



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master  
Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie  
Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Biochimie appliquée*

Intitulé

## Limites de référence de la TSH chez le sujet âgé : Implications pour le diagnostic des Dysthyroïdies subcliniques

Présenté par

Nardjes Fertoul

Sara Chaouai

Soutenu le

28/09/2020

**Jury d'évaluation**

**Présidente du jury : Pr Sabah Hanachi**, Professeur en Biochimie-Faculté de médecine, Université3 Salah Boubnider de Constantine.

**Examinatrice : Dr Hayet Boukhalfa**, Maître de conférences «B», Université1 des Frères Mentouri Constantine.

**Encadreur : Pr Khalida Boudaoud**, Professeur en Endocrinologie-Faculté de médecine, Université3 Salah Boubnider de Constantine.

*Année universitaire*  
*2019 - 2020*

*Nous tenons tout d'abord à remercier **ALLAH** le tout puissant, qui nous a donné  
La force et la patience d'accomplir ce modeste travail.*

## **Remerciements**

*Nous tenons particulièrement à remercier notre encadreur Mme **Boudaoud Khalida**, professeur en Endocrinologie-Diabétologie, service d'endocrinologie du CHU-Constantine, de nous avoir fait l'honneur d'encadrer ce travail, de nous avoir guidées, encouragées, soutenus tout au long du travail.*

*Nos vifs remerciements vont aussi aux **membres du jury** : PR **HANACHI Sabah**, professeur en Biochimie, Laboratoire de Biochimie-CHUC, d'avoir accepté de nous faire l'honneur de présider le jury de ce mémoire.*

*DR: **BOUKHALFA HAYET**, maître de conférences « B » au niveau du département de la biochimie, « Université des Frères Mentouri Constantine 1 », Pour l'intérêt qu'elle a porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.*

*Notre gratitude va également à :*

*Mme **Gharzouli Razika**, maître de conférences « A » au niveau du département de la biologie animale « Université des Frères Mentouri Constantine 1 », pour son énorme aide, conseils, suggestions enrichissantes pour réaliser ce travail. Qu'elle trouve ici nos profonds remerciements.*

*M<sup>elle</sup> **Amani Sahli**, « diplômée en biochimie de nutrition -promo 2018 » pour le partage de ses expériences, pour ses encouragements et sa gentillesse. Qu'elle soit assurée de nos profonds remerciements.*

*Notre reconnaissance va enfin à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce mémoire.*

## **Dédicaces**

*Je dédie cet événement marquant de ma vie :*

*À ma tendre Mère **Nadia**, quoi que je dise ou que je fasse, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection ; ta patience ; ta bienveillance ; tes encouragements ont toujours été ma source de force dans la vie.*

*À mon très cher papa **Raouf**, Je tiens vivement à exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Ta présence à mes côtés, ton soutien, tes sacrifices et Tes précieux conseils qui m'ont conduit à la réussite dans tous ce que je fais.*

*À mon âme sœur «**Mima**», à toi ma meilleure amie, Je suis tellement fière, heureuse et chanceuse que tu fasses partie de ma vie. Tu es entrée un jour dans mon cœur et tu y es resté pour l'éternité.*

*À mes chères sœurs **Dounia; Aya; Rokja; Oumnia** et mon cher frère **Islem**,*

*Que Dieu vous préserve, vous accorde santé, bonheur, réussite et vous protège de tout mal.*

*À la mémoire de ma grand-mère «**Houria**» et de ma chère tante «**Hassina**». Qu'ALLAH leur fasse miséricorde et leur accorde les plus hauts degrés du paradis.*

*À mon grand-père «**Abd'El Karim** » et ma grande mère «**Rachida** », mes oncles, mes tantes, mes cousins, mes collègues du lycée. Que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie.*

*Sans oublier mon binôme «**Sara**» pour sa patience et sa compréhension tout au long de ce travail. Que Dieu te bénisse.*

**Nardjes**

## **Dédicaces**

*C'est avec une grande modestie et un immense plaisir que je dédie ce travail :*

*A ma famille elle qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui :*

*Ma tendre mère «**HALIMA**» : aucun dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction est mon bien être, je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que vous bénédiction m'accompagne toujours, puisse Dieu, le très haut, vous accorde santé, et longue vie.*

*A mon père «**AMMAR**» : l'épaulé solide, l'œil attentif compréhensif et la personne la plus digne de mon estime et de mon respect. Quoi que je dise rien ne saurait exprimer mon amour et mon respect pour vous que Dieu te préserve et te procure santé t longue vie.*

*A mon frère «**ZINO**» qui m'atoujours soutenu et encouragé durant ces année d'étude que dieu te protégé et te garde.*

*A ma chère cousine «**ACHOUAK**» merci d'avoir été toujours à mes coté.*

*A ma grand-mère «**FATIMA**»*

*A tout la famille **CHOUI** et la famille **BOUCHAR**.*

*Sans oublier mes amis «**IMEN, KHAOULA, SARA, DOUNIA**»*

*Bien sûr a tous mes collègues de travail de «**MS**»*

*Et surtout à mon binôme «**NARDJES**» qui m'a beaucoup aidée et qu'était patiente compressive et sérieuse.*

**SARA**

## Liste des abréviations

µg/j : Microgramme par Jour

µUI/ml : Micro Unité Internationale/Millilitre

AC : Anticorps

AG : Antigène

AIT : Apical Iodide Transporter

ATA : American Thyroid Association

ATPase : Adénosine Triphosphatase

CPK : Créatine Phosphokinase

DIT: Diiodotyrosine

DMO : Densité Minérale Osseuse

ECL : Electro Chimiluminescence

ETA : European Thyroid Association

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> : Peroxyde d'Hydrogène

HAMA : Anticorps Humains Anti-Souris

HAS : Haute Autorité De Santé

HCG : Choriogonadotropine

HT: Hormones Thyroïdiennes

<sup>125</sup>I : Iode 125

EIA : EnzymoImmunoAssay

FIA : FluoroImmunoAssay

IRMA : ImmunoRadioMetricAssay

KHANES: Korean National Health and Nutrition Examination Survey

LDL: Low-Density Lipoprotein

MIT: Monoiodotyrosine

mUI/ml : Milli-Unité Internationale par Millilitre

NACB: National Academy of Clinical Biochemistry

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

NIS : Symport Na<sup>+</sup>/I

NTI : Non Thyroidal Illness

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PBI : Iode Binding Protein  
PM : Poids Moléculaire  
REC: Récepteur  
RIA : RadioImmunoAssay  
SHBG : Transporteur Des Hormones Sexuelles  
SPALT : Solide Phase Antigen Linked Technique  
T3L : Triiodothyronine Libre  
T3t : Triiodothyronine totale  
T4L : Thyroxine ou Tétraiodothyronine Libre  
T4t : Thyroxine ou Tétraiodothyronine totale  
TBG : Thyroxin-Binding Globulin  
TBPA : Thyroxine Binding PreAlbumine  
TgAb : Thyroglobulin Antibodies  
TPO : Thyroid Peroxidase  
TPOAb : Thyroperoxydase Antibodies  
TR : Thyroid Recepteur  
TRE : Thyroid Response Element  
TRH: Thyrotropin-Releasing Hormone  
TRH-R : TRH Resistance  
TSH : Thyroid Stimulating Hormone  
VO<sub>2</sub> : Volume de L'Oxygène

## Liste des Figures

<b>Figure 01.</b> Vue Anterieure De LaThyroïde. ....	3
<b>Figure 02.</b> Vue Posterieure De La Thyroïde . ....	4
<b>Figure 03.</b> Le Follicule Thyroïdien . ....	5
<b>Figure 04.</b> Structure Des Hormones Thyroïdiennes . ....	5
<b>Figure 05.</b> Representation Schématique Des Etapes De Biosynthese Des Hormones Thyroïdiennes . ....	7
<b>Figure 06.</b> Axe Hypothalamus-Hypophyse Thyroïde : Retrocontrole Negatif Des Hormones Thyroïdiennes . ....	9
<b>Figure 07.</b> Distribution De La TSH Par Groupe D'âge Aux Etats-Unis . ....	32



## Liste des Tableaux

<b>Tableau 01.</b> Symptomes Cliniques De L'hyperthyroïdie .....	11
<b>Tableau 02.</b> Principaux Signes D'une Hyperthyroïdie Subclinique .....	11
<b>Tableau 03.</b> Causes De L'hyperthyroïdie Selon La Captation En Iode.....	11
<b>Tableau 04.</b> Interpretation De La Fonction Thyroïdienne Associée A L'hyperthyroïdie . ....	11
<b>Tableau 05.</b> Symptomes Et Signes Evocateurs De L'hypothyroïdie.....	13
<b>Tableau 06.</b> Causes De L'hypothyroïdie. ....	13
<b>Tableau 07.</b> Interpretation De La Fonction Thyroïdienne Associée A L'hypothyroïdie.....	13
<b>Tableau 08.</b> Differentes Methodes De Dosage De Thyroxine Libre (T4L) Et De Triiodothyronine Libre (T3L) .....	18
<b>Tableau 09.</b> Valeurs de référence de T4L : Population Adulte.....	27
<b>Tableau 10.</b> Valeurs de référence de T4L : Population Pediatrique .....	27
<b>Tableau 11.</b> Valeurs de référence de TSH : Population Adulte .....	27
<b>Tableau 12.</b> Les 2,5 <sup>ème</sup> Et 97,5 <sup>ème</sup> Percentiles Des Niveaux De TSH Selon Le Groupe D'age De La Population De Reference (Nombre = 1947).....	32
<b>Tableau 13.</b> Valeurs De References Superieures De La TSH Chez Le Sujet Agé .....	33

# Table des matières

---

<b>INTRODUCTION</b>	1
<b>CHAPITRE I</b>	
<b>GLANDE THYROÏDE : RAPPEL ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE</b>	3
<b>1. ANATOMO-HISTOLOGIQUE DE LA GLANDE THYROÏDE</b>	3
1.1. Anatomie	3
1.2. Histologie	4
<b>2. PHYSIOLOGIE DE LA GLANDE THYROÏDE</b>	6
2.1. Structure des hormones thyroïdiennes	6
2.2. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes	6
2.3. Distribution et catabolisme des HT	7
2.4. Mécanisme d'action des HT	8
2.5. Effets biologiques des HT	8
2.6. Régulation de sécrétion des HT	9
<b>CHAPITRE II</b>	10
<b>DYSTHYROIDIES</b>	10
<b>1. HYPERTHYROÏDIES</b>	10
1.1. Symptomatologie clinique	10
1.2. Causes de l'hyperthyroïdie	10
1.3. Diagnostic positif	10
<b>2. HYPOTHYROÏDIES</b>	12
2.1. Symptomatologie clinique	12
2.2. Causes de l'hypothyroïdie	12
2.3. Diagnostic positif	12
<b>CHAPITRE III</b>	14
<b>EVALUATION DE L'AXE THYREOTROPE</b>	14
<b>1. TECHNIQUES DE DOSAGE</b>	10
1.1. Conditions préalables	14
1.2. Principe de dosage	14
1.3. Dosage de la TSH	15
1.4. Dosage de T3 et T4	16
<b>2. INTERFERENCES DE DOSAGE DE LA TSH ET DES HORMONES THYROÏDIENNES</b>	20

2.1. Facteurs pré-analytiques	20
2.2. Facteurs analytiques de dosage	23
<b>3. DOSAGE DE LA TSHUS ET T4L SUR AUTOMATE IMMULITE 2000 XPI : EXPERIENCE DU LABORATOIRE DE BIOCHIMIE DU CHUC</b>	24
3.1 Caractéristiques de l'Automate IMMULITE® 2000 XPi	25
3.2. Dosage de la TSHu set de T4L sur Immulite 2000 XPi	25
<b>CHAPITRE IV</b>	28
<b>GLANDE THYROÏDE ET VIEILLISSEMENT</b>	28
<b>1. DEFINITIONS DES CONCEPTS</b>	28
1.1. Sujet âgé (selon l'OMS)	28
1.2. Vieillessement	28
<b>2. EFFET DU VIEILLISSEMENT SUR LA GLANDE DE LA THYROÏDE</b>	28
2.1. Les changements anatomiques et physiologiques lors du vieillissement	29
2.2. Les perturbations biologiques et métaboliques	29
<b>3. LIMITES DE REFERENCE DE LA TSH CHEZ LE SUJET AGE</b>	30
<b>4. IMPLICATION DE LA TSH SERIQUE DANS LE DIAGNOSTIC DES DYSTHYROÏDIES SUBCLINIQUES CHEZ SUJET AGE</b>	34
4.1. Diagnostic de l'hyperthyroïdie subclinique chez le sujet âgé	35
4.2. Diagnostic d'hypothyroïdie subcliniques chez le sujet âgé	36
<b>5. CONFUSION ENTRE L'EFFET DU VIEILLISSEMENT ET LA PATHOLOGIE THYROÏDIENNE</b>	38
<b>CONCLUSION</b>	40
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	41
<b>ANNEXES</b>	47

# **Introduction :**

---

# INTRODUCTION

---

La thyroïde du grec *thyreos*, est une grande glande endocrine, située à la base du cou. Elle a une forme d'un papillon avec deux lobes. Elle est attachée à la partie inférieure du larynx et à la partie supérieure de la trachée.

La thyroïde est responsable de la synthèse de deux hormones iodées, la T4 ou Thyroxine et la T3 ou Triiodothyronine. Cette synthèse est régulée par une hormone centrale appelée l'hormone thyroïdienne ou TSH [1,2].

Les hormones thyroïdiennes ont une influence majeure sur l'ensemble de l'organisme. Elles interviennent dans toutes les fonctions vitales comme la fréquence cardiaque, la vitesse à laquelle les calories sont brûlées, l'intégrité de la peau, la croissance, la production de chaleur, la fertilité et la digestion [1].

Comme tous les organes, la thyroïde vieillit et subit plusieurs changements fonctionnels avec l'âge, dont les plus importants sont les modifications de la taille et/ou de la morphologie de la glande (le cas des nodules thyroïdiens) et les dysthyroïdies.

