiler toutes les informations nouvelles apportées par la littérature scientifique, d'en faire la synthèse critique et de l'incorporer dans sa pratique quotidienne.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES), qui a succédé à l'Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale (ANDEM), a notamment pour mission de promouvoir la démarche d'évaluation dans le domaine des techniques et des stratégies de prise en charge des malades, en particulier en élaborant des recommandations professionnelles.

Les recommandations professionnelles sont définies comme « des propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données ». Leur objectif principal est de fournir aux professionnels de santé une synthèse du niveau de preuve scientifique des données actuelles de la science et de l'opinion d'experts sur un thème de pratique clinique, et d'être ainsi une aide à la décision en définissant ce qui est approprié, ce qui ne l'est pas ou ne l'est plus, et ce qui reste incertain ou controversé.

Les recommandations professionnelles contenues dans ce document ont été élaborées par un groupe multidisciplinaire de professionnels de santé, selon une méthodologie explicite, publiée par l'ANAES dans le document intitulé : « Les Recommandations pour la Pratique Clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 ».

Le développement des recommandations professionnelles et leur mise en application doivent contribuer à une amélioration de la qualité des soins et à une meilleure utilisation des ressources. Loin d'avoir une démarche normative, l'ANAES souhaite, par cette démarche, répondre aux préoccupations de tout professionnel de santé soucieux de fonder ses décisions cliniques sur les bases les plus rigoureuses et objectives possible.

Professeur Yves MATILLON
Directeur général de l'ANAES

Ces recommandations ont été réalisées à la demande de la CNAMTS, de la CCMSA et de la CANAM. Elles ont été établies dans le cadre d'un partenariat entre l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé et :

- La Société Française d'Endocrinologie ;
- La Société Française de Biologie Clinique ;
- Le Groupe de Recherche sur la Thyroïde.

La méthode utilisée a été celle décrite dans le guide d'élaboration des « Recommandations pour la Pratique Clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 » publié par l'ANAES.

L'ensemble du travail a été coordonné par Mme le D^r Najoua MLIKA-CABANNE sous la responsabilité de M. le P^r Alain DUROCHER.

La recherche documentaire a été effectuée par Mme Hélène CORDIER, responsable du service documentation de l'ANAES, avec l'aide de Mme Carine SAUL-BERTOLONE.

Le secrétariat a été réalisé par Melle Vanessa ALIOUANE.

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé tient à remercier les membres du comité d'organisation, les membres du groupe de travail, les membres du groupe de lecture et les membres du Conseil scientifique dont les noms suivent.

COMITE D'ORGANISATION

D^f Marie-Hélène BERNARD, endocrinologue,
LYON
Mme Catherine MASSART, biologiste,
RENNES

P^f Jean-Louis WEMEAU, endocrinologue,
LILLE
P^f Bernard GOICHOT, interniste,
STRASBOURG

GROUPE DE TRAVAIL

P^f Jean-Louis SCHLIENGER, interniste,
président, STRASBOURG
D^f Najoua MLIKA-CABANNE, chargée de
projet, ANAES, PARIS
M. Patrice BLOUIN, pharmacien,
BORDEAUX
Dr Jean-Victor BUKOWSKI, gériatre,
ROUBAIX
D^f Maurice CHUPIN, endocrinologue,
NANTES
D^f Isabelle COLLIGNON, biologiste, MARNE-
LA-COQUETTE
D^f Maurice DE BOYSSON, endocrinologue,
BOURGES
D^f Richard ISNARD, cardiologue, PARIS
D^f Jean-Luc JAMET, biologiste, TOURCOING

D^f Edgar KALOUSTIAN, endocrinologue,
COMPIÈGNE
D^f Jean-Luc MAS, généraliste, BOURGOIN-
JALLIEU
M^{me} Catherine MASSART, biologiste,
RENNES
D^f Réginald MIRA, endocrinologue,
ANTIBES
P^f Vincent ROHMER, endocrinologue,
ANGERS
P^f Hugues ROUSSET, interniste, PIERRE-
BÉNITE
D^f Patrick SOULIÉ, généraliste,
VALDERIES
D^f Éva TESLAR, généraliste, PARIS
D^f Najoua MLIKA-CABANNE, responsable
de projet ANAES, PARIS

GROUPE DE LECTURE

D^f Michel ALIX, interniste, CAEN
P^f Françoise ARCHAMBEAUD,
endocrinologue, LIMOGES
D^f Louis AUBERT, interniste, TOULON
D^f Line BALDET, endocrinologue,
MONTPELLIER
D^f Didier BEUTTER, endocrinologue,
VANNES
D^f Philippe CARON, endocrinologue,
TOULOUSE
D^f Gérard CHABRIER, endocrinologue,
STRASBOURG
D^f Françoise CHANTEGREIL, généraliste,
SAINT-MANDÉ
D^f Joël CHAPUIS, généraliste, BOUHAYE
P^f Alain COHEN-SOLAL, cardiologue,
CLICHY

P^f Bernard CONTE-DEVOLX,
endocrinologue, MARSEILLE
D^f Gisèle COUPLET, biologiste, LILLE
D^f François DANY, cardiologue, LIMOGES
D^f Alain DAVER, biologiste, ANGERS
P^f Jean DOUCET, interniste, gériatre, ROUEN
P^f Michel DREYFUS, gynécologue-
obstétricien, CAEN
D^f Hubert DU ROSTU, endocrinologue,
NANTES
D^f Bernard GAY, conseil scientifique ANAES,
PARIS
D^f Philippe GIRAUD, interniste,
endocrinologue, ANGERS
D^f Anne GRUSON, conseil scientifique
ANAES, PARIS
M. Fabrice GERBER, biologiste, BOURG-
D'OISANS

D^f Claudine GUILLAUSSEAU,
endocrinologue, PARIS
D^f Chantal HOULBERT, biologiste,
ALENÇON
D^f Robert KAHN, généraliste, MARSEILLE
D^f Jacques LAGARDE, généraliste, L'ISLE-
JOURDAIN
D^f Christian LAISNE, cardiologue,
ARMENTIÈRES
D^f Jean-Louis LEGRAND, biologiste,
TOULOUSE
D^f Michel LÉVÈQUE, généraliste, THANN
D^f Christian MARTINET, généraliste, SAINT-
JULIEN-DE-L' ESCAP
D^f Alain MILLET, généraliste, TARCENAY
D^f Patrick NAMBOTIN, généraliste,
DOLOMIEU
P^f Jacques ORGIAZZI, endocrinologue,
diabétologue, PIERRE-BÉNITE

D^f Patrick POCHET, généraliste,
CLERMONT-FERRAND
D^f Alain POTIER, gynécologue-obstétricien,
MARSEILLE
D^f Jean-François POUGET-ABADIE,
endocrinologue, NIORT
D^f Gilbert ROUANET, généraliste,
BÉTHUNE
D^f Jean-Claude RYMER, biologiste, CRÉTEIL
P^f Jean-Louis SADOUL, endocrinologue,
NICE
M. Rémy SAPIN, biologiste, STRASBOURG
D^f Jean TARDIEU, gériatre, MANDELIEU
D^f René THIBON, généraliste, NÎMES
D^f Jean-Marie VETEL, gériatre, interniste, LE
MANS
P^f Jean-Louis WEMEAU, endocrinologue,
LILLE
D^f Patrice WINISZEWSKI, endocrinologue,
BELFORT

SOMMAIRE

MÉTHODE GÉNÉRALE.....	8
STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE	10
TEXTE DES RECOMMANDATIONS.....	12
I. QUELS EXAMENS BIOLOGIQUES PEUVENT ÊTRE UTILES AU DIAGNOSTIC OU À LA SURVEILLANCE DE L'HYPERTHYROÏDIE ?	18
I.1. Thyroïdostimuline (<i>Thyroid Stimulating Hormone</i> ou TSH)	18
I.2. Les hormones thyroïdiennes	20
I.3. Discordance entre le dosage de la TSH et le dosage des hormones thyroïdiennes	21
I.4. Test à la Thyrolibérine ou <i>Thyrotropin Releasing Hormone</i> (TRH)	22
I.5. Anticorps antithyroïdiens	23
I.6. Autres dosages.....	23
I.7. Conclusion.....	23
II. QUELLE EST LA STRATÉGIE D'UTILISATION DES EXAMENS BIOLOGIQUES POUR LE DIAGNOSTIC D'UNE HYPERTHYROÏDIE ?	24
III. QUELLE EST LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE OPTIMALE D'UNE HYPERTHYROÏDIE ?	25
III.1. Hyperthyroïdie patente.....	25
IV. CAS PARTICULIERS	27
IV.1. Hyperthyroïdie fruste ou infraclinique	27
IV.2. Hyperthyroïdie et amiodarone	27
IV.3. La grossesse	28
IV.4. Patients avec maladie générale sévère ou aiguë.....	29
PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES.....	30
ANNEXE 1. RAPPELS ÉPIDÉMIOLOGIQUES, CLINIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES.....	31
ANNEXE 2. RÉFÉRENCES MÉDICALES OPPOSABLES - 1998.....	34
ANNEXE 3. HYPERTHYROÏDIE FRUSTE OU INFRACLINIQUE.....	35
ANNEXE 4. RECOMMANDATIONS DU DOSAGE DES ANTICORPS ANTIRÉCEPTEURS DE LA TSH AU COURS DE LA GROSSESSE	36
RÉFÉRENCES	37

METHODE GENERALE

Ces recommandations professionnelles ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique, publiée par l'ANAES. Les sociétés savantes concernées par le thème, réunies au sein du comité d'organisation, ont été consultées pour délimiter le thème de travail, connaître les travaux réalisés antérieurement sur le sujet et proposer des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Les recommandations ont été rédigées par le groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et d'une synthèse de l'avis des professionnels consultés.

L'ANAES a constitué un groupe de travail en réunissant des professionnels multidisciplinaires, ayant un mode d'exercice public ou privé, et d'origine géographique variée. Ce groupe de travail comprenait un président, qui en a coordonné les travaux, et un chargé de projet, qui a identifié, sélectionné, analysé et synthétisé la littérature scientifique utilisée pour rédiger l'argumentaire et les recommandations, discutés et élaborés avec le groupe de travail.

Un groupe de lecture, composé selon les mêmes critères que le groupe de travail, a été consulté par courrier et a donné un avis sur le fond et la forme des recommandations, en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité. Les commentaires du groupe de lecture ont été analysés par le groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction des recommandations.

Les recommandations ont été discutées par le Conseil scientifique, section évaluation, de l'ANAES, et finalisées par le groupe de travail.

Un chef de projet de l'ANAES a coordonné l'ensemble du travail et en a assuré l'encadrement méthodologique.

Une recherche bibliographique automatisée a été effectuée par interrogation systématique des banques de données MEDLINE, HealthSTAR, EMBASE, PASCAL et *Cochrane Library*. En fonction du thème traité, elle a été complétée par l'interrogation d'autres bases de données si besoin. Dans un premier temps, elle a identifié sur une période de 10 ans les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les articles de décision médicale, les revues systématiques et les méta-analyses concernant le thème étudié. Elle a ensuite été complétée par une recherche d'études cliniques, publiées en langue française ou anglaise, pouvant éclairer les différents aspects du thème pris en compte. La littérature « grise » (c'est-à-dire les documents non indexés dans les catalogues officiels d'édition ou dans les circuits conventionnels de diffusion de l'information) a été systématiquement recherchée (par contacts directs auprès de sociétés savantes, par Internet ou par tout autre moyen).

La bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. Les sommaires de revues générales et de revues concernées par le thème étudié ont été dépouillés sur une période de 6 mois pour actualiser l'interrogation en ligne des banques de données. De plus, les listes de références citées dans les articles sélectionnés ont été consultées. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture ont transmis des articles de leur propre fonds bibliographique. Par ailleurs, les décrets, arrêtés et circulaires du ministère de la Santé pouvant avoir un rapport avec le thème ont été consultés.

La stratégie de recherche propre à chaque thème de recommandations est précisée dans le chapitre « Stratégie de recherche documentaire ».

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature à l'aide de grilles de lecture, ce qui a permis d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par l'ANAES (voir *tableau*). En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel.

Tableau . Grade des recommandations.

