

THYROGLOBULINE

La thyroglobuline (Tg) est une glycoprotéine iodée homodimérique de très grande taille (poids moléculaire de 660 kDa) synthétisée exclusivement par la glande thyroïde. Chaque monomère est constitué de 2749 acides aminés (6). Le gène de la thyroglobuline est situé sur le chromosome 8 et un seul exemplaire de ce gène est présent par génome haploïde. Toute anomalie de la structure ou de l'expression du gène de la Tg pourra induire une diminution de la synthèse des hormones thyroïdiennes et des troubles d'hypothyroïdie. Chez l'homme, au moins une trentaine de mutations rendent la Tg inactive (7).

La Tg s'accumule dans la lumière folliculaire pour former 90 % des protéines du colloïde. Elle contient de l'iode sur les résidus tyrosyls et joue un rôle essentiel dans l'homéostasie hormonale thyroïdienne en permettant l'utilisation de l'iode avec un haut rendement pour la synthèse des molécules hormonales T3 et T4. La thyroïde humaine contient assez d'hormones pour assurer un état euthyroïdien pendant deux mois.

Chez les individus sains, la concentration sérique de la Tg varie généralement entre 3 et 40 µg/L (8). Elle augmente avec la masse fonctionnelle, l'inflammation et le degré de stimulation du récepteur de la TSH de la glande thyroïde. La palpation du cou n'entraîne pas d'augmentation de la Tg contrairement à la ponction à l'aiguille fine (9). Une Tg sérique élevée est donc une constatation non spécifique. La plupart des sujets avec une Tg sérique élevée ont des maladies thyroïdiennes bénignes. En pratique clinique, le dosage de la Tg est validé pour la surveillance des adénocarcinomes papillaires et vésiculaires de la thyroïde qui conservent le pouvoir de sécréter de la Tg. Ces cancers différenciés et radiosensibles représentent 90 % des cancers thyroïdiens. Les taux sériques de Tg sont utiles pour déterminer, avant l'ablation de la thyroïde, la capacité de sécrétion par la tumeur et, par la suite, pour la détection d'une récurrence. Un taux indétectable a une excellente valeur prédictive en faveur de l'absence de maladie résiduelle (10). Une concentration abaissée de Tg sérique peut aussi être un paramètre utile pour reconnaître le diagnostic de thyrotoxicose factice ou l'athyréose comme étiologie d'une hypothyroïdie congénitale (8,11). Des études proposent aussi l'utilisation de la mesure de la Tg sérique pour refléter le statut iodé dans une population donnée (8).

L'interprétation d'une valeur de Tg nécessite de connaître l'état de stimulation de la thyroïde. Une Tg sérique mesurée pendant la stimulation de la TSH est plus sensible pour détecter un cancer thyroïdien différencié résiduel ou métastatique qu'une mesure basale de la Tg faite pendant le traitement par L-T4 (8). Le degré d'augmentation de la Tg sérique en réponse à la TSH fournit une indication de la sensibilité de la tumeur à la TSH. Les tumeurs bien différenciées montrent une augmentation de la Tg sérique de 10 fois le taux de base en réponse à une TSH élevée. Les tumeurs faiblement différenciées qui ne concentrent pas l'iode peuvent afficher une réponse faible à la stimulation par la TSH (8).

Les techniques de dosage immunologique de la Tg présentent de nombreuses discordances (12). Celles-ci sont dues principalement à l'hétérogénéité de la Tg circulante et à la présence d'anticorps anti-Tg. Dans les cancers différenciés, la Tg est relativement homogène, alors que dans la maladie de Graves-Basedow et dans la thyroïdite subaiguë, elle est hétérogène. La Tg est une protéine fortement antigénique, pas moins d'une quarantaine de déterminants antigéniques ont été mis en évidence (13). L'interférence due aux anticorps anti-Tg demeure, même aujourd'hui, le problème majeur avec la plupart des méthodes immunométriques. En présence d'anticorps anti-Tg, les niveaux de Tg sérique sont sous-estimés. En pareil cas, les résultats de Tg sérique ne doivent pas être utilisés pour certifier l'absence de tumeur (8). Il est donc recommandé de doser systématiquement les anticorps anti-Tg, à l'aide d'une méthode suffisamment sensible, parallèlement au dosage de la Tg. Afin de déceler précocement la présence de résidus de cancer thyroïdien, la limite de détection fonctionnelle, définie comme étant la plus faible concentration pouvant être mesurée de façon répétitive avec un coefficient de variation inter-essais de 20 %, doit être inférieure à 1µg/L.