La prévalence de l'hypothyroïdie fruste est plus fréquente, elle touche **4.2 %** des personnes âgées en ambulatoire et **5.6 %** en milieu hospitalier contre **1.8 %** des hypothyroïdies avérées [3].

Cette perturbation de la biologie thyroïdienne affecte le fonctionnement des organes et elle peut avoir de multiples répercussions sur la santé des personnes âgées [4].

Le dosage de la TSH sérique est le marqueur le plus sensible des dysthyroïdies, recommandé par le clinicien en première intention pour diagnostiquer la fonction thyroïdienne [5].

## **PROBLEMATIQUE**

La valeur de référence « normale » de la TSH chez le sujet âgé est une question largement débattue [6]. Les troubles de la fonction thyroïdienne chez le sujet âgé sont souvent infra-cliniques et le défi pour le praticien est de confirmer s'il s'agit d'une réponse adaptative normale associée au vieillissement, ne nécessitant pas un traitement, ou d'une pathologie thyroïdienne réelle qui doit être traitée pour corriger le dysfonctionnement hormonal et améliorer l'état de santé de la personne âgée [6].

En pratique, contrairement au sujet jeune, faire la part entre ces deux situations n'est pas toujours aisé, notamment en raison d'une symptomatologie plus fruste. D'où l'intérêt de déterminer une valeur de référence « normale » de la TSH certifiée pour cette tranche d'âge afin de faciliter leur diagnostic et mieux interpréter l'état de santé de chaque patient sans confusion [6].

Au cours des dernières décennies, la capacité des dosages de TSH à détecter des concentrations inférieures s'est améliorée à chaque génération [7].

La borne de référence euthyroïdienne inférieure est mieux précise pour les différentes tranches d'âge et quelle que soit la méthode de dosage utilisée [7]. Cela conduit à diagnostiquer une hyperthyroïdie subclinique chez le sujet âgé avec une grande précision.

Alors que la borne de référence supérieure est toujours une question débattue. Par conséquent, le diagnostic d'hypothyroïdie subclinique des patients âgés n'est pas aisé et pourrait reconnaître des interprétations erronées [7].

Partant de ce constat, nous proposons d'étudier les limites de références de la TSH chez le sujet âgé avec pour objectifs :

### **Objectif principal**

Définir l'intervalle de référence « normale » de la TSH chez le sujet âgé.

### **Objectifs secondaires**

1. Etudier les changements de la fonction thyroïdienne au cours du vieillissement.
2. Evaluer l'intérêt de dosage de la TSH sérique dans l'interprétation de la dysfonction thyroïdienne comme adaptative ou pathologique.
3. Définir les méthodes et les interférences de dosage des hormones thyroïdiennes et de la TSH.

# CHAPITRE I

La Glande Thyroïde : Rappel Anatomophysiologi

---

# CHAPITRE I

## La Glande Thyroïde : Rappel Anatomophysio-physiologique

### 1. ANATOMO-HISTOLOGIQUE DE LA GLANDE THYROÏDE

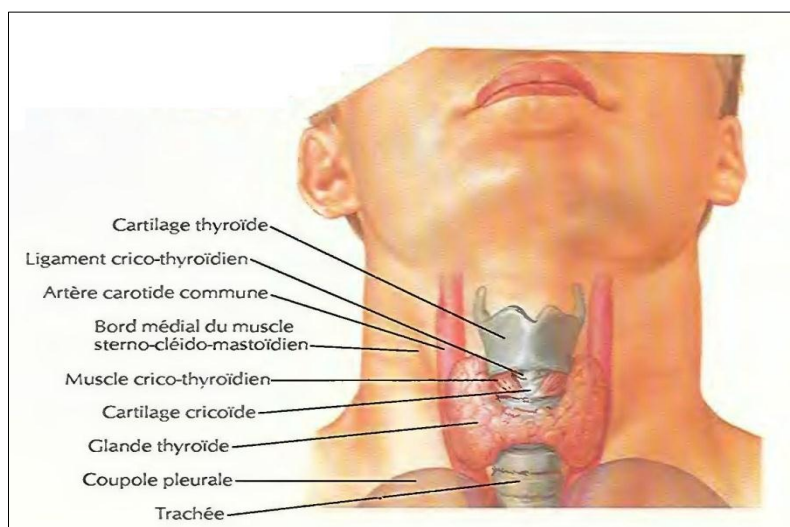
#### 1.1. Anatomie

La thyroïde est une glande endocrine impaire, médiane et hautement vascularisée, située à la face antérieure et latérale du cou, au fond de la platysma sterno-thyroïdien (**Figure 01**).

C'est la plus grande des glandes endocrines, elle pèse entre 20 et 30 g. Elle est plus grande chez les hommes que chez les femmes, elle pèse environ 1 gr chez les nouveaux nés et elle augmente de 1g/an jusqu'à l'âge de 15 ans [8].

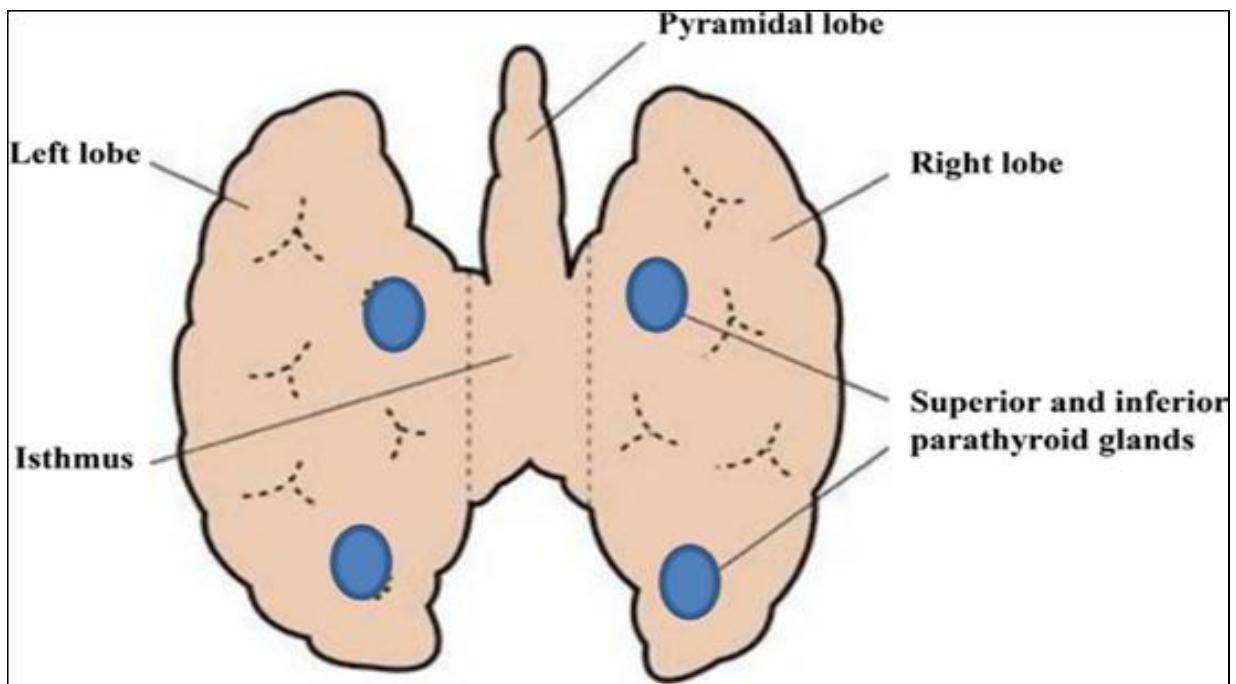
Son volume varie individuellement selon le morphotype, l'âge, le sexe et la charge en iode. La thyroïde est constituée de deux lobes latéraux ovoïdes (gauche et droit) unis par une mince bande du tissu thyroïdien appelée «Isthme». Chaque lobe mesure environ 4 cm de longueur, 2 cm de largeur et 2 à 3 cm d'épaisseur, contre 2 cm de largeur, 2 cm de hauteur et seulement 2-6 mm d'épaisseur pour l'isthme [9].

Son parenchyme est brun rougeâtre de consistance molle. Dans la surface postérieure de la thyroïde se situent les quatre glandes parathyroïdes de la taille d'un grain de riz, une supérieure et une inférieure derrière chaque lobe [10] (**Figure 02**).



**Figure 01. Vue antérieure de la Thyroïde [Réf 11].**





**Figure 02. Vue postérieure de la Thyroïde [Réf 10].**

## 1.2. Histologie

Deux types de cellules sont présents dans la glande thyroïde :

> Les cellules folliculaires ou **Thyréocytes** de diamètre moyen de l'ordre de 200 micromètre, organisées sous formes de follicules [8] (**Figure 03**).

Ce sont des cellules bipolaires avec un **pôle basal** représentant **99%** du contingent cellulaire thyroïdien, qui assure la production des hormones thyroïdiennes (HT) et de la thyroglobuline et un **pôle apical** où les thymocytes projettent des microvillosités dans la lumière du follicule qui contient le colloïde [8]. Le colloïde est une substance amorphe et jaunâtre, lieu de synthèse, de stockage et de sécrétion des HT iodées (T3, T4). Ces deux pôles ont donc une double fonction, la première est exocrine vers la cavité folliculaire et la seconde est endocrine vers la circulation sanguine [8].

> Les cellules para-folliculaires ou cellules C (Claires) proviennent des crêtes neurales, responsables de la sécrétion de la calcitonine qui est libérée par exocytose [10].

Elles sont moins nombreuses que les thyréocytes, 1% du parenchyme thyroïdien [12,13].

Elles sont en contact avec la lame basale du follicule et n'entrent jamais en contact avec le colloïde [15].

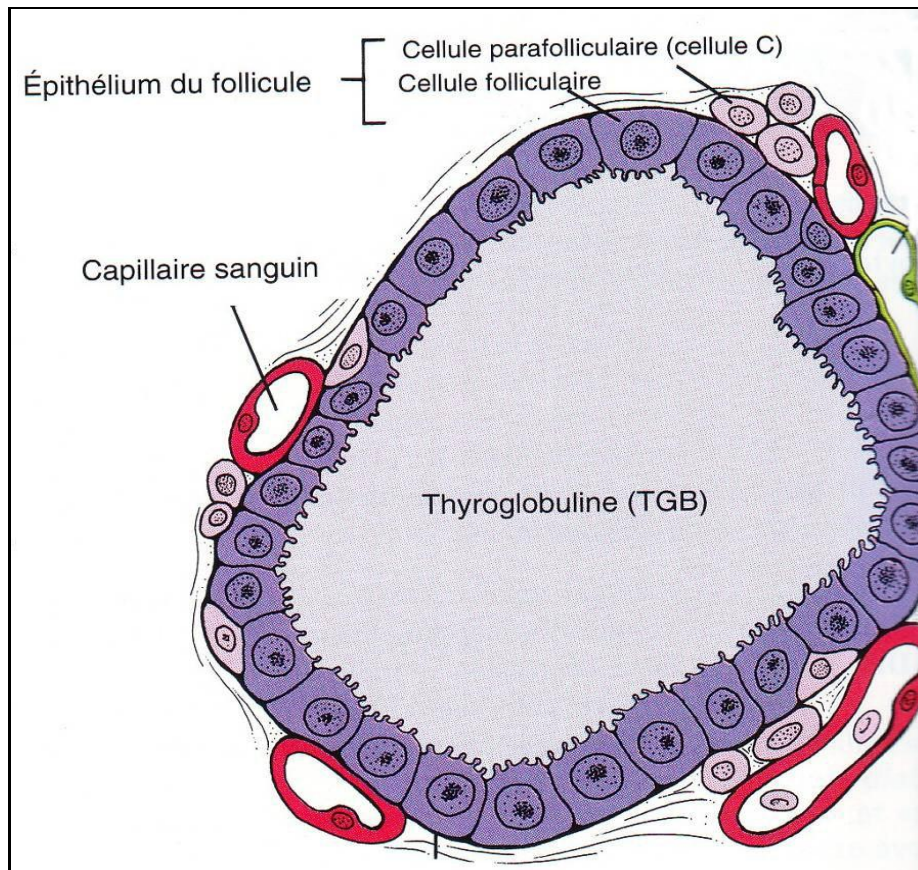


Figure 03. Le follicule thyroïdien [Réf 13].

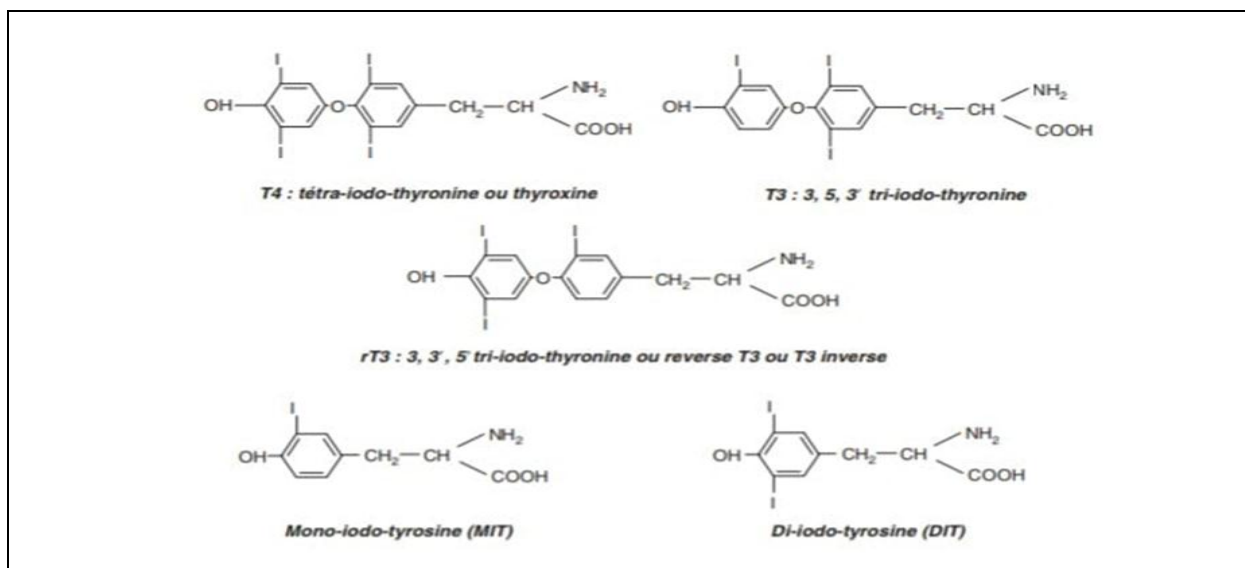


Figure 04. Structure des hormones thyroïdiennes [Réf 15].