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
<p>Niveau 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées 	<p>A</p> <p>Preuve scientifique établie</p>
<p>Niveau 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte 	<p>B</p> <p>Présomption scientifique</p>
<p>Niveau 3</p> <ul style="list-style-type: none"> - Études cas-témoins 	<p>C</p>
<p>Niveau 4</p> <ul style="list-style-type: none"> - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas 	<p>Faible niveau de preuve</p>

Des propositions d'études et d'actions futures ont été formulées par le groupe de travail.

STRATEGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Recherche automatisée

La recherche documentaire a été réalisée par interrogation des banques de données MEDLINE, HealthSTAR, EMBASE et PASCAL, sur la période 1994 à septembre 1999. Seules les publications de langue anglaise ou française ont été retenues. La *Cochrane Library* également consultée n'a donné aucun résultat complémentaire.

La stratégie de recherche a porté sur :

- ↳ les recommandations pour la pratique clinique, les conférences de consensus, les analyses de décision médicale, les revues de littérature et méta-analyses (de 1989 à septembre 1999).

Les mots clés initiaux ont été :

Hyperthyroidism OU *Thyroid diseases*

associés à :

Guideline(s) OU *Practice guideline(s)* OU *Health planning guidelines* OU *Consensus development conferences* OU *Consensus development conferences, NIH* OU *Medical decision making* OU *Decision support techniques* OU *Decision trees* OU *Decision analysis (dans le titre)* OU *Meta-analysis* OU *Review literature*

64 références ont été obtenues sur MEDLINE, 20 sur HealthSTAR, 38 sur EMBASE et 16 sur PASCAL.

- ↳ la sensibilité et spécificité des tests diagnostiques.

Les mots clés suivants :

Hyperthyroidism /Blood OU *Hyperthyroidism /Diagnosis* OU *Thyroid function tests* OU ((*Hyperthyroidism* OU *Thyroid diseases*) ET (*Diagnostic test* OU *Diagnostic tests, routine* OU *Laboratory test(s)* OU *Thyroid function test(s)* OU *Thyroid hormone blood level* OU *Thyrotropin blood level* OU *Liothyronine blood level* OU *Thyroxine blood level* OU *Thyroid hormones /Blood* OU *Thyrotropin /Blood* OU *Triiodothyronine /Blood* OU *Liothyronine /Blood* OU *Thyroxine /Blood* OU *Levothyroxine*)

ont été associés à :

Diagnostic value OU *Sensitivity and specificity* OU *Quality control* OU *Reference standards* OU *Diagnostic errors* OU *False negative reactions* OU *False positive reactions* OU *Observer variation* OU *Reproducibility of results* OU *Reproducibility* OU *Reliability* OU *Predictive value of tests* OU *Quality assurance, health care* OU *Diagnosis, differential*.

40 références ont été obtenues sur MEDLINE et 26 sur EMBASE.

- ↳ les dosages hormonaux.

Les mots clés suivants ont été utilisés :

Hyperthyroidism /Blood OU Hyperthyroidism /Diagnosis OU Thyroid function tests OU ((Hyperthyroidism OU Thyroid diseases) ET (Diagnostic test OU Diagnostic tests, routine OU Laboratory test(s) OU Thyroid function test(s) OU Thyroid hormone blood level OU Thyrotropin blood level OU Liothyronine blood level OU Thyroxine blood level OU Thyroid hormones /Blood OU Thyrotropin /Blood OU Triiodothyronine /Blood OU Liothyronine /Blood OU Thyroxine /Blood OU Levothyroxine /Blood)).

98 références complémentaires à la recherche précédente ont été obtenues sur MEDLINE et 24 sur EMBASE.

↳ la récurrence de la maladie de Basedow après traitement.

Les mots clés ont été :

Graves' disease OU Graves disease

associés à :

Relapse OU Récurrence* (en texte libre)*

et à :

Antithyroid agent(s) (tous types inclus).

36 références ont été obtenues sur MEDLINE, 25 sur EMBASE et 4 sur PASCAL.

↳ l'épidémiologie des hyperthyroïdies en France.

Les mots clés ont été :

Hyperthyroidism /Epidemiology OU Thyroid diseases /Epidemiology.

3 références ont été obtenues sur MEDLINE, 4 sur HealthSTAR et 1 sur EMBASE. Sur PASCAL, les résultats ont été obtenus dans la recherche suivante.

↳ la littérature française.

La banque de données PASCAL a été spécifiquement interrogée sur :

Hyperthyroid (dans le titre ou les descripteurs).*

164 références ont été obtenues.

Recherche manuelle

Les sommaires des revues suivantes ont été dépouillés de mars à août 1999.

Revues générales : *Annals of Internal Medicine ; Archives of Internal Medicine ; British Medical Journal ; Canadian Medical Association Journal ; Concours Médical ; JAMA ; Lancet, New England Journal of Medicine ; Presse Médicale ; Revue du Praticien ; Revue du Praticien Médecine Générale ; Revue Prescrire.*

Revues spécialisées : *Annales d'Endocrinologie ; Clinical Endocrinology ; European Journal of Clinical Endocrinology ; Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.*

186 articles ont été sélectionnés et analysés dont 78 références utilisées pour l'élaboration du texte de recommandations.

TEXTE DES RECOMMANDATIONS

La littérature concernant ce thème est souvent faite d'éditoriaux, de séries personnelles, de recommandations fondées sur les avis d'experts ou d'études réalisées avec une méthodologie très critiquable.

De ce fait, les recommandations proposées ci-dessous sont essentiellement fondées sur des avis d'experts.

Les définitions choisies dans ce travail sont les suivantes :

1. L'hyperthyroïdie désigne l'hyperfonctionnement de la glande thyroïde qui accroît la production des hormones thyroïdiennes dont la conséquence est la thyrotoxicose.

On distingue :

- l'hyperthyroïdie clinique (encore appelée patente ou avérée) correspondant à l'association de signes cliniques francs et d'une biologie perturbée (TSH basse, T4 et/ou T3 élevées) ;
 - l'hyperthyroïdie infraclinique (encore appelée fruste ou asymptomatique) correspondant aux cas où la symptomatologie est fruste et où la biologie est perturbée (le taux de TSH est bas, les taux de T4 et/ou de T3 sont normaux ou à la limite supérieure de la normale).
2. La TSH, la T4 libre (T4L) et la T3 libre (T3L) ont été qualifiées d'anormales lorsque leurs valeurs étaient supérieures ou inférieures aux bornes de normalité données par le laboratoire.

EXAMENS BIOLOGIQUES UTILES AU DIAGNOSTIC OU A LA SURVEILLANCE DE L'HYPERTHYROÏDIE

En ce qui concerne les conditions de prélèvement et d'analyse, il est recommandé ce qui suit :

- Le biologiste doit indiquer la méthode d'analyse utilisée et préciser les valeurs de l'intervalle de référence à prendre en compte pour l'interprétation. La méthode de dosage de la TSH fait appel de préférence aux dosages de 3^e génération.
- Une fois le dosage de la TSH effectué, le sérum devrait être conservé au laboratoire (au maximum 7 jours à + 4 °C). Ceci permettrait d'effectuer les éventuels examens de seconde intention qui seraient nécessaires sans avoir à reprélever le patient.
- Lorsqu'un dosage de T4 ou de T3 est nécessaire il est recommandé de doser uniquement la fraction libre des hormones.

Les examens utiles au diagnostic positif de l'hyperthyroïdie, sans préjuger de l'étiologie, sont : la TSH, la T4L et exceptionnellement la T3L (hyperthyroïdie à T3). Quant à la surveillance, il s'y ajoute les anticorps antirécepteurs de la TSH dans le cas d'une maladie de Basedow (*tableau ci-après*).

Tableau 3. Utilité des examens pour le diagnostic positif, étiologique et la surveillance d'une hyperthyroïdie.

	Diagnostic positif de l'hyperthyroïdie	Diagnostic étiologique	Surveillance
Examens de 1^{re} intention	TSH		TSH, hormones libres (celle qui était anormale) T4 ou T3
Examens de 2^e intention	T4 libre et éventuellement T3 libre si T4L normale et TSH basse	Anticorps anti-TPO (hyperthyroïdie auto-immune) Anticorps antirécepteurs de la TSH (maladie de Basedow) Thyroglobuline (thyrotoxicose factice) Iodémie /Iodurie (hyperthyroïdie iatrogène) VS, CRP (thyroïdite subaiguë de De Quervain) Test à la TRH (adénome thyroïdienne, résistance aux hormones thyroïdiennes)	Anticorps antirécepteurs de la TSH dans la maladie de Basedow
Examens inutiles	Test à la TRH sauf situation exceptionnelle Anticorps anti-TPO Anticorps antithyroglobuline Anticorps antirécepteurs de la TSH Thyroglobuline <i>Thyroxin binding globulin</i> Iodémie /Iodurie VS, <i>C Reactive Protein</i> (CRP) Lipides	<i>Thyroxin binding globulin</i> Lipides	Thyroglobuline <i>Thyroxin binding globulin</i> Iodémie/Iodurie VS, <i>C Reactive Protein</i> (CRP) Lipides

STRATEGIE D'UTILISATION DES EXAMENS BIOLOGIQUES POUR LE DIAGNOSTIC D'UNE HYPERTHYROÏDIE

En première intention, le dosage de la TSH est nécessaire et suffisant. Les éventuels autres examens utiles au diagnostic sont réalisés en seconde intention en fonction du résultat de la TSH et du contexte clinique. En pratique, trois situations sont possibles.

➤ La TSH est normale

Le diagnostic d'hyperthyroïdie est éliminé compte tenu de la spécificité de ce dosage (grade C), sauf s'il existe une conviction clinique très forte de thyrotoxicose. Dans ce cas, le dosage de la TSH est complété par un dosage de la T4 libre. Si la T4L est augmentée, une hyperthyroïdie d'origine hypothalamo-hypophysaire, ou un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes, est à envisager.

➤ **La TSH est basse**

Il est recommandé de doser, en deuxième intention, la T4L pour confirmer le diagnostic (grade C) et préciser l'intensité de l'hyperthyroïdie avant l'instauration d'une thérapeutique :

- la TSH est basse voire indétectable et la T4L élevée : hyperthyroïdie franche ;
- une TSH basse voire indétectable avec un dosage de la T4L normal ou limite, poursuivre impérativement le bilan par un dosage de la T3 libre ;
 - chez un patient symptomatique, T3L augmentée : hyperthyroïdie à T3,
 - chez un patient paucisymptomatique ou monosymptomatique, T3 libre normale : hyperthyroïdie infraclinique ;
- cas particulier : lorsque la TSH est basse, mais voisine de l'intervalle de référence, il est recommandé, si la conviction clinique persiste, d'effectuer un nouveau dosage de la TSH avec une méthode de 3^e génération connue pour sa bonne spécificité et un dosage de la T4L.

Il convient d'envisager, dans ce même temps, une enquête étiologique de l'hyperthyroïdie.

➤ **La TSH est élevée**

Lorsque la TSH est élevée et la conviction clinique d'hyperthyroïdie persiste, le dosage de la T4L doit être réalisé en seconde intention. Une T4L élevée évoquera une hyperthyroïdie d'origine hypothalamo-hypophysaire ou un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes.

SURVEILLANCE BIOLOGIQUE D'UNE HYPERTHYROÏDIE

Aucune étude n'a été faite à ce jour, évaluant différentes stratégies de surveillance à court, moyen ou long terme.

HYPERTHYROÏDIE PATENTE

Les modalités de la surveillance biologique de l'hyperthyroïdie avérée dépendent du type de traitement.

- **Traitement par antithyroïdiens de synthèse (ATS)**

À la phase d'acquisition de l'euthyroïdie, après instauration du traitement, un dosage de la T4L ou de la T3L (s'il s'agit d'une hyperthyroïdie à T3) est à réaliser à partir de la 4^e semaine. L'obtention de l'euthyroïdie est affirmée par la normalisation de la T4L (ou de la T3L) dont le dosage est répété selon la clinique. Le dosage de la TSH n'est d'aucune utilité à cette phase du traitement. À la phase d'entretien, une fois l'euthyroïdie obtenue (notamment en cas de maladie de Basedow), les modalités de surveillance dépendent de l'option thérapeutique. Soit le traitement est poursuivi par ATS seul, soit des hormones thyroïdiennes sont associées pour compenser une hypothyroïdie iatrogène induite par les ATS à dose fixe. Dans le premier cas, le dosage de T4L (ou T3L) est à répéter (en fonction des données cliniques) pour adapter la dose des ATS. Dans le second cas, le plus courant, il suffit de doser la TSH et la T4L (ou T3L) tous les 3 à 4 mois durant toute la période de traitement restante (la durée totale est en moyenne de 18 mois).