DIMINUTION OU ABSENCE D'AUGMENTATION (1-5)

- Hémodilution
- Présence dans le sérum d'anticorps hétérophiles ou d'anticorps anti-anticorps de souris (Interférence analytique variable selon les méthodes de dosage)
- Présence dans le sérum d'anticorps anti-Tg (méthodes immunométriques)
- Thyroïdectomie
- Thyrotoxicose factice
- Athyréose

AUGMENTATION (1-5)

- Hémococoncentration
- Présence dans le sérum d'anticorps hétérophiles ou d'anticorps anti-anticorps de souris (Interférence analytique variable selon les méthodes de dosage)
- Ponction à l'aiguille fine
- Hématocèle
- 20 à 50 % des cas de maladie de Graves-Basedow.
- Goitre nodulaire toxique
- Goitre simple
- Thyroïdite aiguë ou subaiguë
- Récurrence d'adénocarcinomes papillaires et vésiculaires de la thyroïde suite à une chirurgie

Yves Legault, biochimiste clinique

CSSS du Sud de Lanaudière, 911 Montée des Pionniers, Terrebonne, Qc, J6V 2H2, yves.legault@ssss.gouv.qc.ca

ANTICORPS ANTI-THYROGLOBULINE (Anti-Tg)

Les anticorps anti-thyroglobuline, TgAb selon l'abréviation recommandée internationalement ou anti-Tg selon l'usage courant, sont des autoanticorps hétérogènes dirigés contre la thyroglobuline, glycoprotéine contenue dans les cellules folliculaires de la thyroïde et précurseur des hormones thyroïdiennes. Les anti-Tg constituent une des trois classes d'autoanticorps dirigés contre le tissu thyroïdien avec les anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) et les anticorps anti-récepteurs de la TSH. La thyroglobuline étant polymérisée et dégradée durant la synthèse des hormones thyroïdiennes, sa structure immunologique est extrêmement complexe (8). Cette complexité explique les difficultés de standardisation du dosage des anti-Tg (14). L'hétérogénéité des anticorps anti-Tg eux-mêmes entraîne également des différences entre les méthodes et principes de mesure. Des taux élevés de thyroglobuline circulante peuvent aussi interférer avec le dosage des anti-Tg.

Contrairement aux anti-TPO qui sont impliqués dans la pathogenèse de la maladie thyroïdienne, les anti-Tg apparaissent n'être que de simples indicateurs de la maladie. Les anticorps anti-Tg sont présents en association avec les anticorps anti-TPO dans la majorité des cas de thyroïdite d'Hashimoto, de myxœdème primaire et de maladie de Graves-Basedow. Ils seraient les seuls autoanticorps présents dans seulement 1 % des cas d'hypothyroïdie. Selon les recommandations de la National Academy of Clinical Biochemistry (NACB), le dosage des anti-Tg, en absence de cancer de la thyroïde, présente un intérêt clinique uniquement dans les régions pauvres en iode pour détecter une maladie thyroïdienne auto-immune chez les patients avec goitre nodulaire ou pour suivre une thérapie à base d'iode dans les cas de goitres endémiques parce que les molécules de thyroglobuline iodées sans plus immunogéniques (8).