## 2. PHYSIOLOGIE DE LA GLANDE THYROÏDE

### 2.1. Structure des hormones thyroïdiennes

La T3 (Tri-iodo thyronine) et la T4 (Tétra-iodo thyronine ou thyroxine) sont des acides aminés iodés dérivant de la tyrosine [10]. Elles ont la même structure organique, la thyronine qui est formée de deux noyaux aromatiques reliés par un pont éther [14].

Elles se différencient entre elles par le nombre et la place variables des atomes d'iode qu'elles portent (**Figure 04**). Elles sont donc caractérisées par des groupements amine primaire ( $\text{NH}_2$ ) et groupements acide ( $\text{COOH}$ ) [10,14].

### 2.2. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

La production de T4 et de T3 résulte de la mise en œuvre de multiples étapes qui comprennent (**Figure 05**) :

- Captage de l'ion iodure au pôle basal par l'intermédiaire du NIS par la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$ ,
- Incorporation apicale des iodures vers le colloïde par la penderine et l'AIT (Apical Iodide Transporter),
- Oxydation des ions iodure en iode libre et grâce à la TPO et le système générateur d' $\text{H}_2\text{O}_2$ , ils seront incorporés à la thyroglobuline,
- Iodation des résidus tyrosyle de la thyroglobuline en moniodotyrosine (MIT) et Diiodotyrosine (DIT)
- Couplage de MIT et DIT par le noyau aromatique sur le OH phénolique d'un autre MIT ou DIT dont le couplage de MIT plus DIT donne la T3 et de DIT plus DIT donne T4 (**Figure 05**).

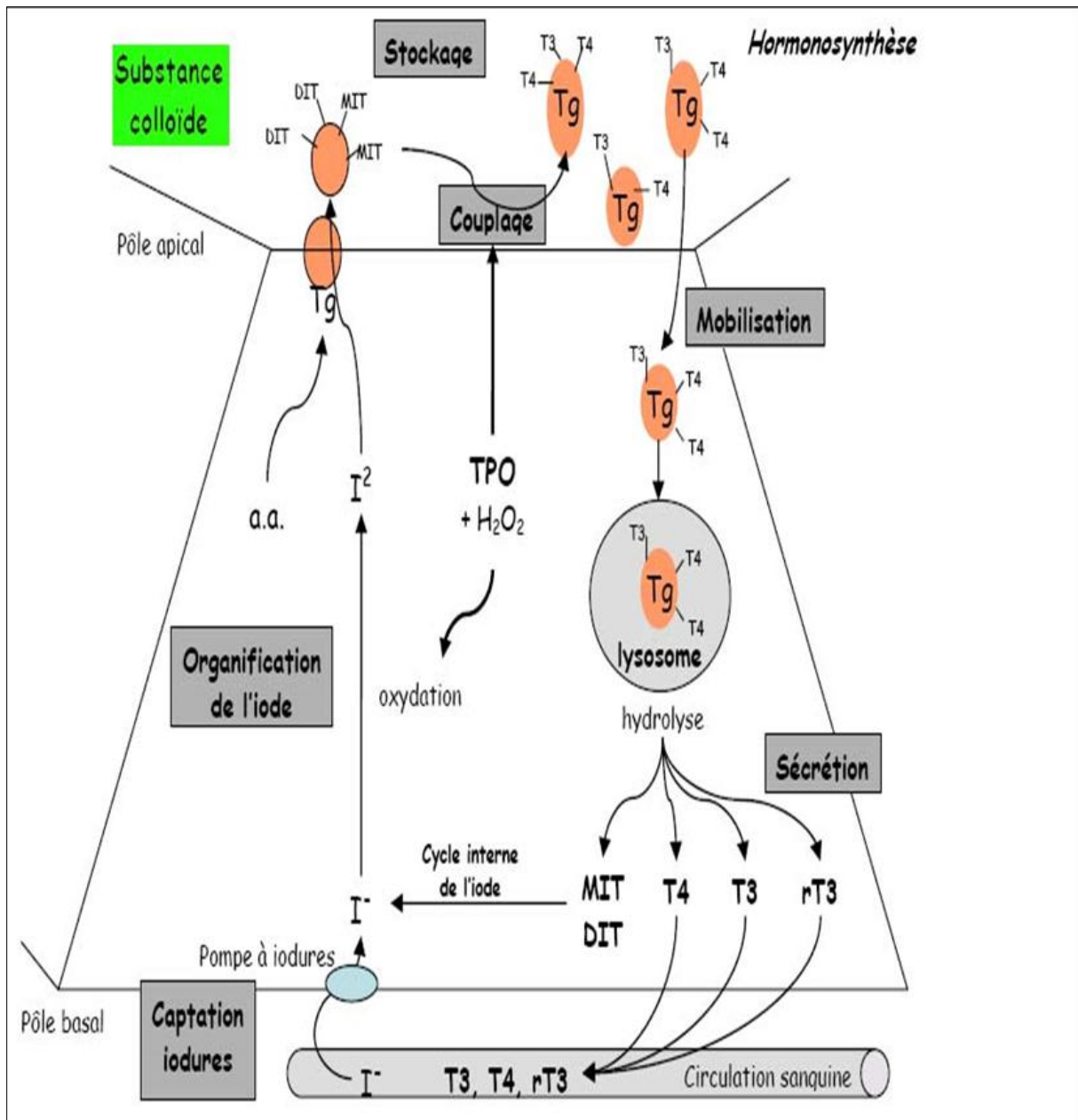
Deux éléments sont indispensables à la synthèse des hormones thyroïdiennes (HT):

- **Iode** : est un oligoélément capté par les thyrocytes au niveau du pôle basal. En cas d'absence ou d'insuffisance en iode il n'y a pas de synthèse des hormones thyroïdiennes. La principale source d'iode provient de l'alimentation. Les apports normaux en iode sont de 100 à 200  $\mu\text{g}/\text{j}$  et une valeur inférieure à 50  $\mu\text{g}/\text{j}$  indique une carence en iode.

L'apport anormal en iode provoque une dysthyroïdie.

L'iode étant capté par la thyroïde, il est utilisé comme traceur dans l'exploration fonctionnelle de la thyroïde [14,15].

- **Thyroglobuline** : est une protéine de haut PM située dans le colloïde. Elle se fixe à l'iode pour former la T3 et la T4 [14].



**Figure 05. Représentation schématique des étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes [Réf 14].**

### 2.3. Distribution et catabolisme des HT

Les hormones thyroïdiennes formées sont stockées dans la thyroglobuline par pinocytose où ils seront libérés dans la circulation générale.

La T<sub>3</sub> et la T<sub>4</sub> circulent dans le sang liées à des protéines de transport (TBG, TBPA, Albumine) ou sous une forme libre active (**Figure 05**).

Tandis que la désiodation des MIT et DIT permet le recyclage interne de l'iode [14,16].

## 2.4. Mécanisme d'action des HT

Les hormones thyroïdiennes agissent sur des récepteurs nucléaires spécifiques (TR $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2 et  $\beta$ 1). Les TR $\alpha$  et les TR $\beta$  sont exprimés dans la plupart des tissus, mais leur niveau d'expression relatif varie selon les organes qui seront liés avec les « *Thyroid Response Elements* » (TRE).

L'affinité de fixation des HT sur les TR  $\alpha$  et les TR  $\beta$  est la même. Cependant, l'affinité de liaison de la T3 est 10 à 15 fois supérieure à celle de la T4, ce qui explique que les récepteurs sont surtout occupés par la T3.

Une fois fixées sur leurs TR, les hormones thyroïdiennes induisent des modifications de conformation de leurs récepteurs qui changent leurs interactions avec les facteurs de transcription accessoires, qui vont activer à leur tour des gènes et par conséquent la transcription d'ARNm et la synthèse de protéines [17].

## 2.5. Effets biologiques des HT

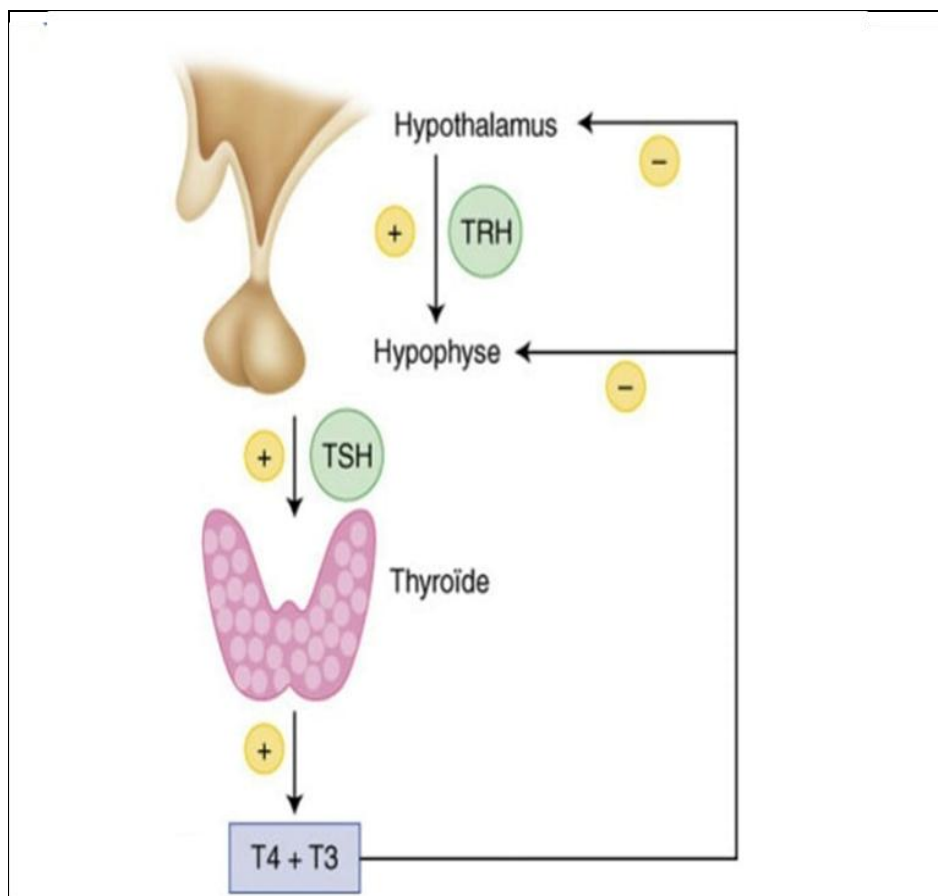
### 2.5.1. Effets tissulaires

- Rôle dans le développement du système nerveux avec maturation du cerveau et croissance des dendrites et des axones.
- Thermogénèse.
- Augmentation du débit cardiaque et de la vitesse circulatoire. Elles ont une action chronotrope positive (augmentation de la fréquence cardiaque) et inotrope positive (augmentation de la contractilité ventriculaire) [14].

### 2.5.2. Effets métaboliques

- Métabolisme basal : les HT augmentent la thermogénèse obligatoire et le VO<sub>2</sub> [18].
- Métabolisme glucidique : les HT sont hyperglycémiantes, elles majorent l'absorption intestinale des glucides et favorisent la production hépatique de glucose.
- Métabolisme lipidique
  - Augmentation de la synthèse du cholestérol.
  - Diminution du nombre des récepteurs de LDL.
  - L'hypothyroïdie sévère peut aboutir à une diminution de l'activité lipidique [18].
- Métabolisme protéique

Les HT augmentent la synthèse protéique avec augmentation du volume des muscles squelettiques mais ont également un effet catabolisant qui ralentit la synthèse des protéines hépatiques telles que l'albumine [18].



**Figure 06. Axe hypothalamus-hypophyse thyroïde : rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes [Réf 18].**

## 2.6. Régulation de sécrétion des hormones thyroïdiennes

La régulation de sécrétion des hormones thyroïdiennes, se fait par un rétrocontrôle négatif de l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypothalamus sécrète la TRH, la quelle stimule la sécrétion de la TSH par l'hypophyse.

La TSH est l'hormone centrale qui agit à différents niveaux de contrôle : capture de l'iode, iodation de la thyroglobuline. Elle stimule la synthèse des HT en se fixant sur les récepteurs des thyrocytes. Elle entretient également le phénotype des thyrocytes en régulant l'expression et la synthèse de thyroglobuline, des pompes à iodures et de la TPO, elle constitue aussi un facteur de croissance pour la thyroïde.

Si la quantité de la T3 et la T4 est suffisante, elles vont exercer un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de la TSH et TRH (**Figure 06**). Pour cette raison, la TSH est souvent mesurée, par une prise de sang, comme un indicateur de l'activité thyroïdienne [19].

# Chapitre II

## Les Dysthyroidies

---

# Chapitre II

## Les Dysthyroïdies

---

L'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie sont regroupées sous le terme de «Dysthyroïdies». Elles correspondent à toutes les manifestations consécutives à un excès ou une carence en hormones thyroïdiennes, en rapport avec un dysfonctionnement de la glande thyroïde ou des structures centrales qui la contrôlent.

### 1. HYPERTHYROÏDIÉS

L'hyperthyroïdie constitue l'ensemble des troubles liés à l'excès des hormones thyroïdiennes donc un hyper métabolisme au niveau des tissus cibles. On parle de syndrome de thyrotoxicose, auquel s'associent des troubles variés selon l'étiologie.

L'hyperthyroïdie est souvent d'origine périphérique (thyroïdienne) avec une TSH basse, rarement d'origine centrale (hypophysaire) avec une TSH normale ou élevée (inappropriée) [8].