En raison de la toxicité hématologique des ATS, une surveillance de la NFS et des plaquettes est indispensable tout au long du traitement : tous les 10 jours pendant les 2 premiers mois, puis lors de chaque contrôle de la fonction thyroïdienne tout au long du traitement ou lors de la survenue d'une infection fébrile notamment ORL.

Le dosage des anticorps antirécepteurs de la TSH est utile dans la prédiction d'une récurrence de la maladie de Basedow (grade B). Lorsqu'ils restent élevés à la fin du traitement médical, la rechute est quasi inéluctable et précoce.

Une surveillance annuelle clinique et biologique en cas d'anomalie clinique (TSH, T4L ou T3L) est nécessaire dans les 2 à 3 années suivant l'arrêt du traitement en raison du risque de récurrence.

- **Traitement par iode radioactif**

Les patients traités par l'iode radioactif doivent être contrôlés toutes les 4 à 6 semaines par un dosage de la T4L (ou de la T3L) durant les 3 premiers mois de traitement. Par la suite la surveillance se fera selon la situation clinique.

L'objectif du traitement étant d'éradiquer l'hyperthyroïdie au prix d'un risque important d'hypothyroïdie à moyen ou à long terme, il est recommandé de doser la TSH et la T4L dans les 3 à 6 mois qui suivent le traitement.

Une surveillance annuelle basée sur le dosage de la TSH seule est recommandée dans le but de reconnaître une éventuelle hypothyroïdie iatrogène ou une récurrence de l'hyperthyroïdie.

- **Traitement chirurgical**

Après thyroïdectomie, la surveillance postopératoire se fonde sur le dosage de la TSH et de la T4L dès le premier mois, puis tous les 3 mois pendant 1 an. Par la suite la surveillance sera annuelle avec dosage de la TSH.

CAS PARTICULIERS

- **Hyperthyroïdie fruste ou infraclinique**

Elle est définie par une diminution isolée de la TSH. En cas d'abstention thérapeutique, un suivi clinique et biologique (TSH complété ou pas par T4L et T3L) est réalisé à 3 mois puis tous les 6 mois, si nécessaire.

- **Hyperthyroïdie et amiodarone**

Il est recommandé de réaliser de façon systématique un dosage de la TSH avant l'instauration d'un traitement par l'amiodarone.

En cours de traitement, la TSH doit être dosée tous les 6 mois à 12 mois y compris l'année qui suit l'arrêt du traitement et en cas de signes d'appel clinique de dysthyroïdie. Lorsque la TSH est abaissée, faire un dosage de la T4L et de la T3L :

- si la T4L est normale ou à peine augmentée et la T3L normale, l'interruption de l'amiodarone est à discuter avec le cardiologue. Une surveillance clinique et biologique est à renforcer (contrôle de TSH, T4L et T3L tous les 2 à 3 mois jusqu'à normalisation de la TSH) ;
- si la T4L et la T3L sont augmentées, l'hyperthyroïdie est patente. L'interruption de l'amiodarone est quasi impérative sauf cas exceptionnels (arythmie ventriculaire maligne). La surveillance rejoint celle d'une hyperthyroïdie patente.

- **Hyperthyroïdie et grossesse**

- **Diagnostic**

En présence d'une conviction clinique de thyrotoxicose, il est recommandé d'effectuer un dosage de la TSH et de la T4L (et de la T3L, si la T4L est normale). En cas de maladie de Basedow, un dosage des anticorps antirécepteurs de la TSH est aussi indispensable pour évaluer le risque de thyrotoxicose fœtale.

- **Surveillance**

Chez une femme enceinte traitée par ATS, une surveillance rapprochée (toutes les 2 à 4 semaines) fondée sur le dosage de T4L ou T3L (hyperthyroïdie à T3) est nécessaire jusqu'à l'acquisition de l'euthyroïdie (normalisation du taux de l'hormone thyroïdienne en cause). Par la suite cette surveillance doit être mensuelle tout au long de la grossesse avec contrôle de la TSH, T4L et/ou T3L.

En cas d'antécédent d'hyperthyroïdie, la surveillance mensuelle de la TSH et de la T4L s'impose durant le premier trimestre de la grossesse, période durant laquelle le risque de récurrence est élevé.

Dans le *post-partum*, la surveillance clinique et biologique (TSH, T4L) doit rester méticuleuse car l'hyperthyroïdie maternelle peut s'exacerber ou récidiver dans les 2 à 6 mois après l'accouchement.

Afin de prédire la survenue d'une hyperthyroïdie fœtale ou néonatale, il est souhaitable de déterminer les anticorps antirécepteurs de la TSH au moins à la 28^e semaine chez toutes les femmes ayant ou ayant eu une maladie de Basedow.

- **Patients avec maladie générale sévère ou aiguë**

Des dosages concomitants de la TSH et de la T4L ne s'imposent que dans les situations où l'examen clinique évoque une symptomatologie de thyrotoxicose. L'interprétation des résultats de ces dosages est difficile dans ce contexte car les valeurs mesurées ne sont pas forcément en relation directe avec l'état thyroïdien.

ARGUMENTAIRE

INTRODUCTION

Le thème « Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte » traite des arguments biologiques utiles au diagnostic positif et à la surveillance des hyperthyroïdies. Il exclut les examens complémentaires non biologiques, la thérapeutique et le dépistage des patients. Quelques éléments nécessaires à la compréhension de l'argumentaire sont rappelés dans l'*annexe 1*. **Le présent travail ne porte que sur les hyperthyroïdies de l'adulte.**

Il est rappelé l'existence de :

- Trois textes antérieurs concernant la thyroïde ;
 - **ANDEM - La prise en charge diagnostique du nodule thyroïdien.**
Recommandations pour la pratique clinique, 1995 ;
 - **ANDEM - Explorations thyroïdiennes autres que biologiques.**
Recommandations et références médicales, 1997 ;
 - **ANAES – Diagnostic et surveillance biologiques de l'hypothyroïdie de l'adulte.**
Recommandations pour la pratique clinique, 1998.
- Références médicales opposables (RMO) définies par les partenaires conventionnels (*Annexe 2*).

L'analyse de la littérature internationale a identifié des textes de recommandations qui, la plupart du temps, ne sont que des avis d'experts (1, 2) (3) (4-6). Dans tous les cas le niveau de preuve scientifique est non précisé ou difficile à apprécier. Comme le soulignent Vanderpump et coll. de nombreux aspects de la prise en charge des maladies thyroïdiennes n'ont pas fait l'objet d'études randomisées et contrôlées (1). Pourtant il existe des pratiques établies, mais qui n'ont jamais été évaluées.

Sauf indication contraire, les recommandations proposées reposent sur un accord professionnel.

DEFINITIONS

L'**hyperthyroïdie** désigne l'hyperfonctionnement de la glande thyroïde qui accroît la production des hormones thyroïdiennes dont la conséquence est la thyrotoxicose (2, 7-9).

On distingue :

- **l'hyperthyroïdie clinique** (encore appelée patente ou avérée) correspondant à l'association de signes cliniques francs et d'une biologie perturbée (TSH basse, T4 et/ou T3 élevées) en dehors d'exceptionnels cas particuliers ;
- **l'hyperthyroïdie infraclinique** (encore appelée fruste ou asymptomatique) correspondant aux cas où la symptomatologie est fruste et où la biologie est perturbée (le taux de TSH est bas, les taux de T4 et/ou de T3 sont normaux ou à la limite supérieure à la normale).

Par définition, la TSH, la T4 libre et la T3 libre ont été qualifiées d'anormales lorsque leurs valeurs étaient supérieures ou inférieures aux bornes de normalité données par le laboratoire.

QUESTIONS

Les questions auxquelles répond ce travail sont :

1. Quels examens biologiques peuvent être utiles au diagnostic et/ou à la surveillance de l'hyperthyroïdie ?
2. Quelle doit être la stratégie d'utilisation des examens biologiques dans le diagnostic de l'hyperthyroïdie ?
3. Quelle est la surveillance biologique optimale d'une hyperthyroïdie ?

I. QUELS EXAMENS BIOLOGIQUES PEUVENT ETRE UTILES AU DIAGNOSTIC OU A LA SURVEILLANCE DE L'HYPERTHYROÏDIE ?

I.1. Thyréostimuline (*Thyroid Stimulating Hormone* ou TSH)

La TSH est une glycoprotéine de 28 kilodaltons sécrétée par des cellules thyrotropes de l'antéhypophyse (10). À partir de 1986, des méthodes de dosage de la TSH dites « ultrasensibles » ont permis de discriminer l'hyperthyroïdie de l'euthyroïdie (c'est-à-dire des taux de TSH supérieurs à 3 écarts types en dessous de la moyenne des valeurs observées chez des sujets sains) (10, 11, 12). Pour définir les performances des différentes techniques de dosage, le terme de « sensibilité fonctionnelle » (SF) a été introduit (12, 13). Il correspond à la plus petite valeur de TSH détectable de manière répétée avec un coefficient de variation < 20 %. Les performances des techniques de dosage de la TSH se sont améliorées avec les générations successives :

- dosages de 1^{re} génération : sensibilité fonctionnelle = 1 à 2 mUI/l ;
- dosages de 2^e génération : sensibilité fonctionnelle = 0,1 à 0,2 mUI/l ;
- dosages de 3^e génération : sensibilité fonctionnelle = 0,01 à 0,02 mUI/l.

Cette distinction intéresse avant tout le domaine de l'hyperthyroïdie. Les dosages utilisés actuellement sont ceux de 2^e et de 3^e génération. **Le groupe de travail recommande d'utiliser de préférence les dosages de 3^e génération car ils permettent une meilleure discrimination entre l'hyperthyroïdie et l'euthyroïdie** (13, 14).

Les taux de TSH d'une population euthyroïdienne ne suivent pas une distribution gaussienne. L'intervalle des valeurs de référence est donc déterminé par des estimations non paramétriques (habituellement, valeurs correspondant au 2,5^e et au 97,5^e percentiles) (10). Les variations nyctémérales ne semblent pas avoir d'effet cliniquement significatif (10) (15). Il existe une controverse à propos des effets de l'âge sur l'intervalle de référence de la TSH, certaines études ont conclu à la présence d'un effet, d'autres non (10) (16) (6).

En pratique, une valeur de TSH basale > 0,15-0,2 mUI/l permet d'exclure une hyperthyroïdie à l'exception d'une hyperthyroïdie due à une sécrétion inappropriée de TSH par un adénome hypophysaire ou à un syndrome de résistance hypophysaire aux hormones thyroïdiennes. Inversement, la TSH est < 0,1 mUI/l ou indétectable chez la majorité des patients hyperthyroïdiens (17) (18).

On note une grande hétérogénéité des valeurs « normales » données par les biologistes en France (intervalle de référence : limite inférieure de 0,1 à 0,5 mUI/l, limite supérieure de 3,5 à 5 mUI/l). Les valeurs de référence de la littérature sont donc peu utilisables.

En pratique, l'intervalle de référence du dosage de la TSH à considérer est celui qui est obligatoirement¹ communiqué par le laboratoire.

La durée de conservation de la TSH et des hormones thyroïdiennes dans le sang prélevé est indiquée dans le *tableau 1*. Elle est améliorée par la réfrigération de l'échantillon sanguin ou la congélation du sérum (19) (20) (21).

Tableau 1. Durées de conservation des hormones thyroïdiennes *in vitro*.

	4 – 8 °C (jours)	- 20 °C (jours)
TSH	3 - 7	30 - 90
T4 libre	7 - 15	30
T3 libre	7	30 - 90

Les hormones sériques se conservent réfrigérées au moins 7 jours et congelées (à – 20 °C) au moins 30 jours. **Afin d'optimiser la prescription des bilans thyroïdiens et d'éviter les prélèvements itératifs chez un même patient, il est recommandé que le prélèvement sanguin soit conservé au laboratoire par la méthode la plus appropriée après avoir effectué les dosages de première intention initialement prescrits. Les dosages éventuels de seconde intention pourraient être ainsi effectués sur l'échantillon initial conservé.**

Les performances diagnostiques du dosage de la TSH sont assez mal précisées dans la littérature et l'examen de référence est rarement précisé et encore moins décrit.