La présence d'anticorps anti-Tg dans le sérum est cependant susceptible d'interférer avec le dosage de la thyroglobuline, faussant la concentration mesurée à la hausse ou à la baisse selon la méthode utilisée. Dans le cadre de la surveillance clinique, après thyroïdectomie, des patients avec cancer thyroïdien différencié, il est important de mesurer régulièrement la thyroglobuline sérique comme marqueur de récurrence tumorale. La NACB recommande dans ses lignes directrices que les anti-Tg soient mesurés dans chaque échantillon sérique envoyé au laboratoire pour dosage de la thyroglobuline. Des mesures sériées des anti-Tg devraient être faites sur tous les patients positifs en anti-Tg ayant un cancer thyroïdien différencié en utilisant la même trousse de dosage parce que l'évolution du taux des anti-Tg a une signification pronostique pour le suivi d'une réponse à un traitement. En effet, les patients positifs en anti-Tg qui sont guéris deviennent, la plupart du temps, négatifs en anti-Tg en 1 à 4 ans. Par contre, les patients qui ont une affection persistante après traitement gardent des concentrations détectables. Une augmentation des anti-Tg est souvent la première indication de récurrence chez de tels patients (8).

Dans une population générale sans évidence de maladie thyroïdienne la prévalence de niveaux détectables d'anti-Tg étaient de l'ordre de 10 % (15). Cette prévalence était deux fois plus élevée dans une population de patients avec cancers thyroïdiens différenciés (16). Les personnes âgées, et plus fréquemment les femmes que les hommes, sont susceptibles de présenter de faibles augmentations asymptomatiques des anti-Tg. La signification clinique de ces faibles augmentations reste à être établie.

On observe aussi souvent l'augmentation de ces autoanticorps dans le cadre de maladies auto-immunes disséminées ayant pour cibles plusieurs organes (arthrite rhumatoïde, lupus, anémie pernicieuse, diabète de type I).

DIMINUTION OU ABSENCE D'AUGMENTATION (1-5)

- Hémodilution
- Anticorps réagissant contre un épitope différent de celui utilisé dans le dosage
- Conservation inadéquate du spécimen
- Athyréose
- Thyroïdectomie

AUGMENTATION (1-5)

- Jusqu'à 20 % des individus sans maladie thyroïdienne apparente (variable selon les méthodes de dosage)
- Hémococoncentration
- Présence dans le spécimen d'anticorps humains anti-souris (interférence analytique variable selon les méthodes)
- Présence dans le spécimen d'anticorps hétérophiles (interférence analytique variable selon les méthodes)
- Patients psychiatriques dépressifs
- Diabète mellitus de type I
- Syndrome de Sjögren
- Arthrite rhumatoïde
- Myasthénie gravis
- Lupus érythémateux disséminé
- Anémie pernicieuse
- Insuffisance thyroïdienne
- Thyroïdite granulomateuse
- Thyroïdite subaiguë
- Carcinome de la thyroïde
- Goitre nodulaire non toxique
- Maladie de Graves-Basedow
- Thyroïdite de Hashimoto
- Myxœdème idiopathique
- Récidive d'un carcinome thyroïdien

France Desjarlais, biochimiste clinique

Hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415 boul. de L'Assomption, Montréal, Qc, H1T 2M4, fdesjarlais.hmr@ssss.gouv.qc.ca

ANTICORPS ANTI-THYROPEROXYDASE (ANTI-TPO)