#### 1.1. Symptomatologie clinique

L'hyperthyroïdie se présente sous deux formes [20,21] :

- Hyperthyroïdie franche, symptomatique correspondant à des taux élevés des HT et une valeur basse de TSH (**Tableau 01**).
- Hyperthyroïdie fruste ou subclinique, peu ou pas symptomatique, correspondant à des taux normaux des HT et une valeur de TSH basse (**Tableau 02**).

#### 1.2. Causes de l'hyperthyroïdie

Les causes peuvent être classées selon la captation de l'iode, elles sont présentées dans le **Tableau 03**.

#### 1.3. Diagnostic positif

Il repose sur des éléments cliniques et paracliniques :

- Interrogatoire : antécédents familiaux de dysthyroïdies, prise médicamenteuse, signes fonctionnels...
- Examen physique : signes physique de l'hyperthyroïdie, palpation de la thyroïde.
- Bilan hormonal : TSH, T4L, T3L. Le (**Tableau 04**) présente l'interprétation des différents résultats du bilan hormonal [22].



**Tableau 01. Symptômes cliniques de l'hyperthyroïdie [Réf 20].**

Symptômes adrénergiques	Symptômes cataboliques	Autres symptômes
- Palpitations - Troubles du rythme cardiaque - Tremblements - Nervosité, Irritabilité - Diaphorèse, Fébrilité - Thermophobie	- Perte de poids + Hyperphagie - Faiblesse musculaire proximale	- Dyspnée - Asthénie - Trouble du sommeil - Selles plus fréquente ou diarrhées - Labilité affective

**Tableau 02. Principaux signes d'une hyperthyroïdie subclinique [Réf 20].**

- Ostéoporose et Fractures (Densité minérale osseuse diminué + Marqueurs de résorption osseuse augmentés) - ↑ Risque de Troubles du rythme cardiaque : Fibrillation auriculaire +++	- ↑ Risque de l'Insuffisance cardiaque - Troubles neuropsychiques - Troubles métaboliques : Intolérance au glucose, Hypocholestérolémie avec LDL diminué, CPK augmentée
--	---

**Tableau 03. Causes de l'hyperthyroïdie selon la captation en iode [Réf 21].**

Captation élevée d'iode	Captations basse d'iode
1. Maladie auto-immune de Graves-Basedow 2. Adénome toxique, Goitre multi nodulaire toxique 3. Secondaire à une augmentation de TSH par un adénome hypophysaire thyroïdienne 4. Hyperemesis gravidarum par augmentation des choriogonadotrophine (HCG) placentaires 5. Résistance aux HT par mutation TRβ	1. Thyroïdite subaiguë (thyroïdite granulomateuse, subaiguë de De Quervain). 2. Thyroïdite aiguë. 3. Thyroïdite silencieuse. 4. Thyroïdite d'irradiation cervicale. 5. Secondaire à l'amiodarone. 6. Prise exogène d'HT (Hyperthyroïdie Factice). 7. Struma ovarii.

**Tableau 04. Interprétation de la fonction thyroïdienne associée à l'hyperthyroïdie [Réf 22].**

T4L	T3L	TSH	INTERPRETATION
↑	↑	↓	Hyperthyroïdies typiques, cliniquement franche.
N	N	↓	Hyperthyroïdies infra-cliniques. Symptomatologie fruste.
↑	N	↓	Hyperthyroïdies à T4. Surcharges iodées. Altération de la désiodation.
N	↑	↓	Hyperthyroïdies à T3 (Hyperthyroïdie débutante).
↑	↑	N ou ↑	Hyperthyroïdies centrales (Adénome thyroïdienne). Résistance aux HT.

## 2. HYPOTHYROÏDIES

C'est la diminution des HT plasmatiques provoquant un état hypo-métabolique. L'hypothyroïdie est souvent d'origine périphérique (thyroïdienne) avec une TSH élevée, rarement d'origine centrale (hypophysaire) avec une TSH normale ou basse (inappropriée), associée à une baisse des HT (déficit thyrotrope).

### 2.1. Symptomatologie clinique

Elle se présente également sous deux formes :

- Hypothyroïdie franche définie par une augmentation du taux de la TSH et une concentration basse de la T4L. Les symptômes et les signes sont nombreux et leur association est très évocatrice de la maladie [23] (**Tableau 05**).
- Hypothyroïdie fruste définie par une augmentation du taux de la TSH et une concentration normale de T4 [24]. L'hypothyroïdie est silencieuse, les symptômes sont absents ou modestes. Ils ont une faible spécificité et une faible sensibilité et ils sont souvent attribués à l'âge [25,26].

### 2.2. Causes de l'hypothyroïdie

Les causes sont multiples, certaines formes sont réversibles. Elles sont résumées dans le (**Tableau 06**).

### 2.3. Diagnostic positif

Il repose sur des éléments cliniques et paracliniques :

- Interrogatoire : antécédents familiaux de dysthyroïdies, prise médicamenteuse, signes fonctionnels d'hypothyroïdie...
- Examen physique : signes physiques de l'hypothyroïdie, palpation de la thyroïde.
- Bilan hormonal : TSH, T4L, T3L (**Tableau 07**)
  - Dans l'hypothyroïdie franche la T4 est diminué
  - Dans l'hypothyroïdie subclinique la T4 est normale.

**Tableau 05. Symptômes et Signes évocateurs de l'hypothyroïdie [Réf 23].**

Symptômes	Signes
- Frilosité	- Mouvement et discours lents
- Constipation	- Peau sèche, Froide, jaune paille
- Prise de poids	- Perte des cheveux et ongles cassante
- Ralentissement psychomoteur	- Ralentissement de la phase relaxation de réflexes
- Dépression	- Œdème pré-orbitaire et visage bouffi (Myxœdème)
- Faiblesse musculaire et myalgies	- Infiltration cutanéomuqueuse
- Paresthésies	- Hypertension artérielle et bradycardie
- Dyspnée d'effort	- Hypoacousie
- Trouble du cycle menstruel	- Syndrome du canal carpien
- Somnolence	- Hypothermie

**Tableau 06. Causes de l'hypothyroïdie [Réf 24].**

<b>Hypothyroïdie primaire</b> (Thyroïdienne)	1. Thyroïdite Hashimoto	8. Surcharge
	2. Thyroïdite postpartum	9. Troubles congénitaux à révélation tardive
	3. Thyroïdite De Quervain	10. Causes iatrogènes
	4. Thyroïdite fibreuse	12. Thyroïdite atrophique
	5. Médicaments	13. Dysgénésies thyroïdiennes
	6. Carence/Surcharge iodée	14. Résistance à la TSH
	7. Infiltration cancéreuse	
<b>Hypothyroïdie périphérique</b> (Extra-thyroïdienne)	1. Hypothyroïdie de Consommation	2. Résistance tissulaire aux HT
<b>Hypothyroïdie Centrale</b> Hypothalamo-Hypophysaires	1. Causes acquises : Tumeurs, Irradiation, Chirurgie, Traumatisme, Maladies infiltratives, Infections, Médicaments.	2. Causes génétiques : TRH-R, Déficit isolé en TSH, Déficits combinés pituitaires

**Tableau 07. Interprétation de la fonction thyroïdienne associée à l'hypothyroïdie [22].**

Type d'hypothyroïdie	T4L	TSH	Interprétation
Hypothyroïdie primaire clinique	↓	↑	Signes cliniques francs Atteinte primitive de la glande thyroïde
Hypothyroïdie primaire infraclinique	N	↑	Symptomatologie fruste ou absente Atteinte primitive de la glande thyroïde
Hypothyroïdie secondaire et/ou tertiaire (centrale)	↓	N ou ↓	Atteinte de l'hypophyse et/ou de l'hypothalamus Défaut de sécrétion de la TSH et/ou de la TRH

# Chapitre III

Evaluation de l'Axe

Thyréotro

---

# Chapitre III

## Evaluation de l'Axe Thyroïdienne

---

### 1. TECHNIQUES DE DOSAGE

#### 1.1. Conditions préalables

On effectue un dosage des hormones thyroïdiennes lorsque le médecin soupçonne un dérèglement thyroïdien pour confirmer et évaluer l'ampleur du dysfonctionnement [27].

Le dosage se fait par une prise de sang généralement au niveau du pli du coude.

L'examen biologique s'effectue sur le sérum, le prélèvement s'effectue le matin de préférence à jeun ou n'importe quel moment de la journée.

Le résultat sera obtenu le même jour. La conservation des hormones sérique se fait au réfrigérateur au moins 7 jours ou congelées (à  $-20^{\circ}\text{C}$ ) au moins 30 jours [28].

Le sérum des patients traité par héparine n'est pas conserver plus de  $24^{\text{h}}$  à  $+4^{\circ}\text{C}$  [20].

#### 1.2. Principe de dosage

Les tests biologiques utilisés actuellement pour le dosage hormonal sont des tests immunologiques compétitifs ou qualitatifs basés sur une réaction ou une suite de réactions basées sur la formation des complexes immuns in vitro (Anticorps-Antigène), d'immuno-analyses courantes utilisent un marquage pour révéler et quantifier la réaction Ag-Ac.

Ces techniques présentent une performance supérieure (du point de vue sensibilité, spécificité, fiabilité, rapidité) par rapport aux techniques sans marquage [28] :

- **La méthode directe** : c'est le couplage direct entre un Ac et un Ag pour former un complexe qui permet de visualiser la réaction.
- **La méthode indirecte** : le couplage d'Ag se fait avec un Ac secondaire qui est couplé à un marqueur permettant de révéler la réaction.
- **Méthode Par compétition** : c'est la compétition entre une quantité définie d'Ag marqué et un Ag déterminé vis-à-vis des sites de fixation en nombre défini. Les Ac étant en quantité insuffisante par rapport aux Ag.
- **Méthode Sandwich** : appelée aussi immuno-capture. C'est une méthode très largement utilisée, en particulier dans les méthodes de type ELISA. Elle se caractérise par la présence d'Ac en excès fixé sur un support solide et l'utilisation d'un 2<sup>ème</sup> Ac marqué à

$I^{125}$  (Ac traceur). La molécule à tester est prise en sandwich entre les deux Ac et la radioactivité liée est proportionnelle à la quantité d'Ag.

Les trois méthodes, directe, indirecte et sandwich, se font en présence d'un excès de réactifs, contrairement à la méthode par compétition [29].

### 1.3. Dosage de la TSH

Le dosage de la TSH a connu une évolution au cours du temps, on lui reconnaît 4 générations :

- **Dosage de 1<sup>ère</sup> génération** : mise en œuvre en 1960, c'est une méthode RIA avec une limite de détection à  $1\mu\text{UI/mL}$ .
- **Dosage de 2<sup>ème</sup> génération (TSH sensible)** : la méthode de dosage a évolué grâce à la méthode IRMA utilisant  $I^{125}$  avec une limite de détection à  $0,1\mu\text{UI/mL}$ .
- **Dosage de 3<sup>ème</sup> génération (TSH ultrasensible)** : ce dosage est apparu dans les années 90, avec une sensibilité de  $0,01\mu\text{UI/mL}$  [28]. Il a permis une meilleure distinction entre hyperthyroïdie partielle et totale et il est utilisé dans les normes actuelles des soins.
- **Dosage de 4<sup>ème</sup> génération (TSH hypersensible)** : c'est la méthode la plus sensible avec une grande sensibilité de  $(0,001\mu\text{UI/mL})$  [30].

Il existe plusieurs méthodes de dosage de la TSH qui ont évoluées au fil du temps avec les recherches ce qui a valu à des immuno-dosages de la TSH :

#### ➤ **Radio-immuno-dosage**

C'est une méthode de dosage et d'analyse quantitative basée sur le principe de la réaction antigène-anticorps associée à un complément radioactif (un radio-isotope).

Elle est utilisée selon deux techniques : méthode par compétition (RIA) et la méthode Sandwich (IRMA), utilisant  $I^{125}$  comme radioactif.

Elle est caractérisée par sa grande sensibilité et sa grande spécificité [31].

#### ➤ **Enzymo-immunoassay (EIA)**

C'est une méthode de dosage et d'analyse compétitive, utilisant un signal enzymatique.

L'anticorps est marqué par une enzyme à laquelle il est lié; cela masque l'enzyme.

La TSH (non marquée) est ajoutée à l'anticorps marqué, ce qui provoque sa libération et son interaction donnant la coloration à la solution.

L'intensité de la réaction enzymatique est mesurée par une lecture optique dans l'ultraviolet (340 nm) [32].

### ➤ **Fluoroimmunoassay (FIA)**

C'est une méthode de dosage et d'analyse compétitive, basée sur la fluorescence qui est une conjugaison d'un Ac et d'un composant fluorescent.

La différence de rotation de la lumière induite fait la révélation du complexe antigène-anticorps.

À l'état libre, la molécule marquée tourne librement et rapidement induisant une polarisation faible. Lorsqu'il n'y a pas de molécule à doser, la molécule marquée se fixe sur l'Ac formant une grande molécule à rotation faible et induisant une polarisation élevée de la lumière incidente [32].

### ➤ **Chimiluminescence**

C'est une technique utilisant une réaction chimique pour produire de la lumière. La lumière est vue à l'œil nu. L'émission de la lumière commence immédiatement après le début de la réaction chimique est sera calculer pour faire le dosage du réactif ajouté. L'émission lumineuse peut provenir :

- Soit du marqueur (luminophore).
- Soit d'une molécule transformée par une enzyme spécifique utilisée comme marqueur.

Cette méthode de dosage a des avantages et des inconvénients :

#### **Avantages**

- Contrairement à la fluorescence, la chimiluminescence est caractérisée par un spectre d'émission. Elle n'a pas besoin d'une lumière d'excitation et donc il n'y a pas de perturbation par la lumière parasite.
- Le signal a une grande spécificité.
- Lecture rapide car l'émission varie d'une seconde à quelque dizaines de seconde.

#### **Inconvénients**

- Problème de reproductibilité du signal.
- Lecture rapide est donc unique.
- Il est impérativement que la mesure se fasse par un automate pour contrôler l'infection du réactif et la mesure de la lumière émise; cela évitera les inconvénients [34].