Les performances diagnostiques du dosage de la TSH (méthode IRMA, 2^e génération) ont été étudiées dans une population hospitalière de patients ambulatoires répartis à partir de critères cliniques, en euthyroïdiens, hyperthyroïdiens et hypothyroïdiens (6). La sensibilité et la spécificité du dosage ont été estimées respectivement à 95 % et 92 % chez les sujets hyperthyroïdiens comparés aux euthyroïdiens. Une étude similaire décrite par Nuutila et coll. (22) rapporte des estimations de la sensibilité et de la spécificité du dosage de la TSH à la fois dans une population de consultants en médecine interne (groupe A) et dans une population « tout venant » d'un centre de santé (groupe B). La spécificité du dosage de la TSH était respectivement de 84 % dans le groupe A, 85 % dans le groupe B et les deux groupes réunis. Dans ce travail la sensibilité était de 100 %.

Dans une revue faite par Dolan (16) les chiffres suivants sont rapportés (*tableau 2*). L'examen de référence n'était pas précisé.

Tableau 2. Performances diagnostiques de la TSH (16).

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	RV +	RV –
Patients externes	> 99	> 99	> 99	< 0,01
Hospitalisés sans maladie thyroïdienne	99	95	20	0,01

RV + = rapport de vraisemblance (*likelihood ratio* de la littérature anglo-saxonne) d'un test positif. Il correspond au rapport de la probabilité d'un examen positif chez un malade et de la probabilité d'un examen positif chez un non-malade (23).

RV – = rapport de vraisemblance d'un test négatif. Il correspond au rapport de la probabilité d'un examen négatif chez un malade et de la probabilité d'un examen négatif chez un non-malade (23).

RV + > 99 = les patients externes ont plus de 99 fois plus de chances d'avoir un dosage de la TSH anormal s'ils sont hyperthyroïdiens que s'ils ne le sont pas.

RV + = 20 ; idem mais chez les patients hospitalisés pour une raison autre que thyroïdienne.

RV – = 0,01 ; les patients hospitalisés pour une raison autre que thyroïdienne ont 0,01 fois plus de chances d'avoir un dosage de la TSH normal s'ils sont hyperthyroïdiens que s'ils ne le sont pas.

¹ Recommandations du GBEA (Guide des bonnes exécutions des analyses)

Spencer et coll. (24) ont évalué l'utilité diagnostique du dosage de la TSH dans le diagnostic des dysthyroïdies chez des patients hospitalisés. Pour cela, 1 580 patients « entrants », dont le sérum restant (après exécution du bilan d'admission demandé) avait un volume suffisant pour le dosage des hormones thyroïdiennes, ont été inclus. Un sous-groupe de 329 patients (pris au hasard ?) a bénéficié d'un examen clinique et biologique approfondi (TSH, T4 libre, T3 libre, etc.) : 52 % (172 sujets) avaient une TSH anormale dont 67 % (115) avec une TSH indétectable (< 0,1 mUI/L) ou basse (0,1-0,35 mUI/L). Ce sous-groupe de patients a été classé, en fonction de son histoire clinique, en trois catégories diagnostiques : atteinte de la glande thyroïde, prise de médicaments perturbant la sécrétion de TSH (glucocorticoïdes, dopamine) et sans maladie thyroïdienne. À partir des données de cet article, la spécificité du dosage de la TSH a été estimée à 93,6 % chez les sujets hyperthyroïdiens comparés aux euthyroïdiens.

En définitive, compte tenu de sa très grande spécificité, le dosage de la TSH constitue un très bon moyen diagnostique de l'hyperthyroïdie.

La TSH est l'outil le plus utile pour le diagnostic des anomalies de la fonction thyroïdienne car son taux est le meilleur reflet de l'effet biologique des hormones thyroïdiennes, les cellules thyrotropes hypophysaires étant très sensibles à la moindre variation de l'hormonémie.

En conclusion, le dosage de la TSH constitue actuellement, le test de référence de première intention en matière de pathologie thyroïdienne. Il est reconnu entre autres par l'American Thyroid Association (ATA), l'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), la National Academy of Clinical Biochemistry (ACB) comme le test diagnostique idéal de l'hyperthyroïdie. Normal, il exclut la plupart des dysfonctions thyroïdiennes (4, 5, 9, 10, 16, 24-29) (30-32).

I.2. Les hormones thyroïdiennes

L'état hormonal thyroïdien ne dépend pas de l'hormonémie totale mais de la fraction hormonale libre. La T4 et la T3 libres résultent de l'équilibre entre les hormones totales et leurs protéines porteuses « *thyroxin binding protein* » (TBP) dans la circulation, essentiellement la « *thyroxin binding globulin* » (TBG). De nombreux facteurs peuvent modifier la liaison de T4-TBP (excès de TBG, excès de la liaison T4 à l'albumine rencontrée essentiellement dans les hyperthyroxémies familiales dysalbuminémiques, présence d'auto-anticorps anti-T4). Ces facteurs peuvent induire, en l'absence d'une hyperthyroïdie, des élévations de l'hormonémie totale, le plus souvent sans modification de l'hormonémie libre (3, 10, 16, 28, 33).

En l'absence de données validées, il est recommandé que l'évaluation de l'hormonémie thyroïdienne repose sur le seul dosage des hormones libres.

I.2.1. Thyroxine (T4)

La valeur de la thyroxine est moins précise que celle de la TSH pour évaluer l'état de la fonction thyroïdienne chez un individu.

Hormis l'hyperthyroïdie, d'autres situations peuvent entraîner une élévation du taux de T4 libre : médicaments, surcharge iodée, interférence des anticorps avec certaines méthodes de dosage (12) (15).

Le dosage de la T4 libre constitue le dosage de seconde intention dans le diagnostic de l'hyperthyroïdie (6, 22, 27, 30).

Dans la littérature, l'intervalle des valeurs de référence de la T4 libre est de 7,5 à 19,4 ng/l soit 9,5 à 25 pmol/l (12). Il peut varier suivant la méthode de dosage utilisée. En pratique, l'intervalle de référence à prendre en compte est celui qui est communiqué obligatoirement par le biologiste.

Les performances diagnostiques du dosage de la T4 libre ont été étudiées dans une population hospitalière de patients ambulatoires répartis, sur la base de données cliniques, en euthyroïdiens, hyperthyroïdiens et hypothyroïdiens (6). La sensibilité et la spécificité du dosage ont été estimées respectivement à 96 % et 94 % chez les sujets hyperthyroïdiens comparés aux euthyroïdiens. Une étude similaire de Nuutila et coll. (22) rapporte des estimations de la sensibilité et de la spécificité du dosage de la T4 libre à la fois dans une population de consultants en médecine interne (groupe A, n = 130) et dans une population « tout venant » d'un centre de santé (groupe B, n = 224). La spécificité du dosage de la T4 libre était respectivement de 95 % dans le groupe A, 96 % dans le groupe B et les deux groupes réunis. La sensibilité était respectivement de 84 % dans le groupe A, 85 % dans le groupe B et les deux groupes réunis.

I.2.2. Triiodothyronine (T3)

Bien que la T3 soit l'hormone physiologiquement active, sa concentration sérique ne reflète qu'imparfaitement la fonction thyroïdienne. De très nombreuses situations peuvent perturber l'évaluation et la production de la T3 : médicaments, surcharge iodée, maladie sévère aiguë ou chronique, dénutrition, stress.

L'intervalle de référence de la T3 libre est de 2 à 6 ng/l soit 3 à 9 pmol/l (12). Il peut varier suivant la méthode de dosage utilisée. En pratique, l'intervalle de référence à prendre en compte est celui qui est communiqué obligatoirement par le biologiste.

Les performances diagnostiques du dosage de la T3 libre ont été étudiées dans une population hospitalière de patients ambulatoires répartis, sur la base de la clinique, en euthyroïdiens, hyperthyroïdiens et hypothyroïdiens (6). La sensibilité et la spécificité du dosage ont été estimées respectivement à 93 % et 90 % chez les sujets hyperthyroïdiens comparés aux euthyroïdiens.

L'intérêt majeur du dosage de la T3 libre réside dans le diagnostic de certaines formes d'hyperthyroïdie à T3, surtout l'adénome toxique, avec une sécrétion préférentielle voire isolée de T3. La T4 libre est alors normale, la T3 est élevée et la TSH est effondrée (34-38).

I.3. Discordance entre le dosage de la TSH et le dosage des hormones thyroïdiennes

Habituellement, les valeurs de TSH et de T4 libre sont inversement corrélées. Dans certaines circonstances une discordance entre ces taux peut être observée (12, 15, 18, 28). De plus, certaines circonstances rares (présence d'anticorps anti-TSH, d'anticorps hétérophiles, etc.) sont susceptibles de perturber le dosage de TSH et affectent plusieurs méthodes de dosage (12).

Lorsqu'une discordance entre le dosage de la TSH et le dosage de la T4 libre apparaît, un dialogue entre le clinicien et le biologiste est nécessaire afin d'évoquer les causes potentielles de perturbation du dosage. Lorsque la T4 libre est élevée et que la TSH est élevée, anormalement « normale » ou insuffisamment basse par rapport au taux de T4 libre, il faut suspecter une hyperthyroïdie d'origine hypophysaire (8, 12).

Il existe d'autres circonstances où les taux de TSH et de T4 libre ne sont pas corrélés (12, 28, 39, 40) :

- hyperthyroïdie infraclinique (TSH basse, T4L normale) ;

- retard de la réponse initiale de la TSH au traitement hormonal au décours de certaines maladies de Basedow traitées (TSH basse, T4L normale) ;
- hormonothérapie de freinage thyroïdien (TSH basse, T4L normale) ;
- maladies extrathyroïdiennes sévères (TSH basse, T4L normale ou basse) ;
- sécrétions inappropriées de TSH : syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes (TSH normale ou augmentée et T4L augmentée), adénome à TSH (TSH normale ou augmentée et T4L augmentée), anticorps anti-T4 (TSH normale, T4L augmentée) ;
- prise de certains médicaments (entre autres : amiodarone, produits de contraste iodés, Héparine, dopamine, corticothérapie à forte dose) ;
- troubles psychiatriques aigus (TSH basse).

Bauer et coll. (27) ont réalisé une étude rétrospective dont les buts étaient de :

- déterminer la fréquence des discordances entre les résultats des dosages de la TSH et de la T4 libre ;
- déterminer les circonstances dans lesquelles un seul test (en l'occurrence la TSH) serait suffisant pour détecter un dysfonctionnement thyroïdien.

Deux mille six cent vingt-neuf patients externes ayant bénéficié à la fois d'un dosage de la TSH et de la T4 libre entre début juin 1993 et fin novembre 1993 ont été inclus. La concordance entre les deux dosages pour évaluer le statut thyroïdien a été de 74,3 %. La plupart des discordances sont le fait des dysthyroïdies infracliniques où la TSH est anormale alors que la T4 libre est encore normale. Le retrait de l'analyse de ces formes infracliniques donne un taux de concordance de 98 % pour les formes cliniques patentes et les états euthyroïdiens. Par ailleurs, parmi les patients ayant une TSH normale, 98,1 % avaient aussi un dosage de T4 libre normal.

L'auteur conclut qu'il n'est pas nécessaire de prescrire à la fois un dosage de TSH et de T4 libre pour évaluer la fonction thyroïdienne. Limiter le dosage de T4 libre aux sujets ayant une TSH anormale réduirait substantiellement les coûts et réduirait le nombre de dosages répétés non nécessaires à la décision médicale.

I.4. Test à la Thyrolibérine ou *Thyrotropin Releasing Hormone* (TRH)

La TRH est une hormone synthétisée dans l'hypothalamus. Elle stimule la sécrétion hypophysaire de TSH. Elle ne se dose pas. La TRH est utilisée en injection intraveineuse pour effectuer un test pharmacologique de stimulation de la sécrétion de TSH.

Ce test consiste à doser la TSH avant et après l'injection IV de 250 µg de TRH (StimuTSH®, en France). Chez le sujet normal le taux de TSH stimulée est proportionnel au taux basal de TSH avec les dosages de 2^e ou de 3^e génération. La valeur de la TSH après stimulation est à peu près égale à 10 fois la valeur de la TSH basale (12, 37). Il existe une bonne corrélation entre les valeurs basales de la TSH et la réactivité à la TRH (12, 17, 37, 41, 42). Dans l'hyperthyroïdie d'origine thyroïdienne cette élévation ne se produit pas.