Les anticorps anti-thyroperoxydase, TPOAb selon l'abréviation recommandée internationalement ou anti-TPO selon l'usage courant, ont d'abord été décrits comme les anticorps anti-mitosomiaux (AMA) en raison de leur réaction avec des préparations brutes de membranes de cellules thyroïdiennes (8). Il a par la suite été démontré que l'antigène ciblé par ces anticorps était la thyroperoxydase (TPO), une hémoglycoprotéine membranaire impliquée dans la synthèse des hormones thyroïdiennes et présente au pôle apical de la cellule folliculaire. La TPO comporte trois domaines : un grand extra-cellulaire, un trans-membranaire et un intra-cellulaire court. Les molécules de TPO peuvent différer au niveau de leur structure tridimensionnelle, de leur degré de glycosylation et de leur liaison à l'hème. Les anticorps anti-TPO constituent une des trois classes d'autoanticorps dirigés contre le tissu thyroïdien avec les anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg) et les anticorps anti-récepteurs de la TSH. Ces autoanticorps ne sont pas des entités moléculaires uniques mais, plutôt, des mélanges d'immunoglobulines qui vont varier d'un individu à l'autre et qui ont en commun leur capacité d'interagir avec des sites ou épitopes conformationnels, ce terme faisant référence à l'exigence d'une structure tridimensionnelle spécifique pour chacun des épitopes reconnus par les autoanticorps. Cette spécificité d'interaction complique la standardisation des dosages (14). Les différences dans les dosages proviennent du principe de mesure, du système de détection utilisé, de la contamination du réactif antigénique avec d'autres autoantigènes ou de l'utilisation de standards secondaires différents.

Contrairement aux autoanticorps dirigés contre la thyroglobuline (anti-Tg), les anti-TPO sont directement impliqués dans la pathogenèse de la maladie thyroïdienne auto-immune. L'apparition d'anticorps anti-TPO dans le sérum est souvent le premier signe révélateur d'une maladie thyroïdienne auto-immune, suivie quelques années plus tard de l'augmentation de la TSH puis de la diminution de la T4 libre caractéristique d'une hypothyroïdie clinique. Si les anti-TPO sont mesurés par un dosage immunologique sensible, ils sont décelables dans le sérum de près de 95 % des patients atteints de thyroïdite auto-immune (17). Le dosage des anti-TPO s'est aussi révélé utile dans l'investigation des problèmes de stérilité puisque des taux élevés d'anti-TPO ont été associés à un risque élevé de fausses couches et à des difficultés à concevoir par fécondation in vitro (18). Selon les lignes directrices de la National Academy of Clinical Biochemistry, les recommandations sur l'utilisation du dosage des anti-TPO sont : pour le diagnostic de la maladie thyroïdienne auto-immune ; comme facteur de risque pour la thyroïdite auto-immune ; comme facteur de risque d'hypothyroïdie pendant une thérapie à base d'interféron alpha, d'interleukine-2 ou de lithium ; comme facteur de risque pour un dysfonctionnement thyroïdien pendant une thérapie à l'amiodarone ; comme facteur de risque d'hypothyroïdie chez les patients atteints de trisomie 21 (8). Depuis que des études ont suggéré que le quotient intellectuel des enfants nés de mères présentant des taux élevés de TSH et/ou des anti-TPO détectables pouvait être affecté, le dosage des anti-TPO est recommandé durant le premier trimestre de la grossesse. De plus la présence de ces autoanticorps en début de grossesse a été associée à un risque élevé d'hypothyroïdie asymptomatique post-partum (8).

L'incidence d'anticorps anti-TPO détectables dans une population sans évidence de maladie thyroïdienne varie selon la méthode de dosage. Elle était de 12 % dans l'étude américaine NHANES III portant sur 17 000 sujets (15). Les personnes âgées, et plus fréquemment les femmes que les hommes, sont susceptibles de présenter de faibles augmentations asymptomatiques des anti-TPO. La signification clinique de ces faibles augmentations reste à être établie.

On peut également mesurer une augmentation des anticorps anti-TPO dans le cadre de maladies auto-immunes disséminées ayant pour cibles plusieurs organes, notamment la polyarthrite rhumatoïde, le diabète de type I et le lupus érythémateux.