## **1.4. Dosage de T3 et T4**

Les HT circulantes dans le sang sous deux formes liée ou libre. La T3L et la T4L rentrent à la cellule et exercent un effet biologique tandis que la T3 et la T4 liées aux protéines de transport ne rentrent pas dans la cellule, elles sont biologiquement inertes [28].

Le dosage de la fraction libre T4L et T3L a supplanté celui des hormones totales en raison d'une meilleure sensibilité et spécificité diagnostiques [27].

Le dosage des hormones totales à une place limitée en recherche. Il est le plus facile à développer, les HT sont mesurées à l'échelle nanomolaires [28].

Le dosage de T3L et T4L par dialyse/RIA est la technique de référence actuelle. Elles sont mesurées au niveau picolaire car elles sont présentes dans le sang avec une valeur respectivement de 0,02 % et 0,2 % [28].

L'interprétation des bilans hormonaux thyroïdiens doit prendre en compte le type et la qualité du dosage effectué, les prises médicamenteuses et la pathologie sous-jacente [27].

#### **1.4.1. Dosage de T3L et T4L**

En biochimie il y'a plusieurs méthodes de dosage des HT libres, la concentration de T3L et T4L est très faible, cela présente une difficulté pour le dosage.

La concentration des HT libre est estimée à partir des HT liée aux protéines. C'est l'équilibre dynamique H/P porteuse, cet équilibre ne doit pas être perturbé par l'addition des réactifs de l'immuno-dosage (**Tableau 08**).

Au paravent, des méthodes physiques étaient utilisées pour séparer avec précision les hormones de la fraction prédominante liée aux protéines :

- Par dialyse à l'équilibre.
- Ultrafiltration avant le dosage de l'hormone sur le dialysant ou éluant.
- Dans le dialysat ou l'ultra-filtrat, la T4 ou la T3 est dosée directement par une méthode radio-immunologique (RIA) très sensible.

Ces méthodes absolues sont techniquement exigeantes, difficiles à utiliser et relativement chères pour un usage de routine en biologie clinique et sont en principe uniquement disponibles dans des laboratoires de référence. Par conséquent, elles ont été remplacées par des méthodes relativement plus faciles, plus rapides et directes sur l'échantillon sérique.

Si la capacité de fixation sur le sérum est diminuée, ces techniques présentent un biais négatif, car l'équilibre préexistant entre la forme liée et libre est perturbé.

Toutes les techniques actuelles présentent donc une estimation de T3L et T4L.

Ces méthodes ont en commun une réaction directe du sérum avec un anticorps monoclonal ou polyclonal antihormone. Cet anticorps séquestre une fraction de l'hormone.

Ces techniques de dosage mettent en jeu un ligand qui entre en compétition avec l'hormone pour la fixation sur les sites des anticorps. Elles se différencient par la façon de quantifier l'occupation des sites anticorps [28, 29].



**Tableau 08. Différentes méthodes de dosage de Thyroxine libre (T4L) et de Triiodothyronine libre (T3L) [Réf 19]**

Méthode	Qualité	Limites	Interférences
Dialyse/RIA Ultrafiltration RIA	Méthodes absolues de référence historique	Technique lourde et longue	Pas d'interférence lors de dysalbuminémie familiale, ni avec les AC antihormone thyroïdienne. Effet in vitro de l'héparine
Immun dosage en deux étapes	Pas de contact entre le ligand et le sérum Méthode automatisable	Méthode relative	Pas d'interférence lors de dysalbuminémie familiale, ni avec les Ac antihormone thyroïdienne
Immunodosage en une étape avec ligand marqué, traceur analogue radioactif	Méthode reproductible	Méthode relative. Influence de la concentration en protéines de transport	Interférence lors de dysalbuminémie familiale, et avec Ac antihormone thyroïdienne Baisse paradoxale de T4L Sous Héparine
Immunodosage en une étape avec ligand macromoléculaire marqué	Méthode automatisable, reproductible	Méthode relative Peu d'effet des protéines de transport	Interférence lors de dysalbuminémie familiale trousse-dépendante Possible interférence avec Ac antihormone thyroïdienne
Immunodosage en une étape avec Ac marqué	Méthode automatisable, reproductible Absence de réactivité du ligand avec les protéines de transport	Méthode relative	Faible interférence lors de dysalbuminémie Possible interférence des Ac anti-T4 pour T4L homologue et Ac anti-T3 pour T4L homologue et T3L hétérologue Interférence possible avec Ac Antiphase solide

Ac : anticorps ; RIA : Radio immuno-essai

Les méthodes utilisées sont des immuno-extractions à une ou à deux étapes :

#### 1.4.1.1. Les immunodosages à une seule étape

Ils utilisent le marquage : un ligand marqué, un traceur marqué, un traceur analogue marqué, un ligand macromoléculaire marqué ou un anticorps marqué par la technique SPALT (*Solide Phase Antigen linked Technique*).

Une seule incubation met en contacte le sérum, le ligand et anticorps (l'anticorps est très spécifique n'entraîne pas de réaction croisée), ce qui s'exprime par de nombreuses causes d'erreurs dans tous les techniques :

- Modification des concentrations des protéines vectrices circulantes.

- Certains médicaments sont croisés avec des réactions.
- Les auto-anticorps circulants.
- Anticorps hétérophiles.

Les techniques en deux étapes sont quant à elles peu sensibles à cette interaction [29].

#### **1.4.1.2. Les immunodosages en deux étapes**

Ce sont des méthodes d'immuno-extraction en deux étapes :

- La 1<sup>ère</sup> étape : les anticorps (anti-T4 pour le dosage de la T4 et anti-T3 pour le dosage de la T3) sont immobilisés sur un support solide (tube, particules ou Sephadex ultrafin) pour séquestrer une petite proportion d'hormone totale d'un échantillon de sérum dilué.
- Après une courte période d'incubation, les éléments non liés sont éliminés avant la deuxième étape dans laquelle une quantité suffisante d'hormone marquée est ajoutée pour se lier aux sites inoccupés de l'anticorps.
- La 2<sup>ème</sup> étape : après lavage, le ligand marqué est ajouté et permet de mesurer les sites restés libres.

L'avantage de cette technique est de ne pas mettre en contact directe le ligand avec le sérum. La technique est protégée des interférents en rapport avec les anomalies de protéines de transport ou les anticorps interférents [29].

#### **1.4.2. Dosage de T3T et T4T**

Les méthodes de dosage de (T4T, T3T) ont été évaluées aux cours des dernières années grâce à une variété d'apports technologiques. Elles sont pratiquement abandonnées à cause de la présence de plusieurs interférents lors du dosage.

Dans les années 50, le test PBI (*Iode Binding Protein*) calculait la T4T à partir des iodures liés aux protéines. Dans les années 60 ils ont été remplacés par les méthodes de compétition utilisant les protéines de liaison. Dans les années 70 les méthodes de dosage radio-immunologique RIA ont vu le jour.

Actuellement le dosage de la concentration sérique des HT totales sont dosées par des méthodes immunologiques compétitives non isotopiques utilisant :

1. Des enzymes (ELISA).
2. Des molécules chimio-luminescentes comme signaux sur automates.
3. De la fluorescence.

Le dosage des HT totales nécessite la présence d'un inhibiteur utilisé pour dissocier les hormones thyroïdiennes des protéines de liaison.

Parmi ces inhibiteurs il y'a ANS (Le 8-aniline-naphtalène-sulfonique). Ces inhibitions ainsi que la dilution des échantillons sont très importants dans les tests modernes car ils facilitent la liaison des hormones aux anticorps.

Le dosage nécessite aussi des diluants pour reconstituer les préparations de T4L et T3L employés comme calibrateurs de deux types : des matrices de protéines modifiées ou des préparations des sérums humains dépourvus d'hormones par divers moyens. La composition de la matrice protéique du calibrateur doit être différente à celle du sérum du patient.

L'hormonémie totale dépend de la concentration en protéines vectrices et de la liaison des hormones à ces protéines, cela présente un point négatif pour l'interprétation.

Pour que le dosage soit valable, les HT doivent être libres des interférences qui augmentent beaucoup plus la concentration des T3T et T4T.

## **2. INTERFERENCES DE DOSAGE DE LA TSH ET DES HT**

### **2.1. Facteurs pré-analytiques**

#### **2.1.1. Variables physiologiques**

En pratique, le sexe; la race; la saison; la phase du cycle menstruel; le tabagisme; l'activité physique; le jeûne ou la stase veineuse (Induite par la phlébotomie) n'ont que des effets mineurs sur les normes de référence du bilan thyroïdien [27].

##### **2.1.1.1. Relation TSH/T4 libre dans le sérum**

Il existe une relation log/linéaire inverse entre la TSH sérique et les concentrations de la T4L lorsque la fonction hypothalamo-hypophysaire est normale.

Une légère élévation ou toute déficience de la T4L détectée par l'hypophyse, par rapport au point de repère individuel de la T4L, entraîne une réponse amplificatrice et inverse de la sécrétion de la TSH (Phénomène de rétrocontrôle ou feedback).

Par conséquent, les anomalies de la TSH sérique précèdent l'apparition d'une T4L anormale dans les dysfonctionnements thyroïdiens, en raison de la réponse exponentielle de la TSH même à faibles modifications de la T4L.

De plus, les résultats des mesures de la TSH sérique peuvent conduire à un diagnostic erroné pendant les périodes transitoires lié à un état thyroïdien instable (les phases initiales du traitement de l'hyper et de l'hypothyroïdie; au cours d'un changement de posologie de la T4L). Par conséquent, il faut 6 à 12 semaines pour que la sécrétion hypophysaire de TSH se rééquilibre à un nouveau statut fonctionnel thyroïdien [27].

### **2.1.1.2. Âge**

Chez le sujet âgé normothyroïdien, les niveaux de la TSH sérique augmentent pour chaque décennie mais aussi la prévalence des concentrations de TSH sérique basses est élevée par rapport à celle du sujet plus jeune.

Chez les Nouveau-nés, Nourrissons et Enfants, ils diminuent progressivement. La maturation et la modulation progressive de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien entraîne une diminution progressive du rapport TSH/T4L. Par conséquent, un taux plus élevé de la TSH sérique est typiquement observé dans cette tranche d'âge [27].

### **2.1.1.3. La Grossesse**

Pendant la grossesse, la production d'œstrogènes augmente progressivement. Cela entraîne une élévation des niveaux de TBG jusqu'à 2-3 fois par rapport à celle observée avant la grossesse. Cette élévation de la TBG modifie les normes de référence de la T4T et de la T3T. Ces changements sont liés également à un taux de TSH sérique infranormal s'observant dans environ 20 % des grossesses au cours du premier trimestre [27].

## **2.1.2. Variables pathologiques**

### **2.1.2.1. Médicaments**

L'élévation de la TBG induite par les œstrogènes fait augmenter les taux sériques de T4T, mais elle n'a aucun effet sur la concentration sérique de la TSH (la sécrétion de TSH par l'hypophyse est contrôlée par la T4L, indépendamment des effets des protéines de liaison). Les glucocorticoïdes (à fortes doses) inhibent la sécrétion de TSH et abaissent le taux sérique de la T3.

La dopamine inhibe également la sécrétion de TSH et peut même masquer la concentration élevée de la TSH dans l'hypothyroïdie primaire en milieu hospitalier.

Le propranolol (utilisé dans le traitement des thyrotoxicoses) inhibe la conversion de T4 en T3. Alors que le propranolol à fortes doses peut entraîner une élévation de la TSH chez le sujet normo-thyroïdien.

L'iode, contenu dans des solutions désinfectantes de la peau, des produits de contraste radio-opaques employés en coronarographie et CT-scanners, des médicaments anti-arythmiques comme l'amiodarone, il peut entraîner des hyper- comme des hypothyroïdies chez des individus prédisposés.

L'administration d'héparine par voie intraveineuse peut libérer des acides gras libres (AGL ou FFA) en stimulant la lipoprotéine-lipase qui inhibe la liaison de la T4 aux protéines sériques cela entraîne une élévation artificielle de la T4L [27].

### **2.1.2.2. Maladies non thyroïdiennes sévères (NTI)**

La “ maladie non thyroïdienne”, est souvent utilisée pour décrire un patient qui a des anomalies dans leur bilan thyroïdien même avec une fonction thyroïdienne normale, cela résulte d’une inhibition centrale “ mal-adaptée ” des hormones de libération hypothalamiques dont la TRH.

La plupart des anomalies qui interviennent dans les dosages thyroïdiens est liée à la sévérité et aux stades des maladies chroniques ou aiguës liées à l’âge. Ainsi qu’aux facteurs techniques et aux effets des médicaments administrés dans cette tranche d’âge.

Il a été prouvé que le dosage de T4L ou de la TSH sérique n’est pas une spécificité considérée pour détecter les dysfonctionnements thyroïdiens lors une NTI sévère, et l’évaluation de la fonction thyroïdienne en milieu hospitalier dans ce cas soit limitée aux symptômes cliniques ou aux antécédents de dysfonction thyroïdienne [27].

### **2.1.3. Variables de l’échantillon**

#### **2.1.3.1. Stabilité**

Les hormones thyroïdiennes sont relativement stables si l’échantillon est stocké à température ambiante, réfrigéré ou congelé. Alors que, la T4 sérique reste stable pendant des mois lorsqu’elle est stockée à  $+ 4^{\circ} \text{C}$  ou même pendant des années lorsqu’elle est congelée à  $-10^{\circ}\text{C}$ . La TSH et la T4T dans des échantillons séchés de sang et stockés en présence d’un dessiccant pour le dépistage des hypothyroïdies néonatales, sont stables pendant des mois [27].

#### **2.1.3.2. Constituants du sérum**

Dans les dosages radio-immunologiques, l’hémolyse, la lipémie, et l’hyperbilirubinémie n’ont pas un effet interférant. Alors que, les AG libres dans le sérum diminuent les valeurs de la T4T (en particulier dans les NTI) en affectant sur les protéines de la liaison sérique [27].