Depuis l'avènement du dosage de la TSH de 3^e génération, il n'y a plus d'intérêt à utiliser le test à la TRH pour établir le diagnostic d'hyperthyroïdie patente. (7, 37, 41, 42).

Toutefois, le test à la TRH peut être utile dans certaines circonstances :

- identifier les patients « vrais euthyroïdiens » ayant une réponse normale à ce test de ceux ayant une hyperthyroïdie fruste (41) ;
- les adénomes thyrotropes de l'antéhypophyse (la TSH n'est théoriquement pas stimuable par la TRH) (7) (43) (37, 42, 44) ;

- le syndrome de résistance hypophysaire sélective ou préférentielle aux hormones thyroïdiennes (la TSH répond à la stimulation de la TRH) (7) (43) (37, 44) (42).

I.5. Anticorps antithyroïdiens

Trois types d'anticorps ont été proposés dans la recherche étiologique des causes d'une dysthyroïdie :

- anticorps antithyroperoxydase (anticorps anti-TPO), correspondant au dosage antérieur des anticorps antimicrosomes ;
- anticorps antithyroglobuline ;
- anticorps antirécepteurs de la TSH.

Leur utilité est controversée.

En terme d'utilité clinique, le dosage des anticorps anti-TPO n'a qu'un intérêt étiologique. Il oriente vers l'origine immunologique d'une hyperthyroïdie. Dans la plupart des cas, il n'apporte rien dans la démarche diagnostique et influence peu la stratégie thérapeutique ou la surveillance. (45) (37).

Le dosage des anticorps antithyroglobuline n'a pas d'intérêt clinique dans le diagnostic de l'hyperthyroïdie.

Le dosage des anticorps antirécepteurs de la TSH n'a guère d'intérêt diagnostique que dans la maladie de Basedow de diagnostic incertain. Leur dosage peut être utile dans la surveillance des patients traités par antithyroïdiens de synthèse. Leur normalisation n'a pas d'intérêt prédictif. Par contre, lorsqu'ils restent élevés à la fin du traitement médical, la rechute est quasi inéluctable et précoce (46-49) (8, 12, 50-52).

I.6. Autres dosages

Aucun autre dosage n'est directement utile pour le diagnostic et la surveillance d'une hyperthyroïdie en dehors de ces deux cas particuliers :

- le dosage de la thyroglobuline qui n'a d'intérêt que pour l'identification des thyrotoxicoses factices où la thyroglobuline est effondrée (37, 45) ;
- le dosage de l'iodémie et/ou l'iodurie n'a d'intérêt que dans la mise en évidence d'une surcharge iodée (37).

Le dosage de la *thyroxin binding globulin* n'a pas d'intérêt pour le diagnostic de l'hyperthyroïdie. Il n'existe pas d'autres marqueurs non hormonaux de la fonction thyroïdienne suffisamment sensibles ou spécifiques pour être utilisables en routine clinique.

I.7. Conclusion

Compte tenu des observations précédemment formulées à propos des dosages de TSH, T4 libre, T3 libre, des anticorps et du test à la TRH, les recommandations suivantes sont proposées.

I.7.1. Conditions de prélèvement et d'analyse

Le biologiste indique la méthode d'analyse utilisée et précise les valeurs de l'intervalle de référence à prendre en compte pour l'interprétation.

Une fois le dosage de la TSH effectué, le sérum sera conservé au laboratoire par la méthode appropriée (à + 4 °C pendant une durée maximale de 7 jours). Ceci permettra d'effectuer les éventuels examens de seconde intention qui seraient nécessaires sans avoir à reprélever le patient.

Lorsqu'un dosage de T4 ou de T3 est nécessaire il convient de doser la fraction libre des hormones.

I.7.2. Utilité des examens

L'utilité des différents dosages est résumée dans le *tableau 3*.

Tableau 3. Utilité des examens pour le diagnostic positif, étiologique et la surveillance d'une hyperthyroïdie.

	Diagnostic positif de l'hyperthyroïdie	Diagnostic étiologique	Surveillance
Examens de 1^{re} intention	TSH		TSH, hormones libres (celle qui était anormale) T4 ou T3
Examens de 2^e intention	T4 libre et éventuellement T3 libre si T4L normale et TSH basse	Anticorps anti-TPO (hyperthyroïdie auto-immune) Anticorps antirécepteurs de la TSH (maladie de Basedow) Thyroglobuline (thyrotoxicose factice) Iodémie /Iodurie (hyperthyroïdie iatrogène) VS, CRP (thyroïdite subaiguë de De Quervain) Test à la TRH (adénome thyroïdote, résistance aux hormones thyroïdiennes)	Anticorps antirécepteurs de la TSH dans la maladie de Basedow
Examens inutiles	Test à la TRH sauf situation exceptionnelle Anticorps anti-TPO Anticorps antithyroglobuline Anticorps antirécepteurs de la TSH Thyroglobuline <i>Thyroxin binding globulin</i> Iodémie /Iodurie VS, <i>C Reactive Protein</i> (CRP) Lipides	<i>Thyroxin binding globulin</i> Lipides	Thyroglobuline <i>Thyroxin binding globulin</i> Iodémie/Iodurie VS, <i>C Reactive Protein</i> (CRP) Lipides

II. QUELLE EST LA STRATEGIE D'UTILISATION DES EXAMENS BIOLOGIQUES POUR LE DIAGNOSTIC D'UNE HYPERTHYROÏDIE ?

Les différents documents consultés ne proposent pas de stratégie consensuelle. Néanmoins, **le dosage de la TSH est l'examen de première intention unanimement reconnu** (4, 5, 9, 10, 16, 24-29) (30).

En première intention, le dosage de la TSH est nécessaire et suffisant, en effet :

- lorsque la valeur de la TSH est normale, le diagnostic d'hyperthyroïdie est éliminé compte tenu de la spécificité de ce dosage ;
- cependant, malgré une TSH normale voire élevée, et lorsqu'il y a une conviction clinique très forte de thyrotoxicose, il convient de compléter le

dosage de la TSH par un dosage de la T4 libre pour ne pas méconnaître un adénome hypophysaire thyroïdienne ou un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes.

En deuxième intention, lorsque la valeur de la TSH est en dessous de la borne inférieure de l'intervalle de référence du laboratoire :

- dans la littérature, lorsque le taux de TSH est bas la plupart des auteurs recommandent le dosage complémentaire de la T4 libre car il confirme le diagnostic et précise l'intensité de l'hyperthyroïdie avant l'instauration d'une thérapeutique (2, 5, 9, 10, 22, 24, 25, 27-29) (30) ;
- la TSH est basse voire indétectable et la T4L élevée : hyperthyroïdie franche,
- une TSH basse voire indétectable avec un dosage de la T4L normal ou limite doit faire poursuivre impérativement le bilan par un dosage de la T3 libre ;
 - chez un patient symptomatique T3L augmentée : hyperthyroïdie à T3,
 - chez un patient paucisymptomatique ou monosymptomatique, T3 libre normale : hyperthyroïdie infraclinique ;
- cas particulier : lorsque la TSH est basse, voisine de l'intervalle de référence, il est recommandé, si la conviction clinique persiste, d'effectuer un nouveau dosage de la TSH avec une méthode de 3^e génération connue pour sa bonne spécificité et un dosage de la T4L ;
- lorsque la TSH est voisine de l'intervalle de référence et si la conviction clinique persiste, il est recommandé d'effectuer un nouveau dosage de la TSH avec une méthode de 3^e génération connue pour sa bonne spécificité et un dosage de la T4 libre ;
- il convient d'envisager, dans ce même temps, une enquête étiologique de l'hyperthyroïdie.

III. QUELLE EST LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE OPTIMALE D'UNE HYPERTHYROÏDIE ?

Plusieurs études concernant la surveillance biologique de l'hyperthyroïdie ont été publiées. Ces dernières se composent de textes de recommandations, d'éditoriaux ou de revues de la littérature souvent fondées sur des publications orientées par la conviction personnelle des auteurs. Même si les différents avis d'auteurs convergent, les recommandations qui en découlent demeurent de l'ordre de l'avis d'experts.

III.1. Hyperthyroïdie patente

Le but du traitement des hyperthyroïdies est de réduire l'hyperfonctionnement thyroïdien et ses conséquences et d'en prévenir les récives. Le traitement de l'hyperthyroïdie repose essentiellement sur les antithyroïdiens de synthèse (ATS), l'iode radioactif ou la chirurgie. La durée du traitement peut être très longue d'où la nécessité d'un plan de surveillance bien établi. **Aucune étude n'a été faite à ce jour, évaluant différentes stratégies de surveillance à court, moyen ou long terme.** Par contre, l'ATA, l'AACE, le *Royal College of Physicians of London* et la *Society for Endocrinology* anglaise ont fourni des recommandations concernant le traitement de l'hyperthyroïdie en particulier dans le cadre de la maladie de Basedow (cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie). Toutes ces recommandations étaient essentiellement fondées sur des avis d'experts. Elles sont exposées par type de traitement.

III.1.1. Antithyroïdiens de synthèse

Les malades traités par les ATS doivent être, selon la sévérité de leur maladie, contrôlés après 4 à 6 semaines avec un dosage de la T4L (ou de la T3L s'il s'agit d'une thyrotoxicose à T3) (1, 2, 4). L'obtention de l'euthyroïdie est affirmée par la normalisation de la T4L (ou de la T3L) dont le dosage est répété en fonction des données cliniques. Le dosage de la TSH n'est d'aucune utilité durant cette phase de traitement (où les hormones thyroïdiennes ne sont pas normalisées).

Dans la maladie de Basedow, une fois l'euthyroïdie obtenue, les modalités de surveillance dépendent de l'option thérapeutique (1, 2, 4) :

- soit le traitement est poursuivi par un ATS seul, dans ce cas des dosages répétés de T4L (ou T3L) sont nécessaires pour adapter la dose des ATS ;
- soit des hormones thyroïdiennes sont associées pour compenser une hypothyroïdie iatrogène induite par les ATS à dose fixe. Dans ce cas, le plus courant, il suffit de doser la TSH et la T4L (ou T3L) tous les 3 à 4 mois durant toute la période de traitement restante (la durée totale est en moyenne de 18 mois).

En raison de la toxicité hématologique des ATS (53) (54), une surveillance de la NFS et des plaquettes est indispensable tout au long du traitement : tous les 10 jours pendant les 2 premiers mois, puis lors de chaque contrôle de la fonction hyperthyroïdienne tout au long du traitement ou lors de la survenue d'une infection fébrile notamment ORL. Une toxicité hépatique a été observée sous ATS (55). Une surveillance de l'activité hépatique est donc souhaitable dans ce contexte.

Le dosage des anticorps antirécepteurs de la TSH peut être utile dans la prédiction d'une récurrence de la maladie de Basedow. Le retour à la normale de ces anticorps n'est pas obligatoirement synonyme de guérison. En revanche, lorsqu'ils restent élevés à la fin du traitement médical, la rechute est pratiquement inéluctable et précoce (8, 12, 46-49).

Une surveillance annuelle clinique et au besoin biologique (TSH, T4L ou T3L) est nécessaire dans les 2 à 3 années suivant l'arrêt du traitement en raison du risque de récurrence (1, 2, 4).

III.1.2. Iode radioactif

Les patients traités par l'iode radioactif doivent être contrôlés toutes les 4 à 6 semaines avec un dosage de la T4L (ou de la T3L en cas d'une thyrotoxicose à T3) durant les 3 premiers mois de traitement (1, 2, 4). Par la suite la surveillance se fera selon la situation clinique.

L'objectif du traitement étant d'éradiquer l'hyperthyroïdie, il est utile de doser la TSH et la T4L dans les 3 à 6 mois qui suivent le traitement.

La complication majeure de ce traitement est la survenue d'une hypothyroïdie objectivée par l'élévation de la TSH et l'abaissement de la T4L, généralement 6 à 12 mois après le traitement, pouvant nécessiter une hormonothérapie thyroïdienne.

Les sujets euthyroïdiens ou stabilisés sous hormonothérapie bénéficieront d'une surveillance annuelle basée sur le dosage de la TSH seule dans le but de reconnaître une éventuelle hypothyroïdie iatrogène (complication fréquente de ce type de traitement) ou une récurrence de l'hyperthyroïdie.