DIMINUTION OU ABSENCE D'AUGMENTATION (1-5)

- Hémodilution
- Anticorps réagissant contre un épitope différent de celui utilisé dans le dosage
- Conservation inadéquate du spécimen
- Athyréose
- Thyroïdectomie

AUGMENTATION (1-5)

- Hémococoncentration
- Jusqu'à 20 % des individus sans maladie thyroïdienne apparente (variable selon les méthodes de dosage)
- Contamination croisée du spécimen au laboratoire (fausse augmentation)
- Présence dans le spécimen d'anticorps humains anti-souris (interférence analytique variable selon les méthodes)
- Présence dans le spécimen d'anticorps hétérophiles (interférence analytique variable selon les méthodes)
- Syndrome de Sjögren
- Lupus érythémateux disséminé
- Polyarthrite rhumatoïde
- Anémie pernicieuse
- Maladie d'Addison
- Diabète mellitus de type I
- Maladies du tissu conjonctif
- Maladie cœliaque
- Syndromes de maladies thyroïdiennes du post-partum
- Thyroïdite granulomateuse
- 20 % des patients avec carcinome de la thyroïde
- 27 % des patients avec goitre nodulaire non toxique
- 67-86 % des patients avec myxœdème idiopathique
- 71-100 % des patients avec maladie de Graves-Basedow
- 65-100 % des patients avec thyroïdite d'Hashimoto

France Desjarlais, biochimiste clinique

Hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415 boul. de L'Assomption, Montréal, Qc, H1T 2M4, fdesjarlais.hmr@ssss.gouv.qc.ca

RÉFÉRENCES

1. Alan H. B. Wu. Teitz Clinical Guide to Laboratory Tests. Fourth Edition. Saunders Elsevier, St-Louis, Missouri; 2006.
2. Young DS. Effects of preanalytical variables on clinical laboratory tests. AACC Press; 1993.
3. Young DS. Effects of drugs on clinical laboratory tests. AACC Press; 1990, p. 3-19-3-25; 1991.
4. Friedman RB, Young DS. Effects of disease on clinical laboratory tests. AACC Press; 1989.
5. Siest G, Henny J, Schiele F, éditeurs. Interprétation des examens de laboratoire. Valeurs de référence et variations biologiques. S. Karger AG, Basel, 1981.
6. Links van de Graaf SA, Ris-Stalpers C, Pauws E, Mendive FM, Targovnik HM, de Vijlder JJ. Up to date with human thyroglobulin. J Endocrinol 2001;170:307-21.
7. Rivolta CM, Targovnik HM. Molecular advances in thyroglobulin disorders. Clin Chim Acta 2006;374:8-24.
8. Laurence MD, Carole AS. Laboratory Medicine Practice Guidelines, Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease, The National Academy of Clinical Biochemistry, Published Guidelines 2002;13:1-125. http://www.aacc.org/NR/rdonlyres/0C16F835-2AF4-4A69-BF93-2824C38A702B/0/thyroid_guidelines_francais.pdf
9. Charrié A. Le point actuel sur la thyroglobuline. Médecine nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique 2003;27:177-82.
10. Schlumberger M. Cancer papillaire et folliculaire de la thyroïde. Encyclopédie Orphanet. Juin 2007, www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/CancerPapillaireFolliculaireThyroïde-FRfrPro905v01.pdf (accédé le 2008-02-17).
11. Muir A, Daneman D. Thyroid scanning, ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism. Am J Dis Child 1988;142:214-6.
12. Spencer C, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays. Clin Chem 1996;42:164-73.
13. Leclerc J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL et Wémeau JL. La thyroïde : des concepts à la pratique clinique. 2^{ième} édition, Éditions scientifiques et médicales Elsevier; 2001.
14. Sinclair D. Analytical aspects of thyroid antibodies estimation. Autoimmunity 2008;41:56-54.
15. Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH, Flanders WD, Gunter EW, Spencer CA et al. Serum thyrotropin, thyroxine and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): NHANES III. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:489-99.
16. Spencer Ca, Wang C, Fatemi S, Guttler RB, Takeuchi M, Kazarosyan M. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:1121-7.
17. Feldt-rasmussen. Anti-thyroid peroxidase antibodies in thyroid disorders and non thyroid autoimmune diseases. Autoimmunity 1991;9:245-51.
18. Bussen S, Steck T, Diet; J. Increased prevalence of thyroid antibodies in euthyroid women with a history of recurrent in-vitro fertilization failure. Hum Reprod 2000;15:545-8.