#### **2.1.3.3. Collecte des échantillons et procédure**

Généralement, on recommande le sérum comme le meilleur échantillon pour le dosage plutôt que du plasma sur EDTA ou traité à l’héparine.

Les échantillons de sang total coagulé pendant 30 minutes au moins avant la centrifugation et la séparation donnent des résultats optimaux avec un rendement maximal du sérum. Le sérum peut ensuite être stocké à  $+ 4^{\circ} \text{C}$ - $8^{\circ} \text{C}$  pendant une semaine [27].

#### **2.1.4. Variations biologiques**

Les niveaux sériques des hormones thyroïdiennes et leur précurseur protéique, la thyroglobuline (Tg) sont très stables (intra-individuellement) pendant 1 à 4 ans. Cependant, tous les échantillons thyroïdiens montrent une plus grande variabilité interindividuelle par rapport à celle intra-individuelle.

Les niveaux sériques de la TSH montrent également une variabilité élevée, aussi bien inter-qu'intra-individuelle. Cette variabilité reflète principalement la demi-vie brève de la TSH (~60 minutes) avec ses variations circadiennes et diurnes, où les niveaux plafonnent la nuit et atteignent leur niveau minimum entre 10 et 16 heures [27].

#### **2.2. Facteurs analytiques de dosage**

Les interférences analytiques ont été définies comme étant la résultante de l'effet d'une substance présente dans l'échantillon, responsable d'une altération de la valeur correcte du résultat d'un analyte. Ce dernier étant généralement exprimé en concentration ou en activité [35]. Une interférence peut soit augmenter la valeur du résultat (interférence positive) ou le diminuer (interférence négative) [36].

##### **2.2.1. L'effet crochet**

Interférence spécifique aux dosages immunométriques. Si la concentration en antigène est supérieure à celle des anticorps, le dosage de l'antigène peut-être rendu faussement basse. Ce phénomène concerne des analytes dont la concentration peut varier sur plusieurs ordres de grandeurs. Il peut être évité par l'utilisation de dosage en deux étapes ou en diluant l'échantillon. Toutefois un tel mécanisme n'a pas été décrit pour la TSH [36].

##### **2.2.2. Les anticorps hétérophiles (HAMA)**

Ces anticorps se divisent en deux groupes. Soit ce sont des AC faiblement réactifs, multi-spécifiques et poly-réactifs correspondant à un facteur rhumatoïde (de type IgM), soit ce sont des AC largement réactifs dues aux infections ou un traitement contenant des AC monoclonaux, ce sont les "HAMA". Successivement, de tels AC peuvent correspondre à des immunoglobulines humaines anti-animal (HAAA), produits contre des AG spécifiques d'origine animale (l'exemple des travailleurs manipulant des animaux).

HAMA comme HAAA, affectent la méthodologie des immuno-dosages plus que des tests immunologiques par compétition, en formant un pont entre l'anticorps de capture et l'anticorps du signal et entraîne un faux signal. Ce qui conduit à des résultats très élevés et erronés.

Des essais actuels essaient l'emploi de combinaison schimériques d'anticorps et d'agents bloquants afin de neutraliser les effets des HAMA [27].

### **2.2.3. Auto-anticorps**

Ce sont des anticorps endogènes dirigés contre les analytes eux-mêmes. Ils peuvent se lier soit à l'hormone libre, soit au ligand marqué entrant en compétition avec l'hormone à doser et peuvent donc être responsables d'une interférence positive ou négative.

Ce type d'interférence est plus rare dans le dosage de la TSH, mais il a été découvert récemment des cas de macro-TSH. Dans cette situation une molécule de TSH est liée à une immunoglobuline anti-TSH, l'ensemble formant un complexe de haut PM avec une activité biologique réduite aboutissant à une fausse élévation du taux de l'hormone. Une précipitation par le poly-éthylène-glycol est souvent utiliser pour éviter cette interférence [36].

### **2.2.4. Biotine (Vitamine B7)**

La biotine a une affinité très élevée pour la streptavidine. Cette dernière est utilisée dans la deuxième phase du dosage compétitif de T4, étape au cours de laquelle elle se lie au ligand marqué (la T4-biotinylée), fixé aux AC avant la mesure du signal [37].

Dans certains cas, la biotine atteints des concentrations très élevées et entre en compétition avec la T4-biotinylée. La T4-biotinylée non fixée à l'AC est donc éliminée lors du lavage, ce qui provoque une diminution du signal et créé une interférence négative [36].

## **3. DOSAGE DE LA TSHUS ET T4L SUR AUTOMATE IMMULITE 2000 XPI : EXPERIENCE DU LABORATOIRE DE BIOCHIMIE DU CHUC**

Le laboratoire de Biochimie est doté de plusieurs automates pour les dosages biologiques :

- ✓ IMMULIT 2000 « SIEMENS, ex-DPC »
- ✓ ELECSYS et COBAS « ROCHE »
- ✓ ARCHITECT « ABBOTT »
- ✓ ADVIA« ROCHE »

Les dosages hormonaux sont tous réalisés par chimiluminescence basée sur les réactions immunologiques anticorps-antigène, par la méthode sandwich ou par compétition selon la nature et la concentration de l'hormone. Les résultats sont rendus dans les 24 heures avec possibilité de traiter les urgences.

### **3.1 Caractéristiques de l'Automate IMMULITE® 2000 XPi**

- un analyseur d'immuno-analyse à accès aléatoire continu avec un débit maximum de 200 tests par heure.
- Il possède la fiabilité attendue de la famille de produits IMMULITE.
- La stabilité à bord des réactifs pendant 90 jours minimise les déchets.
- Capacités de réexécution, de dilution et de réflexe pour minimiser le temps du technologue.
- La fonctionnalité Auto Start, y compris la maintenance quotidienne automatisée et la planification du contrôle qualité, réduit les opérations pratiques.
- Moniteur à écran tactile de 19 pouces pour une navigation facile.
- Coupelles à échantillons tubulaires pour la manipulation de microéchantillons.
- Options disponibles pour l'alimentation directe en eau et la goulotte de déchets solides en vrac.
- Solutions d'automatisation Siemens disponibles via VersaCell® Systems [38].

### **3.2. Dosage de la TSHuset de T4L sur Immulite 2000 XPi**

#### **3.2.1. Prélèvement et préparation de l'échantillon**

Les prélèvements sanguins sont réalisés au niveau de la veine du pli du coude. Le sang prélevé est recueilli dans des tubes anticoagulants (Héparine de lithium) et des tubes secs, numéroté dans des étiquetés pour chaque patient, puis centrifugés à 3000 tours pendant 05 min pour la récupération du sérum.

#### **3.2.2. Fonctionnement de l'Immulite 2000 XPi**

IMMULITE 2000 XPi utilise un anticorps spécifique au test ou des billes de polystyrène revêtues d'antigène comme phase solide.

Une perle est distribuée dans un tube de réaction spécialement conçu, qui sert de récipient pour les processus d'incubation, de lavage et de développement de signaux.

Une fois l'échantillon incubé avec un réactif marqué à la phosphatase alcaline, la réaction est mélangé et séparé de la perle en faisant tourner le tube de réaction à grande vitesse le long de son axe vertical.

Le fluide est transféré dans une chambre de puisard coaxiale, qui fait partie intégrante de la station de lavage de billes/tubes. Dix lavages des amorces discrets se produisent en quelques secondes, permettant la réaction.



Les tubes doivent être traités séquentiellement avec une synchronisation uniforme. La perle reste dans la réaction.

Le marqueur lié est ensuite quantifié en utilisant le substrat de dioxétane pour produire de la lumière. La lumière est émise lorsque le substrat chimio-luminescent réagit avec le marqueur de phosphatase alcaline lié à la perle.

La quantité de lumière émise est proportionnelle à la quantité d'analyte présent à l'origine dans l'échantillon. Cette émission lumineuse est détectée par le tube photomultiplicateur (PMT) et les résultats sont calculés pour chaque échantillon [38].

### **Remarque**

Une calibration est nécessaire avant de faire l'ajustement pour avoir des paramètres faibles :

- Choisir le lot
- Entrer le code bar
- Le niveau haut
- Le niveau bas

### **3.2.3. Méthode de dosage de L'IMMULITE 2000 Xpi**

Au sein de CHU- Constantine L'IMMULITE 2000 est utilisé pour faire un diagnostic *in vitro* par le dosage quantitatif de la T4L et la TSH dans le sérum et le plasma hépariné (Le réactif de la T3 libre n'est pas disponible).

IMMULITE 2000 utilise une méthode d'immuno-analyse compétitive en phase solide utilisant la chimiluminescence, avec marquage enzymatique.

La phase solide (bille) est revêtue d'un anticorps monoclonal murin anti-T4 ou anti-TSH. La phase liquide consiste en de la phosphatase alcaline (intestin de veau) associée à de la T4 ou de la TSH.

L'échantillon provenant du patient et le réactif sont incubés avec la bille enrobée pendant 30 minutes. Pendant ce temps, la T4 libre et la TSH contenue dans l'échantillon entre en concurrence avec la T4 et TSH associée à l'enzyme dans le réactif pour un nombre limité de sites de liaison de l'anticorps sur la bille.

L'échantillon libre et le conjugué enzymatique sont alors retirés par des lavages en centrifugeuse. Enfin, le substrat chimiluminescent est ajouté au tube de réaction contenant la bille et le signal est généré proportionnellement vers l'enzyme liée.

**Tableau 09. Valeurs de référence de T4L : Population Adulte**

	<b>Intervalle (pmol /L)</b>
Euthyroidie	11,5 - 22,8

**Tableau 10. Valeurs de référence de T4L : Population Pédiatrique**

<b>Groupe d'Age</b>	<b>Intervalle (pmol/L)</b>
Nourrissons (1-23mois)	10,3 – 16,3
Enfants (2-12 ans)	9,5 – 16,5
Adolescents (13-20ans)	9,7 – 16,3

**Tableau 11. Valeurs de référence de TSH : Population Adulte**

	<b>Intervalle (uUI/mL)</b>
Euthyroidie	<b>0,4 – 4</b>

L'IMMULITE 2000 T4 libre et TSH est un test direct, les résultats sont calculés par interpolation à partir des courbes de calibration (mémorisées) établies à partir de concentrations de T4 L et de la TSH [39].

À cet égard, l'indice de détermination de T4L et TSH se différencie ; nécessite une étape de pré-incubation pour le calibrage de l'appareil. Les valeurs de références déterminées par le laboratoire fournisseur sont présentées sur les tableaux 9, 10 et 11.

# CHAPITRE IV

## Glande Thyroïde Et Vieillessement

---

# CHAPITRE IV

## Glande Thyroïde Et Vieillesse

---

### 1. DEFINITIONS DES CONCEPTS

#### 1.1. Sujet âgé (selon l'OMS)

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a défini l'âge de vieillesse en deux classes [40] :

- ✓ Les personnes âgées qui ont plus de 65 ans.
- ✓ Les personnes très âgées qui ont plus de 80 ans.

#### 1.2. Vieillesse

C'est l'action du temps sur un organisme vivant qui provoque un ensemble de processus physiologiques et psychologiques modifiant la structure et les fonctions de l'organisme.

Cela entraîne une baisse des réserves fonctionnelles qui se manifeste principalement dans des situations d'agression (stress, effort, maladie aiguë, effet iatrogène) où l'organisme n'est plus capable de s'adapter.

On distingue trois types du vieillissement, le vieillissement réussi qui maintient des capacités fonctionnelles de réserves; le vieillissement avec fragilité qui présente une diminution légère à modérée des réserves exposant à un risque de décomposition fonctionnelle face à une agression et le vieillissement avec pathologies chroniques ou aiguës [41].

### 2. EFFETS DU VIEILLESSE SUR LA GLANDE DE LA THYROÏDE

La thyroïde, comme tous les autres organes, est soumise à d'importants changements avec l'âge, cela entraîne des perturbations de la fonction thyroïdienne et des modifications sur plusieurs niveaux de régulation chez le sujet âgé [3].

Le vieillissement est un processus hétérogène, induisant une augmentation de susceptibilité aux pathologies sous une forte influence de certains facteurs tels, le patrimoine génétique, l'hygiène de vie et les facteurs d'environnement [6].

Ainsi, la réduction fonctionnelle liée au vieillissement est très variable d'un organe à l'autre (vieillesse différentiel inter-organe) et l'altération d'une fonction donnée diffère complètement d'une personne à l'autre de même âge (vieillesse interindividuel) [41].

## **2.1. Changements anatomiques et physiologiques lors du vieillissement**

Au cours du vieillissement, la thyroïde rétrécit et descend dans le cou. En effet, 85 % des personnes âgées présentent des modifications de la taille ou/et de la forme de la glande.

Cela comporte l'apparition des micros ou des macro-follicules qui ont une forte influence sur la sécrétion intrinsèque des hormones thyroïdiennes.

Ces changements sont plus fréquents chez les femmes que les hommes. Les foyers d'infiltrats lymphocytaires sont la cause principale des dysthyroïdies auto-immunes. Ils touchent 50% des femmes contre 35% des hommes. Des infiltrats lymphocytaires plus gros et d'une masse plus épaisse peuvent se développer, ils détruisent le parenchyme thyroïdien entraînant une hypothyroïdie fruste puis une hypothyroïdie avérée [42,43].

De plus, la présence de micro-cancers thyroïdiens (occultes) est plus fréquente chez le sujet âgé. Cliniquement, la palpation de la glande est généralement très difficile chez la personne âgée à cause de la cyphose cervicale qui entraîne la trachée en arrière [42,44].

L'augmentation de la prévalence des nodules thyroïdiens avec l'âge nécessite le développement des méthodes d'exploration et d'estimation fiables et non chirurgicales pour cette population [3,44].

Par ailleurs, des anomalies fonctionnelles apparaissent au cours du vieillissement, il y a d'abord une réduction du captage de l'iode de 30 à 40% à cause de la diminution du volume fonctionnel de la glande thyroïde [46], puis une augmentation de la sensibilité des tissus périphériques avec une diminution de la clairance rénale et thyroïdienne [42, 47].