III.1.3. Traitement chirurgical

La surveillance dépend de la nature de l'hyperthyroïdie et de l'étendue du geste chirurgical. La thyroïdectomie peut être totale ou partielle. Après thyroïdectomie, la surveillance postopératoire se fonde sur le dosage de la TSH et de la T4L dès le premier mois, puis tous les 3 mois pendant 1 an. Par la suite la surveillance sera annuelle avec dosage de la TSH (1, 4).

IV. CAS PARTICULIERS

IV.1. Hyperthyroïdie fruste ou infraclinique

L'hyperthyroïdie fruste, infraclinique ou occulte, est définie par une diminution isolée de TSH sans élévation des hormones thyroïdiennes T4L et T3L. Elle pose un problème diagnostique étiologique et différentiel (*cf. annexe 3*). L'exploration à la recherche d'antécédents ou de marqueurs de thyroïdopathie doit être systématique.

En l'absence de traitement, les patients doivent être réévalués à 3 mois (afin de confirmer la réalité d'une diminution permanente de la TSH) puis tous les 6 mois, si nécessaire, avec un dosage de la TSH complété ou non par les hormones thyroïdiennes libres (39).

En pratique :

- une bonne connaissance des antécédents et des traitements en cours est indispensable pour interpréter une anomalie isolée de la TSH ;
- la détermination des auto-anticorps antirécepteurs de la TSH peut être utile dans l'hypothèse d'une maladie de Basedow ;
- le test à la TRH n'a qu'un intérêt limité ;
- un suivi clinique et biologique (TSH et la fraction libre des hormones thyroïdiennes) au 3^e mois puis, si nécessaire, tous les 6 mois est indiqué.

IV.2. Hyperthyroïdie et amiodarone

L'amiodarone est un antiarythmique majeur utilisé depuis plus de 20 ans, pouvant modifier le profil thyroïdien en dehors de toute pathologie. Ses effets sur l'axe thyroïdien s'expliquent par sa richesse en iode et son analogie structurale avec les hormones thyroïdiennes. Ces effets peuvent être prolongés car sa demi-vie plasmatique varie de 30 à 120 jours et son délai d'élimination, après arrêt du traitement, est de 6 à 12 mois. Ainsi, on peut observer la survenue d'une hyperthyroïdie jusqu'à 1 an après l'arrêt de l'amiodarone (56).

Le bilan thyroïdien peut être modifié précocement par l'amiodarone : augmentation modérée de T4L, diminution de T3L, la TSH est normale en dépit d'une tendance à la hausse en début de traitement (57-59). L'hyperthyroïdie s'observe chez 1 à 13 % des patients sous amiodarone d'où la nécessité d'une surveillance permanente (57, 60).

L'instauration d'un traitement par amiodarone nécessite au préalable une anamnèse soigneuse sur les antécédents thyroïdiens même lointains et des symptômes de dysthyroïdie ainsi qu'un examen clinique à la recherche d'une pathologie goitreuse ou nodulaire. De façon systématique, il faut réaliser un dosage de la TSH avant tout traitement (57, 58, 60) (56).

En cours de traitement, la TSH doit être dosée tous les 6 mois à 12 mois y compris l'année qui suit l'arrêt du traitement et en cas de signes cliniques d'appel (amaigrissement, réapparition de troubles du rythme) (57, 58).

Lorsque la TSH est abaissée, faire un dosage de la T4L et de la T3L :

- si la T4L est normale ou à peine augmentée et la T3L normale ou abaissée, l'interruption de l'amiodarone est souhaitable et une surveillance clinique et biologique est à renforcer (contrôle de TSH, T4L et T3L tous les 2 à 3 mois jusqu'à normalisation de la TSH) ;
- si la T4L et la T3L sont augmentées, l'hyperthyroïdie est patente. L'interruption de l'amiodarone est quasi impérative sauf cas exceptionnels (arythmie ventriculaire maligne). La surveillance rejoint celle d'une hyperthyroïdie patente.

IV.3. La grossesse

Une baisse isolée de TSH n'est pas exceptionnelle chez la femme enceinte à la fin du premier trimestre (7, 15, 37, 40, 61). Cette diminution est habituellement transitoire. Elle est concomitante du pic sécrétoire de l'HCG placentaire. L'HCG a un effet thyrotrope par analogie structurale avec la TSH. À concentration très élevée, elle possède une action thyroestimulante (62).

IV.3.1. Diagnostic de l'hyperthyroïdie au cours de la grossesse

Certains symptômes de la grossesse sont superposables aux signes fonctionnels pouvant évoquer une hyperthyroïdie et conduisent à une prescription du dosage de la TSH (tachycardie, asthénie, amaigrissement, vomissements) complété par un dosage de la T4L si la TSH est anormale.

Une TSH isolément abaissée (TSH basse, T4L normale) en début de grossesse ne justifie aucun autre examen complémentaire. Seul un contrôle quelques semaines plus tard est nécessaire pour vérifier le caractère transitoire de cette anomalie (40).

La maladie de Basedow est la principale cause d'hyperthyroïdie au cours de la grossesse. Certaines autres causes sont spécifiques de la grossesse telles que la môle hydatiforme, l'*hyperemesis gravidarum* avec une thyrotoxicose transitoire à la fin du premier trimestre. L'évolution naturelle d'une hyperthyroïdie basedowienne au cours de la grossesse est caractérisée par une aggravation des symptômes dans la première moitié de la grossesse, avec une amélioration à la seconde moitié et une récurrence fréquente durant le *post-partum* (12, 61, 62).

L'hyperthyroïdie est confirmée par les examens hormonaux : TSH basse et T4L élevée (ou T3L élevée avec T4L normale dans le cas d'une thyrotoxicose à T3).

La détermination des anticorps antirécepteurs de la TSH est utile pour le diagnostic étiologique (maladie de Basedow) et indispensable d'un point de vue du pronostic fœtal (2, 12, 61, 63).

En pratique, en présence d'une conviction clinique de thyrotoxicose, il est recommandé d'effectuer un dosage de la TSH et de la T4L (et de la T3L, si la T4L est normale). Un dosage des anticorps antirécepteurs de la TSH est aussi indispensable pour évaluer le risque de thyrotoxicose fœtal.

IV.3.2. Surveillance maternelle

Au moment du diagnostic de la grossesse, le clinicien peut se trouver face à différentes situations :

- premier diagnostic d'hyperthyroïdie ;
- patiente sous antithyroïdiens de synthèse ;
- antécédent d'hyperthyroïdie traitée radicalement, ou en rémission après traitement par antithyroïdiens de synthèse.

— *Les femmes enceintes sous antithyroïdiens de synthèse*

Elles doivent bénéficier d'une surveillance rapprochée avec consultation et dosage de la T4L (ou T3L s'il s'agit d'une thyrotoxicose à T3) toutes les 2 à 4 semaines (4, 12, 61, 64). Cependant, le dosage de la TSH n'est pas utile durant les deux premiers mois de traitement (car la normalisation des hormones thyroïdiennes s'observe entre la 3^e et la 8^e semaine de traitement) (12, 61). L'euthyroïdie atteinte, la surveillance sera au minimum mensuelle avec contrôle de la TSH, T4L et/ou T3L (61).

— *Les patientes en rémission après traitement par antithyroïdiens de synthèse*

La surveillance se fait sur le dosage de la TSH et de la T4L à un intervalle de 1 mois durant le premier trimestre de la grossesse, période durant laquelle le risque de récurrence est élevé (12, 61).

Dans le *post-partum*, la surveillance clinique et biologique doit rester méticuleuse car l'hyperthyroïdie maternelle peut s'exacerber ou récidiver dans les 2 à 6 mois après l'accouchement (2, 12, 61, 64).

IV.3.3. Surveillance fœtale

L'hyperthyroïdie fœtale résulte du passage trans-placentaire d'anticorps antirécepteurs de la TSH maternelle (65). Le titre maternel de ces anticorps, déterminé à la 28^e semaine de grossesse, permet de prédire la survenue d'une hyperthyroïdie fœtale ou néonatale (2, 12, 61, 63, 64), d'où l'intérêt de les doser. À ce propos, différents auteurs (61) (12) ainsi que l'*European Thyroid Association* (ETA) (63) ont proposé des recommandations concernant le dosage des Ac antirécepteurs de la TSH au cours de la grossesse (*cf. annexe 4*).

Le groupe de travail considère qu'il est souhaitable de déterminer les anticorps antirécepteurs de la TSH au moins à la 28^e semaine chez toutes les femmes ayant ou ayant eu une maladie de Basedow et recommande l'utilisation de trousses de dosages plus sensibles prochainement disponibles (66, 67).

IV.4. Patients avec maladie générale sévère ou aiguë

Au cours de toute maladie générale sévère, l'interprétation des résultats des dosages de la TSH et de la T4 libre est difficile. Les valeurs mesurées ne sont pas en relation directe avec l'état thyroïdien du patient dans la majorité des cas. Les modifications métaboliques induites par la situation pathologique et les thérapeutiques peuvent entraîner, en dehors de toute pathologie thyroïdienne, une baisse des taux de TSH, de la T3 libre, de la réponse au test à la TRH et une augmentation de la T4 libre (16). Des dosages de TSH et/ou T4 libre ne s'imposent que dans les situations où l'examen clinique évoque une symptomatologie de thyrotoxicose. Dans ces cas-là, **en première intention**, les dosages concomitants de la TSH et de la T4 libre pourraient être préférables au seul dosage de la TSH (3, 6, 16).

PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES

Le groupe de travail estime que des études complémentaires sont nécessaires :

- pour connaître l'épidémiologie de l'hyperthyroïdie en France (prévalence, patients à risque) ;
- pour préciser les circonstances où un dépistage de l'hyperthyroïdie est nécessaire chez certains patients à risque ;
- pour préciser la place des examens biologiques hormonaux et autres dans le diagnostic de l'hyperthyroïdie fruste ;
- pour évaluer la valeur diagnostique et estimer les performances (sensibilité, spécificité et valeurs prédictives) du dosage de la TSH de 3^e voire 4^e génération ;
- pour optimiser la stratégie de surveillance de l'hyperthyroïdie, en particulier chez les patients sous amiodarone ;
- pour formaliser le rôle du biologiste dans la séquence TSH, T4L, T3L en cas de TSH abaissée.

ANNEXE 1. RAPPELS EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les éléments de cette annexe sont donnés à titre indicatif. Ils n'ont pas fait l'objet d'une analyse de la littérature.

ÉPIDEMIOLOGIE DE L'HYPERTHYROÏDIE

La recherche documentaire ne nous a pas permis de trouver de données fiables concernant l'épidémiologie de l'hyperthyroïdie en France. Ailleurs, la majorité des études de prévalence concerne essentiellement des patients hospitalisés ou suivis en ambulatoire dans une structure hospitalière.

L'hyperthyroïdie est fréquente, affectant 1 à 2 % de la population avec une large prédominance dans le sexe féminin (*sex ratio* : 1/8) (7).

L'hyperthyroïdie infraclinique (TSH isolément abaissée) atteint moins de 2 % des personnes âgés de plus de 60 ans et le risque d'évolution vers une hyperthyroïdie patente varie entre 6 et 30 % après un suivi de 1 à 4 ans (68). Par ailleurs une étude de cohorte menée par Sawin et coll. (69) montre que la présence d'une TSH isolément abaissée multiplie par trois le risque de tachyarythmie par fibrillation auriculaire.

Une étude de cohorte en Grande-Bretagne a évalué l'incidence des hyperthyroïdies chez 1 877 survivants d'un échantillon de 2 779 adultes, suivis pendant 20 ans (70). Cet échantillon était représentatif de la population générale pour le sexe, l'âge et le statut social. L'incidence de l'hyperthyroïdie était de 0,8/1 000 cas par an (IC à 95 % : 0,5 - 1,4) chez les femmes et négligeable chez les hommes. L'estimation de la probabilité de développer une hyperthyroïdie à un temps donné n'était pas liée à l'âge.

Dans l'étude d'une cohorte professionnelle française (cohorte Gazel, composée de salariés volontaires d'Électricité De France-Gaz De France) (71), l'échantillon étudié était constitué de 20 325 sujets âgés de 35 à 50 ans résidant en France, ayant répondu à un questionnaire postal en 1989. L'étude a porté sur la prévalence annuelle de 44 maladies ou troubles cliniques dont « l'hyperthyroïdie/ goitre », déclarés par les agents.

La fréquence de « l'hyperthyroïdie/goitre » déclarée était de 1,3 % : 0,6 % chez les hommes et 3,4 % chez les femmes. Un « effet région » global a été recherché à l'aide d'un modèle logistique ajusté sur le sexe et l'âge. Deux régions avec un *odds-ratio* (OR) élevé se détachent, la Lorraine (OR = 1,46) et la région Midi-Pyrénées (OR = 2,91). L'effet région persiste dans un modèle plus détaillé, tenant compte de facteurs d'ajustements supplémentaires (tabac, alcool, indice de Quetelet : poids en kilos/(taille en mètre)², catégorie professionnelle, nombre de maladies déclarées). Par ailleurs, une prépondérance féminine a été mise en évidence (OR = 6,65, IC à 95 % : 4,88-9,07).

Une étude a évalué la prévalence de l'hyperthyroïdie dans le département du Bas-Rhin (72). Les sujets inclus ont été randomisés à partir des listes électorales avec stratification sur l'âge, le sexe et le lieu de résidence (urbain ou rural). Trois cent quatre-vingt-onze sujets ont bénéficié d'un dosage de la TSH, T4L et T3L. Le taux de TSH était bas chez 4,1 % de la population de l'étude dont 50 % avec un taux des hormones thyroïdiennes normal.

L'étude du profil thyroïdien a été effectuée, dès l'admission en médecine interne, chez 102 patients âgés de plus de 65 ans et originaires du Limousin (73). Chez ces patients hospitalisés pour des raisons diverses extra-endocrinologiques, le dosage de la TSH et de la T4L révèle 8 % de dysthyroïdies inattendues dont 3 % d'hyperthyroïdies (TSH < 0,1 mU/ml et T4L > 18 pg/ml).

Une enquête transversale auprès des chefs des laboratoires de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) dosant les hormones thyroïdiennes a révélé les nombres de dosages de TSH, T4L, T3L, T4 totale et T3 totale, en juin 1995 (74). Vingt-huit mille quatre cent cinquante-cinq (28 455) dosages ont été effectués durant cette période. Ils se répartissaient en : TSH : 43 %, T4L : 33 %, T4 totale : 2 %, T3L : 20%, T3 totale : 2 %. Leur coût global était de 3,4 millions de francs, soit 0,2 % du budget global d'exploitation.

Selon les données de l'assurance maladie, environ 10 % des prescriptions d'actes de biologie médicale ambulatoire sont constitués par des dosages d'hormones thyroïdiennes (75).

ÉTIOLOGIES

Les principales causes d'hyperthyroïdie sont (7, 8, 76) :

- la maladie de Basedow ;
- le goitre multinodulaire ;
- l'adénome toxique ;
- les hyperthyroïdies iatrogènes dont notamment celles induites par une surcharge iodée, ou un traitement par interféron, etc.

Les hyperthyroïdies associées à une thyroïdite subaiguë douloureuse ou non ou une thyroïdite lymphocytaire (du *post-partum*, maladie de Hashimoto) et les thyrotoxicoses factices par prise d'hormones thyroïdiennes sont plus rares.

D'autres hyperthyroïdies très rares sont dues à une hypersécrétion de TSH d'origine hypophysaire, à un syndrome de résistance hypophysaire aux hormones thyroïdiennes, à des tumeurs (tumeur trophoblastique, tératome de l'ovaire, métastases des cancers thyroïdiens différenciés), ou à une origine génétique.

Durant la grossesse, l'incidence de l'hyperthyroïdie est faible. Elle est estimée entre 1 et 2/1 000 environ (8). Il peut s'agir :

- soit d'une hyperthyroïdie déjà présente et en général traitée ;
- soit d'une récurrence d'une hyperthyroïdie en rémission déclenchée par la grossesse ;
- soit d'une hyperthyroïdie révélée par la grossesse.

RAPPELS CLINIQUES

Certains patients présentent une augmentation du risque de développer une hyperthyroïdie par rapport à la population générale (12, 39, 77) :

- antécédents familiaux ou personnels de maladie thyroïdienne ;
- traitement à l'amiodarone, utilisation de produits iodés, traitement par cytokines ;
- femmes âgées de plus de 60 ans porteuses d'un goitre multinodulaire.

L'expression clinique de l'hyperthyroïdie est variable. Les signes fonctionnels les plus fréquemment retrouvés sont (7, 8, 76) :

- **la tachycardie, les palpitations, les troubles du rythme dont la fibrillation auriculaire,**
- **l'amaigrissement paradoxal (appétit conservé),**
- **l'asthénie physique (signe du tabouret),**
- **la thermophobie, la polydipsie, l'hypersudation,**
- **l'irritabilité, l'émotivité, l'agitation psychomotrice,**
- **les tremblements,**
- **l'accélération du transit intestinal ;**

RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

La thyroïde sécrète deux hormones : la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3). La T3 circulante provient essentiellement d'une conversion dans les tissus extrathyroïdiens de la T4 en T3 sous l'effet d'une désiodase spécifique. La majeure partie de ces hormones est inactive car liée à des protéines de transport (T4 = 99,97 %, T3 = 99,7 %). Seules les fractions libres sont biologiquement actives (T4 libre = 0,03 %, T3 libre = 0,3 %) (39, 78).

La sécrétion hormonale est contrôlée par la thyroïdostimuline (TSH) d'origine hypophysaire. La TSH contrôle la croissance et la fonction thyroïdienne. Elle est étroitement contrôlée par des signaux neuro-humoraux. La thyrolibérine (TRH) hypothalamique stimule la production hypophysaire de TSH. La T4 libre et la T3 libre exercent un rétrocontrôle négatif étroit sur la sécrétion de TSH. Le taux de TSH est inversement corrélé aux variations des taux de T4 libre et de T3 libre, la corrélation étant nettement meilleure avec la T4L qu'avec la T3L.

ANNEXE 2. REFERENCES MEDICALES OPPOSABLES - 1998

Extrait du Journal officiel du 14 novembre 1998

Thème 6 : Bilans biologiques systématiques

Chez un patient asymptomatique, sans antécédents pathologiques ou facteurs de risque particuliers, sans signes d'appel évocateurs et dont l'examen clinique est normal, il n'y a pas lieu notamment en première intention de demander : (...) TSH et/ou hormones thyroïdiennes (...).

Thème 13 : Prescription du dosage des hormones thyroïdiennes* chez l'adulte

- Il n'y a pas lieu de prescrire un dosage des hormones thyroïdiennes dans le cadre de bilans biologiques effectués chez des patients asymptomatiques[†].
- Il n'y a pas lieu, devant un patient pour lequel on recherche une hypothyroïdie suspectée cliniquement, de doser la T3L.
- Il n'y a pas lieu, chez un patient qui reçoit un traitement hormonal substitutif pour une hypothyroïdie, de doser parmi les examens de surveillance, la T3L s'il est traité par L-thyroxine, ou la T4L s'il est traité par la triiodothyronine.
- Il n'y a pas lieu, au cours de la surveillance d'un patient atteint d'une hypothyroïdie, recevant un traitement substitutif, une fois l'équilibre du traitement atteint et en l'absence de pathologie cardio-vasculaire, de répéter les dosages hormonaux plus de deux fois par an.

* Par « hormones thyroïdiennes », il faut entendre TSH et hormones thyroïdiennes.

[†] Par « patients asymptomatiques », il faut entendre les patients ne présentant pas d'éléments d'orientation vers une pathologie thyroïdienne, tirés des antécédents, de l'interrogatoire (notamment la prise de médicaments pouvant interférer avec la fonction thyroïdienne) de l'examen clinique ou des résultats d'examens complémentaires.

ANNEXE 3. HYPERTHYROÏDIE FRUSTE OU INFRACLINIQUE

PRINCIPALES CAUSES DE TSH ISOLEMENT ABASSEE AVEC HYPERTHYROÏDIE FRUSTE

- Goitre nodulaire « autonome multiple ou unique » (adénome toxique) ;
- Maladie de Basedow ;
 - **avant tout traitement,**
 - **après traitement ;**
- Traitement par les hormones thyroïdiennes ;
 - **surdosage involontaire ou subreptice,**
 - **suppression intentionnelle ;**
- Thyroïdites ;
 - **thyroïdite subaiguë ou latente,**
 - **thyroïdite du post-partum,**
 - **iatrogène (interféron) ;**

CAUSES DE TSH ISOLEMENT ABASSEE SANS HYPERTHYROÏDIE

- Grossesse au premier trimestre ;
- Insuffisance hypophysaire ;
- Jeûne prolongé ;
- Maladie générale mettant en jeu le pronostic vital ;
- Troubles psychiatriques aigus ou sévères ;
- Traitements ;
 - **dopaminergiques à fortes doses,**
 - **corticoïdes à fortes doses,**
 - **amiodarone,**
 - **somatostatine,**
 - **sérotoninergiques,**
 - **hormones thyroïdiennes dans un but de freinage de l'axe hypophyso-thyroïdien ;**

ANNEXE 4. RECOMMANDATIONS DU DOSAGE DES ANTICORPS ANTIRECEPTEURS DE LA TSH AU COURS DE LA GROSSESSE

L'*European Thyroid Association* (63), lors de sa réunion du mois de septembre 1997 à Munich, a proposé les recommandations suivantes, concernant le dosage des Ac antirécepteurs de la TSH au cours de la grossesse :

- Chez la femme euthyroïdienne, sans traitement, avec un antécédent de maladie de Basedow traitée par des antithyroïdiens de synthèse, le risque d'hyperthyroïdie fœtale ou néonatale est négligeable. Le dosage des Ac antirécepteurs de la TSH n'est pas nécessaire.
- Chez la femme euthyroïdienne (avec ou sans traitement hormonal substitutif), avec un antécédent de maladie de Basedow traitée par l'iode radioactif ou par thyroïdectomie : le risque d'hyperthyroïdie fœtale ou néonatale dépend du titre maternel de ces anticorps. Le dosage des Ac antirécepteurs de la TSH doit être fait très tôt au cours de la grossesse.
 - **si le taux est bas ou nul : le risque d'hyperthyroïdie néonatale est quasi inexistant, aucune autre évaluation n'est recommandée,**
 - **si le taux est élevé : la surveillance du fœtus doit être méticuleuse à la recherche de signes de thyrotoxicose. Les Ac antirécepteurs de la TSH doivent être mesurés une seconde fois au dernier trimestre de la grossesse ;**
- Chez la femme ayant une maladie de Basedow traitée par des antithyroïdiens de synthèse (traitement débuté avant ou pendant la grossesse), les Ac antirécepteurs de la TSH doivent être mesurés au dernier trimestre de la grossesse ;
 - **si le taux est bas ou nul : le risque d'hyperthyroïdie néonatale est quasi inexistant, aucune autre évaluation n'est recommandée,**
 - **si le taux est élevé : la recherche d'une hyperthyroïdie néonatale est obligatoire, basée sur les signes cliniques et les tests biologiques de la fonction thyroïdienne (dans le sang du cordon et 4 à 7 jours après la naissance) ;**