Des données récentes suggèrent une association entre le handicap, la fonction cognitive, le risque de maladie cardiovasculaire et la longévité chez les personnes âgées en rapport avec l'état de la fonction thyroïdienne [48].

## **2.2. Perturbations biologiques et métaboliques**

Les perturbations biologiques sont très fréquentes chez le sujet âgé, elles touchent **15%** de la population gériatrique [46]. La liaison du complexe HT-Récepteur Nucléaire se modifie avec l'âge [42,47].

La synthèse de la T4 diminue avec l'âge, en raison de l'inhibition de sa fixation sur la TBG qui est due à l'élévation de la vitesse du métabolisme de la TBG ou la réduction de sa synthèse.

En parallèle le taux plasmatique de la T4 totale ou libre reste normal en raison de la faible dégradation périphérique de la T4.

La T3 baisse chez certaines personnes âgées (syndrome de T3 basse), cela pourrait s'expliquer par une carence en sélénium, ou considérée comme un état d'adaptation métabolique dans certaines situations critiques comme un coma en milieu hospitalier [42,47].

Les maladies aiguës ou chroniques chez la personne âgée tels les traumatismes, les sepsis, l'insuffisance cardiaque, entraînent selon leur gravité des perturbations métaboliques, un syndrome de T3 basse avec une faible augmentation de la T4, un abaissement du taux de la TSH et une réduction de la T4 total ou parfois la T4 libre [46].

La TSH baisse souvent chez les personnes en phase aiguë d'une pathologie sévère ou lors de la prise de certains médicaments comme la dopamine et les glucocorticoïdes qui entraînent une inhibition de sécrétion de la TSH par l'hypophyse, pouvant entraîner une réduction de la sécrétion de T4 [46].

Le déplacement de la distribution de la TSH vers des valeurs plus élevées avec comme conséquence l'augmentation de la limite supérieure de la normale du taux de TSH est le cas le plus fréquent. Le pourcentage des individus avec une TSH basse passe de **2-3%** chez les individus jeunes à **5-6%** chez les sujets âgés, tandis que celui avec une TSH haute passe respectivement de **8 à 12%** [3,42].

La TSH peut s'élever jusqu'à 10-15  $\mu\text{UI/mL}$  en cas de psychose, de pathologies liées à l'âge, et de prise de certains médicaments comme les neuroleptiques qui stimulent la sécrétion de la TSH par l'hypophyse [49].

### **3. LIMITES DE REFERENCE DE LA TSH CHEZ LE SUJET AGE**

Les limites de référence de la TSH ont été déterminées à partir du **2,5<sup>ème</sup> percentile** et du **97,5<sup>ème</sup> percentile** après une transformation logarithmique des données. La fourchette est généralement entre **0,4 mUI/L** et **4,5 mUI/L** [44]. Toute modification, même faible, des concentrations des taux de la T3 et la T4 peut décaler la valeur de la TSH en dehors de la limite de référence [50].

Il y a quelques années, il avait été recommandé que chaque laboratoire doit déterminer son propre intervalle de référence de la TSH spécifique à l'âge, prenant en compte les particularités du sujet âgé et les variations biologiques et cliniques qui caractérisent cette tranche d'âge.

Les mesures étaient coûteuses et difficiles à déterminer, les laboratoires préféraient l'utilisation des valeurs de références fournis par les fabricants kits de dosage. Ces valeurs

étaient basées sur des échantillons de patients euthyroïdiens et donc elles n'étaient pas approuvées [51].

En 2003, *L'American National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB) a recommandé que les intervalles de référence de TSH doivent être établis à partir des limites de confiance à 95% des valeurs log-transformées d'au moins 120 volontaires euthyroïdiens normaux rigoureusement sélectionnés : sans auto-anticorps thyroïdiens (TPOAb ou TgAb) mesurés par immuno-essai sensible; sans antécédent personnel ou familial de dysfonctionnement thyroïdien; sans goitre visible ou palpable; sans médicaments à l'exception des œstrogènes et avec la prise en compte des variations biologiques de la TSH sérique (une variation diurne avec un pic tard dans la nuit/tôt le matin).

La NACB a modifié les valeurs de références de la TSH avec une fourchette comprise entre **0,4** et **2,5 mUI/L** [7,42]. Ces recommandations de la NACB ont été approuvées et cette nouvelle population de référence fournit une base valable pour déterminer l'intervalle de confiance de la TSH. Depuis, de nombreuses études ont publié leurs nouvelles limites de référence de la TSH en particulier la limite supérieure de l'intervalle.

En France, elle est de **3,6 mUI/L** pour une population de 18 à 65 ans, en Allemagne de **3,77 mUI/L** pour une population de 18 à 68 ans, au Danemark elle est de **4,07 mUI/L** pour une population de 17 à 66 ans [52].

Compte tenu de la divergence de ces résultats, la Haute Autorité de Santé française (HAS) propose de retenir comme limite supérieure la valeur de **4 mUI/L**, et de garder **2,5 mUI/L** comme limite supérieure cible lors d'un traitement substitutif [52].

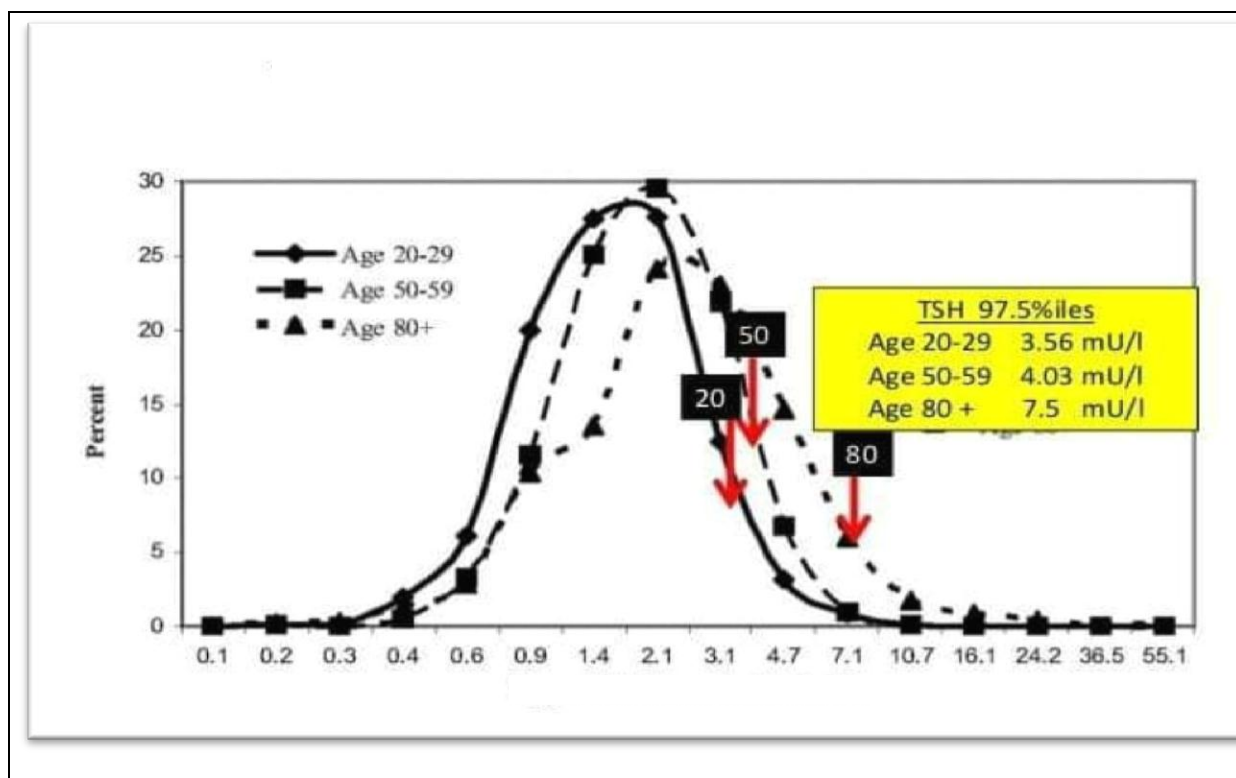
L'étude nationale sur la santé et la nutrition III (NHANESIII) aux États-Unis, était la plus grande et la plus détaillée dans ce domaine, elle a défini les limites de référence de confiance de la TSH selon les critères de la NACB en utilisant des immuno-essais actuels [48].

L'étude a suggéré que la plage de référence de la TSH est de **~0,4 à 4,5 mUI/L (Tableau 12)**.

Elle a prouvé à partir d'une courbe de distribution de la TSH que la limite supérieure de la TSH est décalée progressivement avec l'âge vers des valeurs supérieures à **4.5 mUI/L** au bout de 60 ans, et jusqu'à **7.5 mUI/L** à l'âge de 70 ans et plus, contre **3,5 mUI/L** pour les adultes de moins de 50 ans (**Figure 07**). Cette même étude a révélé également que plus de **50 %** des sujets classés comme atteints d'une hypothyroïdie avec **TSH > 4.5 mUI/L**, avaient des valeurs dans leurs limites spécifiques de l'âge et n'était pas en hypothyroïdie.

**Tableau 12. Les 2,5<sup>ème</sup> et 97,5<sup>ème</sup> percentiles des niveaux de TSH selon le groupe d'âge de la population de référence (Nombre = 1947) [Réf 53].**

Groupe d'âge (an)	Nombre	Médiane TSH (MUI/L)	2,5th percentile	97,5th percentile
14-29	370	1.75	0.40	4.91
39-39	225	1.62	0.48	4.12
40-49	243	1.63	0.40	4.73
50-59	206	1.69	0.27	5.62
60-69	303	1.64	0.43	5.2
70-79	306	1.55	0.31	5.18
80+	294	1.72	0.22	6.53



**Figure 07. Distribution de la TSH par groupe d'âge aux Etats-Unis [Réf 54].**



**Tableau 13. Valeurs de références supérieures de la TSH chez le sujet âgé**

Auteur de l'étude (année)	Age (an)	Limite supérieure de TSH ( $\mu$ UI/ml)	Référence
Boucai (2011)	60-69	4,7	56
	70-79	5,6	
	$\geq 80$	6,3	
Waring (2012)	75-79	6.16	57
	85-89	6.41	
Bremner (2012)	60-70	4.70	58
	$\geq 70$	5.28	

Plusieurs rapports récents soutiennent les recommandations de NHANESIII et à partir de leur base de données, de grandes études ont publié de nouvelles limites supérieures de références de la TSH par tranche d'âge [48].

Une étude récente longitudinale d'Australie-Occidentale (Enquête Busselton) a montré pour la première fois que la TSH sérique augmente avec le vieillissement (augmentation moyenne de **0,32 mUI/L** sur 13 ans) sans changement significatif des concentrations de T4 libre [45].

De même, une autre évaluation longitudinale de la fonction thyroïdienne dans un sous-groupe très âgé (âge moyen 85 ans) de la *Cardiovascular Health Study (All Stars Study)* a révélé que la TSH sérique augmentait de **13 %** sur une moyenne de 13 ans de suivi associée à 1,7 % d'augmentation du T4L et réduction de 13 % des niveaux totaux de T3 [48].

*Kahapola-Arachchige et al* (2012) ont défini la limite de la TSH et ont calculé le pourcentage des patients classés différemment en comparant la limite de référence de la TSH trouvée avec un seuil commun de **4  $\mu$ UI/ml** [55]. Le taux de reclassification de malade à non malade le plus élevé est observé chez les participants de 85 ans à 90ans avec **2,1 %** et chez les plus de 90 ans avec **4,7 %**.

Les auteurs ont suggéré également que la limite supérieure de l'intervalle de référence de la TSH est plus élevée chez les femmes que chez les hommes avec l'âge croissant alors que la limite inférieure est plus élevée chez les hommes que chez les femmes, la différence est minimes de **0,1-0,5 mUI/L** [55].

De nombreuses autres études ont également défini la limite supérieure de la TSH pour des personnes plus âgées dans une population de référence présentées dans le (**Tableau 13**).

L'élévation de la TSH sérique chez le sujet âgé pourrait s'expliquer par la réduction de la sensibilité hypophysaire aux hormones thyroïdiennes ou la production plus élevée d'isoformes

à activité biologique moindre et une baisse avec l'âge de la capacité de production de la thyroïde [59].

Cette constatation, n'a pas été confirmée dans l'étude de Rotterdam dans laquelle les niveaux de TSH sont restés stables sur un intervalle de **6,5  $\mu$ UI/ml** alors que les niveaux de T4L ont augmentés [7].

Une analyse de la *Baltimore Longitudinal Study of Aging* a révélé que les changements dans les tests de la fonction thyroïdienne, sont courants, en particulier dans les groupes plus âgés, et la régression vers la moyenne est en partie responsable de cette constatation. Fait important, les changements de TSH et de T4L sur une période de 7 ans étaient associés à une mortalité accumulée [7].

De plus. Toutes les études précédentes (Whickham, NHANES III, Busselton et CVHS *AllStars Surveys*) ont été menées dans des zones suffisamment iodées.

Contrairement à ces résultats, Une étude transversale réalisée dans une zone déficiente en iode a montré que les niveaux sériques de TSH diminuaient progressivement avec l'âge, alors que le taux de T4L n'augmentait que chez les participants de plus de 60 ans.

Les auteurs ont émis l'hypothèse que ce résultat pourrait être en rapport avec le développement de l'autonomie thyroïdienne après une insuffisance en iode de longue date, bien que le statut en iode lui-même n'ait pas été mesuré dans cette cohorte [48].

Une étude antérieure réalisée dans une zone auparavant carencée en iode en Allemagne a montré une plage de référence inférieure (**0,25 à 2,12 mUI/L**) pour la TSH sérique chez les personnes sans maladie thyroïdienne [48].

La variabilité intra-individuelle de la mesure TSH doit être également prise en compte lors la détermination d'une gamme de référence de TSH.

Plusieurs études sur les données présentent une variation significative des mesures répétées de TSH au fil du temps chez le même individu. Chaque personne a un point de destinataire spécifique et unique pour les niveaux d'hormones thyroïdiennes, qui est en partie génétiquement déterminé, c'est l'exemple des études sur les jumeaux [7].