REFERENCES

1. Vanderpump MPJ, Ahlquist JAO, Franklyn JA, Clayton RN. Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. A working group of the Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology. *BMJ* 1996; 313: 539-44.
2. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology. AACE clinical practice guidelines for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. AACE ; 1996.
3. Stockigt JR. Guidelines for diagnosis and monitoring of thyroid disease : nonthyroidal illness. *Clin Chem* 1996; 42:(1) 188-92.
4. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995; 273:(10) 808-12.
5. Surks MI, Chopra IJ, Mariash CN, Nicoloff JT, Solomon DH. American Thyroid Association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders. *JAMA* 1990; 263:(11) 1529-32.
6. de los Santos ET, Starich GH, Mazzaferri EL. Sensitivity, specificity, and cost-effectiveness of the sensitive thyrotropin assay in the diagnosis of thyroid disease in ambulatory patients. *Arch Intern Med* 1989; 149: 526-32.
7. Wemeau JL. Hyperthyroïdie : étiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution, traitement. *Rev Prat* 1998; 48: 1377-84.
8. Léger A. Hyperthyroïdie. Pathologie thyroïdienne : diagnostic et traitement. Paris: Flammarion; 1998. p.85-119.
9. AACE clinical practice guidelines for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Abstract Clin Care Guidelines* 1995; 7: 1-4.
10. Masters PA, Simons RJ. Clinical use of sensitive assays for thyroid-stimulating hormone. *J Gen Intern Med* 1996; 11: 115-27.
11. Larsen PR, Alexander NM, Chopra IJ, Hay ID, Hershman JM, Kaplan MM. Revised nomenclature for tests of thyroid hormones and thyroid related proteins in serum [letter]. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1089-94.
12. Baldet L. Dosage des hormones thyroïdiennes : thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3). In: Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wemeau JL, éditeurs. *La thyroïde. De la physiopathologie cellulaire aux dysfonctions; des concepts à la pratique clinique*. Paris: Expansion Scientifique Française; 1992. p.211-6.
13. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D, et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:(2) 453-60.
14. Saller B, Broda N, Heydarian R, Gorges R, Mann K. Utility of third generation thyrotropin assays in thyroid function testing. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998; 106:(suppl 4) S29-33.
15. Schlienger JL, Sapin R. Difficultés d'interprétation du bilan thyroïdien. Conditions physiopathologiques particulières. *Immunoanal Biol Spec* 1999; 14: 47-51.
16. Dolan JG. Hyperthyroidism and hypothyroidism. In: Panzer RJ, Black EG, Griner PF, editors. *Diagnostic strategies for common medical problems*. Philadelphia (PA): American College of Physicians; 1991. p.377-84.
17. de Nayer P. Les tests de la fonction thyroïdienne : mise à jour. *Louvain Méd* 1993; 112: 119-25.
18. Surks MI, Ocampo E. Subclinical thyroid disease. *Am J Med* 1996; 100: 217-23.
19. Guder WG ; Narayanan S ; Wisser H ; Zawta B. *List of analytes preanalytical variables*. Heidelberg: Abcdruk; 1997.
20. Jacobs DS ; De Mott WR, Finley PR. *Laboratory test handbook*. Hudson (CL): Lexi-Comp; 1994.
21. Tietz NW, Pruden EL, McPherson RA, Furhman SA. *Clinical guide to laboratory tests*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1997.
22. Nuutila P, Irjala K, Viikari J, Prinssi VP, Kaihola HL. Comparative evaluation of serum thyroxine, free thyroxine and thyrotropin determinations in screening of thyroid function. *Ann Clin Res* 1988; 20: 158-63.
23. Greenhalgh T. How to read a paper. Papers that report diagnostic or screening tests. *BMJ* 1997; 315:(7107) 540-3.

24. Spencer CA, Eigen A, Shen D, Duda M, Qualls S, Weiss S. Specificity of sensitive assays of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients. *Clin Chem* 1987; 33: 1391-6.
25. Becker DV, Bigos ST, Gaitan E, Morris JC, Rallison ML, Spencer CA. Optimal use of blood tests for assessment of thyroid function. *JAMA* 1993; 269:(21) 2736-7
26. Bartalena L, Vitti P, Pinchera A. Diagnosis of thyroid dysfunction: present and future. *Nucl Med Biol* 1994; 21:(3) 531-44.
27. Bauer DC, Brown AN. Sensitive thyrotropin and free thyroxine testing in outpatients. Are both necessary? *Arch Intern Med* 1996; 156:(20) 2333-7.
28. LoPresti JS. Laboratory tests for thyroid disorders. *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29:(4) 557-75.
29. Klee GG, Hay ID. Biochemical testing of thyroid function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26:(4) 763-75.
30. Nordyke RA, Reppun TS, Madanay LD, Woods JC, Goldstein AP, Miyamoto LA. Alternative sequences of thyrotropin and free thyroxine assays for routine thyroid function testing. Quality and cost. *Arch Intern Med* 1998; 158: 266-72.
31. Kasagi K, Kousaka T, Misaki T, Iwata M, Alam MS, Konoshi J. Comparison of serum thyrotrophin concentrations determined by a third generation assay in patients with various types of overt and subclinical thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 185-9.
32. Attia J, Margetts P, Guyatt G. Diagnosis of thyroid disease in hospitalized patients: a systematic review. *Arch Intern Med* 1999; 159:(7) 658-665.
33. Bartalena L, Bogazzi F, Brogioni S, Burelli A, Scarcello G, Martino E. Measurement of serum free thyroid hormone concentrations: an essential tool for the diagnosis of thyroid dysfunction. *Horm Res* 1996; 45: 142-7.
34. Figge J, Leinung M, Goodman AD, Izquierdo R, Mydosh T, Gates S, et al. The clinical evaluation of patients with subclinical hyperthyroidism and free triiodothyronine (free T₃) toxicosis. *Am J Med* 1994; 96: 229-34.
35. Klee GG. Clinical usage recommendations and analytic performance goals for total and free triiodothyronine measurements. *Clin Chem* 1996; 42:(1) 155-9.
36. Goldman MH. Elevated free triiodothyronine: an uncommon form of hyperthyroidism. *New Jersey Med* 1995; 92:(8) 516-7.
37. Léger A. Exploration in vitro. Pathologie thyroïdienne : diagnostic et traitement. Paris: Flammarion; 1998. p.17-37.
38. Duron F. Nodule toxique. In: Leclerc A, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wemeau JL, éditeurs. *La thyroïde de la physiologie cellulaire aux dysfonctions des concepts à la pratique clinique*. Paris: Expansion Scientifique Française; 1992.
39. Hart IR. Management decisions in subclinical thyroid disease. *Hosp Pract* 1995; January 15: 43-50.
40. Schlienger JL, Sapin R, Goichot B. Signification d'une valeur isolément abaissée de TSH. *Immunoanal Biol Spec* 1996; 11: 319-24.
41. De Rosa G, Testa A, Giacomini D, Carrozza C, Maussier ML, Valenza V, et al. Comparison between TRH-stimulated TSH and basal TSH measurement by a commercial immunoradiometric assay in the management of thyroid disease. *Q J Nucl Med* 1996; 40:(2) 182-7.
42. Spencer CA, Schwarzbein D, Guttler RB, LoPresti JS, Nicoloff JT. Thyrotropin (TSH) releasing hormone stimulation test responses employing third and fourth generation (TSH) assays. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:(2) 494-8.
43. Beck-Peccoz P, Persani L, Asteria C, Cortelazzi D, Borgato S, Mannavola D, et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors in hyper- and hypothyroidism. *Acta Med Austriaca* 1996; 23:(4) 41-6.
44. McDermott MT, Ridgway EC. Thyroid hormone resistance syndromes. *Am J Med* 1993; 94:(4) 424-32.
45. Bornet H. Le dosage de la thyroglobuline. In: Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wémeau JL, éditeurs. *La thyroïde. De la physiologie cellulaire aux dysfonctions ; des concepts à la pratique clinique*. Paris: Expansion Scientifique; 1992. p.221-7.

46. Michelangeli V, Poon C, Taft J, Newnham H, Topliss D, Colman P. The prognostic value of thyrotropin receptor antibody measurement in the early stages of treatment of Graves' disease with antithyroid drugs. *Thyroid* 1998; 8:(2) 119-24.
47. Törring O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, et al. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine. A prospective randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:(8) 2986-93.
48. Wémeau JL. Existe-t-il des marqueurs pronostiques de guérison après antithyroïdiens ? *Ann Endocrinol* 1994; 55: 15-23.
49. Galtier-Dereure F, Jaffiol C, Khalifah N, Manderscheid JC, Baldet L, Martinel-Raye R, et al. Facteurs prédictifs et prévention des rechutes après traitement médical de la maladie de Basedow. *Rev Fr Endocrinol Clin Nutr Metab* 1995; 36: 135-44.
50. Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 1997; 7:(3) 369-75.
51. Madec AM, Laurent MC, Lorcy Y, Le Guerrier AM, Rostagnat-Stefanutti A, Orgiazzi J, et al. Thyroid stimulating antibodies: an aid to the strategy of treatment of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984; 21: 247-55.
52. Wilson R, McKillop JH, Henderson N, Learson DW, Thomson JA. The ability of the serum thyrotrophin receptor antibody (TRAb) index and HLA status to predict long-term remission of thyrotoxicosis following medical therapy for Grave's disease. *Clin Endocrinol* 1986; 25: 151-6.
53. Genet PH, Pulik M, Lionnet F, Brémont C. Agranulocytose aux antithyroïdiens de synthèse : efficacité des facteurs de croissance hématopoïétique. *An Endocrinol* 1994; 55: 39-42.
54. Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Adverse effects of thyroid hormone preparations and antithyroid drugs. *Drug Saf* 1996; 15:(1) 53-63.
55. Gurlek A, Cobunkara V, Bayraktar M. Liver tests in hyperthyroidism: effect of antithyroid therapy. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24:(3) 180-3.
56. Barrou Z, Lidy C. Amiodarone et dysthyroïdies : diagnostic et traitement chez le sujet âgé. *Rev Gériatrie* 1998; 23: 159-64.
57. Newman CM, Price A, Davies DW, Gray TA, Weetman AP. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart* 1998; 79:(2) 121-7.
58. Schlienger JL, Grunenberger F, Pradignac A, Goichot B, Sapin R. Amiodarone et fonction thyroïdienne. *J Méd Strasbourg* 1995; 26: 232-5.
59. Burger A, Dinichert D, Nicod P, Jenny M, Lemarchand-Béraud T, Valloton MB. Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxin and thyrotropin. A drug influencing peripheral metabolism of thyroid hormones. *J Clin Investigation* 1976; 58: 255-9.
60. Donckier J. Amiodarone et dysthyroïdie. *Louvain Méd* 1998; 117: 63-8.
61. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40:(1) 45-64.
62. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine Rev* 1997; 18:(3) 404-33.
63. Laurberg P, Nygaard B, Glinoe D, Grussendorf M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 584-6.
64. Gittoes NJL, Franklyn JA. Hyperthyroidism. Current treatment guidelines. *Drugs* 1998; 55:(4) 543-53.
65. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331:(16) 1072-8.
66. Costagliola S, Morgenthaler NG, Hoermann R, Badenhop K, Struck J, Freitag D, et al. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:(1) 90-7.
67. Freitag D, Morgenthaler NG, Hoermann R, Badenhop K, Hollidt JM, Poertl S, et al. Second generation assay for TSH receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves' disease. *J Endocrinol Invest* 1999; 22:(suppl 6) 87.

68. Samuels MH. Subclinical thyroid disease in the elderly. *Thyroid* 1998; 8:(9) 803-13.
69. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331:(19) 1249-52.
70. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55-68.
71. Dang Tran TP, Leclerc A, Chastang JF, Goldberg M. Prévalence des problèmes de santé dans la cohorte GAZEL (EDF/GDF) : répartition et disparités régionales. *Rev Épidémiol Santé Publ* 1994; 42: 285-300.
72. Goichot B, Schlienger JL, Grunenberger F, Pradignac A, Sapin R. Thyroid hormone status and nutrient intake in the free-living elderly. Interest of reverse triiodothyronine assessment. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 244-52.
73. Teissier MP, Archambeaud-Mouveroux F, Gaillard S, Laubie B. Évaluation des dysthyroïdies infra-cliniques chez des patients âgés hospitalisés en Limousin. *Annales d'endocrinologie* 1999; 60: 23-32.
74. Vidal-Trécan G, Toubert ME, Paycha F. Les dosages hormonaux thyroïdiens à l'Assistance-Publique-Hôpitaux de Paris : prescriptions, coût et opinions des médecins qualifiés en endocrinologie. *Annales d'endocrinologie* 1999; 60: 48-55.
75. Cervetti F, Despras JL. Prescription des dosages hormonaux en cas de dysfonctionnement thyroïdien. *Rev Méd Assurance Maladie* 1994; (3) 88-93.
76. Orgiazzi J, Mornex R. Signes et symptômes de la thyrotoxicose. In: Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wémeau JL, éditeurs. *La thyroïde de la physiopathologie cellulaire aux dysfonctions des concepts ; à la pratique clinique*. Paris: Expansion Scientifique Française; 1992. p.346-50.
77. Brody MB, Reichard RA. Thyroid screening. How to interpret and apply the results. *Postgraduate Med* 1995; 98: 56-66.
78. Chopra IJ. Simultaneous measurement of free thyroxine and free 3,5,3' Triiodothyronine in undiluted serum by direct equilibrium dialysis/radioimmunoassay: evidence that free triiodothyronine and free thyroxine are normal in many patients with the low triiodothyronine syndrome. *Thyroid* 1998; 8:(3) 249.