#### **4. IMPLICATION DE LA TSH SERIQUE DANS LE DIAGNOSTIC DES DYSTHYROÏDIES SUBCLINIQUES CHEZ SUJET AGE**

La TSH sérique est le paramètre biochimique le plus utilisé pour le diagnostic et la surveillance des dysthyroïdies.

Le taux de la TSH sérique reflète parfaitement l'effet biologique des hormones thyroïdiennes avec une très grande spécificité grâce à la grande sensibilité des cellules thyroïdiques hypophysaires à la moindre perturbation de l'hormonémie.

Il existe une relation log-linéaire entre TSH et T4, un double changement du taux de T4 sérique conduit à une altération de 100 fois de la TSH en circulation [7].

De plus, la TSH sérique constitue l'indicateur le plus fiable du statut thyroïdien au niveau tissulaire. Des études portant sur l'excès ou la carence légère (infra-clinique) en hormones thyroïdiennes (TSH anormale/T4L et T3L dans la zone normale) démontrent l'existence d'anomalies de marqueurs de l'action des hormones thyroïdiennes au niveau de nombreux tissus comme le cœur, le cerveau, l'os, le foie et les reins [27].

Au cours des dernières décennies, les dosages d'estimation de la TSH sérique se sont améliorés et les dosages immunologiques actuels ont la capacité de détecter des niveaux très faibles (**moins de 0,1 mUI/L**). Cependant, la mesure de la TSH n'est pas fiable pour diagnostiquer le dysfonctionnement thyroïdien des patients qui souffrent d'une maladie hypophysaire ou reçoivent des médicaments qui modifient la sécrétion de TSH (amiodarone, lithium particulièrement) [7].

#### **4.1. Diagnostic de l'hyperthyroïdie subclinique chez le sujet âgé**

##### **Cas clinique 01**

Il s'agit de la patiente BA, âgée de 89 ans, hypertendue depuis plus de 20 ans, se plaint chez son cardiologue de palpitation, son examen cardiovasculaire est sans anomalies et la thyroïde est non palpable sans autres signes de dysthyroïdie. Un bilan hormonal thyroïdien pratiqué et reconstruit retrouve une TSHus à 0,04  $\mu$ UI/ml (N : 0,35-4,94  $\mu$ UI/ml) et une T4L à 18 pmol/l (N : 9-19 pmol/l). Confiée à un endocrinologue, ce dernier complète l'exploration par un dosage des anticorps antithyroïdiens et un taux de TCT (Thyrocalcitonine) revenus normaux ainsi qu'une échographie thyroïdienne qui fait découvrir un petit nodule lobaire droit. Un adénome toxique est suspecté et confirmé par une scintigraphie thyroïdienne.

La patiente a refusé un traitement radical; son endocrinologue, en concertation avec le cardiologue, préconise une surveillance régulière clinique et hormonale sous bêtabloquants.

##### **Discussion**

Nous sommes bien devant une hyperthyroïdie fruste secondaire à un adénome chaud, pré-toxique chez une patiente âgée.

Les symptômes de l'hyperthyroïdie chez le sujet âgé peuvent différer du jeune adulte, ils peuvent manquer ou se résumer à quelques signes :

- Signes cardiovasculaires comme une tachycardie, une dyspnée à l'effort ou des troubles du rythme comme une fibrillation auriculaire
- Perte de poids et augmentation de l'appétit
- Faiblesse et asthénie

Le dosage de la TSH sérique est suffisant, en première intention, pour le diagnostic d'une hyperthyroïdie chez le sujet âgé [60].

Si la TSH est isolément abaissée, le dosage doit être répété après quelques semaines et si la diminution est confirmée, un bilan étiologique de cette hyperthyroïdie infra-clinique sera entamé [61].

Si la valeur basse de la TSH est très voisine à la borne inférieure de la range spécifique à l'âge, un nouveau dosage de la TSH de 3<sup>ème</sup> génération est recommandé en raison de sa bonne spécificité. De plus, un dosage complémentaire de la T4L ± T3L et une enquête étiologique est nécessaire pour confirmer le diagnostic et préciser l'intensité de l'hyperthyroïdie [60].

La décision de traiter ou de surveiller une hyperthyroïdie fruste est individuelle et dépend de plusieurs facteurs : l'âge avancé du patient, le grade de l'hyperthyroïdie (**Grade 1 : TSH 0,1-0,39 µUI/ml, Grade 2 : TSH 0,1 µUI/ml**), la cause de l'hyperthyroïdie, du risque de survenue de trouble du rythme et de la présence de cardiopathie ou d'ostéoporose.

Un algorithme décisionnel de diagnostic étiologique et de prise en charge de l'hyperthyroïdie subclinique est présenté dans **l'Annexe II** selon les recommandations de l'European Thyroid Association [62].

## **4.2. Diagnostic d'hypothyroïdie subcliniques chez le sujet âgé**

### **Cas clinique**

Le laboratoire de Biochimie reçoit un prélèvement sanguin pour dosage de TSH chez un patient de 67 ans, sur la fiche s'est écrit suspicion d'hyperthyroïdie devant une asthénie associée à une arythmie par fibrillation auriculaire.

Le taux est revenu à 7,89 µUI/ml, le biochimiste contacte le médecin traitant et apprend que le patient est sous amiodarone depuis 6 mois, il rend le résultat et recommande un complément d'investigation. Ce dernier a retrouvé un taux de T4L à la limite supérieure de la normale, des anticorps anti-TPO négatifs et une échographie thyroïdienne sans anomalies.

Le diagnostic d'hypothyroïdie secondaire à la prise d'amiodarone est posé et le médecin traitant a décidé l'abstention thérapeutique avec un suivi hormonal régulier.

## Discussion

Le dosage de la TSH sérique est le test critique pour le diagnostic et la surveillance des hypothyroïdies [7].

La TSH a permis de poser le diagnostic d'une hypothyroïdie primaire chez notre patient, le dosage de la T4L est préconisé en deuxième intention afin d'affiner le diagnostic. L'European Thyroid Association (ETA) définit l'hypothyroïdie fruste en deux catégories selon le taux de TSH [63].

- Taux de TSH modérément élevé (4,0-10,0 mUI/L),
- Taux de TSH sévèrement élevé (> 10,0 mUI/L).

Une TSH élevée isolément doit être contrôlée dans un mois si présence de signes cliniques et 3 mois en l'absence de symptômes. Elle ne nécessite pas systématiquement une exploration complémentaire à visée étiologique.

La HAS recommande de ne pas individualiser une forme particulière d'hypothyroïdie fruste de la personne âgée, et de ne pas organiser de dépistage systématique [51,61]. Alors que d'autres auteurs recommandent de mesurer le taux de TSH sérique tous les 5 ans chez les personnes de plus de 65 ans [64].

Un taux de TSH très élevé contrastant avec une concentration normale de T4L doit faire évoquer la possibilité d'interférences de dosage, notamment chez les personnes ayant bénéficié d'investigations ou de traitements utilisant des anticorps monoclonaux de souris ou ayant une pathologie comportant la présence de facteurs rhumatoïdes [62].

Le dosage des anticorps anti-péroxydase et anti-thyroglobuline n'est pas prédictible d'une pathologie thyroïdienne car ils sont souvent positifs chez la plupart des personnes âgées avec une fonction thyroïdienne normale et sans goitre, leur recherche ne doit être réalisée qu'en deuxième intention après identification d'une valeur pathologique de TSH [6].

Un algorithme décisionnel de prise en charge de l'hypothyroïdie du sujet âgé est présenté dans l'**Annexe III** [65].

Une fiche de renseignement bien rempli aide le biologiste à mieux interpréter le résultat (**voir annexe IV**), l'amiodarone est le 1<sup>er</sup> médicament à rechercher en cas de dysthyroïdies particulièrement si le patient présente un trouble du rythme, c'est le cas de notre patient.

## **5. CONFUSION ENTRE L'EFFET DU VIEILLISSEMENT ET LA PATHOLOGIE THYROÏDIENNE**

La présentation clinique du dysfonctionnement thyroïdien est non spécifique et diffère complètement de celle du sujet plus jeune en raison de la symptomatologie plus fruste dans cette population [7].

Il est important de faire la distinction entre l'effet du vieillissement physiologique sur la glande thyroïdienne et une pathologie thyroïdienne réelle chez le patient âgé [6].

Comme la distribution de la TSH et les limites de référence se déplacent vers des concentrations plus élevées avec l'âge, la prévalence de l'hypothyroïdie subclinique peut être surestimée.

Il existe des preuves suggérant que les élévations mineures de la TSH ne sont pas associées à certains troubles constatés chez les personnes âgées tels que l'altération de la qualité de vie, les symptômes, la cognition, les événements cardiovasculaires et la mortalité [7].

Une augmentation transitoire et réversible de la TSH peut être donc rapportée à l'âge, une modification temporaire de la TSH est en relation avec une maladie aiguë ou une interférence analytique dans le dosage biologique.

Ainsi l'initiation d'un traitement par l'amiodarone, le lithium ou un neuroleptique, une insuffisance surrénale non traitée, une phase de convalescence d'une maladie grave, une exposition prolongée au froid, une phase de récupération après une thyroïdite subaiguë ou une intoxication aux thiocyanates (dans le tabagisme majeur par exemple) sont des causes d'élévation de la TSH [6,52].

Dans l'étude de Tromsø, le taux de la TSH chez les femmes ménopausées est supérieur à 97,5 centiles de l'intervalle de référence, associé à une perte osseuse significative avec une DMO au col fémoral significativement plus élevée par rapport aux femmes préménopausées [48].

Dans la plupart des grandes études, la variation génétiquement déterminée dans les tests de la fonction thyroïdienne est contenue dans la plage normale ; cependant, elle peut modifier le seuil de développement d'une TSH anormale, comme à la suite d'une auto-immunité thyroïdienne [27].

Dans l'étude des Juifs ashkénazes, un phénotype héréditaire caractérisé par une TSH sérique élevée associée à la longévité humaine a été identifié [48].

Les porteurs du polymorphisme mono nucléotidiques rs12050077 et rs10149689 dans le gène du récepteur de la TSH avaient une TSH sérique plus élevée, contribuant peut-être à une diminution de la fonction thyroïdienne et de la longévité [48].

Pour l'ETA, il existe un élargissement de la plage de référence pour la TSH sérique avec l'augmentation de l'âge, de sorte qu'une légère élévation de la TSH (4,0-7,0 mUI/L) chez les personnes âgées (> 80 ans) peut résulter d'une adaptation physiologique au vieillissement.

Il est stipulé que lorsque le dosage de TSH est supérieur à 4 mUI/L, il doit être à nouveau contrôlé un mois plus tard pour poser le diagnostic d'hypothyroïdie fruste [52].

De la même façon, l'identification d'une valeur basse de la TSH sérique chez le sujet âgé pourrait être expliquée par une insuffisance hypophysaire ; un jeûne prolongé ; des troubles psychiatriques aigus ; un traitement dopaminergiques et sérotoninergiques; les corticoïdes; l'amiodarone ; la somatostatine à forte dose ; des maladies chroniques ou aigues associées à l'âge; modification liée aux hormones thyroïdiennes dans un but de freinage de l'axe hypophyso-thyroïdien [60].

Par ailleurs, l'auto-immunité thyroïdienne est assez courante dans la population générale et devient plus fréquente avec le vieillissement. En effet, les anticorps anti-TPO sont trouvés positifs dans une proportion allant jusqu'à 30 % des Sujets âgés de 70 ans et plus [55,64].

Les maladies thyroïdiennes autoimmunes comme la thyroïdite de Hashimoto et la maladie de Graves Basedow, sont les principales causes de dysfonctionnement thyroïdien manifeste et subclinique, exclure complètement les patients atteints d'auto-immunité thyroïdienne est critique dans la sélection d'une population de référence censée avoir une fonction thyroïdienne vraiment normale.

Dans l'étude KHANES VI, il a été constaté que le tabagisme a un impact significatif sur la fonction de la glande thyroïde et l'auto-immunité thyroïdienne. Il provoque une diminution des niveaux de la TSH chez les femmes comme chez les hommes avec une augmentation du taux de TPOab [66].

L'insuffisance rénale entraîne également des changements importants dans la fonction thyroïdienne ; tous les types de glomérulopathies sont associés avec une hyper ou une hypothyroïdie [67].

Un seul résultat de TSH anormal doit être surveillé au fil du temps, car un nombre important de personnes atteintes de maladie thyroïdienne subclinique se normalisera spontanément [48].

# Conclusion

---



## Conclusion

---

La TSH et les hormones thyroïdiennes ont un impact majeur sur tout l'organisme, des concentrations adéquates sont nécessaires pour un fonctionnement idéal.

Le dysfonctionnement thyroïdien est une affection fréquente qui touche entre 3 et 21% de la population, la prévalence étant plus élevée chez les femmes et le sujet âgé.

Le vieillissement entraîne d'importants changements de la fonction thyroïdienne qui se traduit principalement par l'élévation des niveaux de la TSH vers des valeurs plus hautes par rapport au sujet plus jeune et par conséquent une augmentation de la borne supérieure de la normale de la TSH vers 4,5-6  $\mu\text{UI/mL}$  après 70 ans et 7,5  $\mu\text{UI/mL}$  après 80 ans.

Le diagnostic de dysfonctionnement thyroïdien repose principalement sur le dosage de la TSH sérique. Un mécanisme de rétrocontrôle négatif existe entre la TSH et les hormones thyroïdiennes, ce qui signifie que la TSH reflète parfaitement les troubles thyroïdiens et de façon plus précise que les hormones thyroïdienne elles-mêmes.

Certains facteurs génétiques, environnementaux, iatrogènes, nutritionnels, analytiques et pré-analytiques (âge, sexe, variations intra et interindividuelles...), ainsi que l'état de santé après 65-70 ans (comorbidités, pathologies non thyroïdiennes, symptomologie plus fruste..) ont une influence majeure sur les niveaux de la TSH, cela risque d'avoir une évaluation erronée et conduire à un traitement inapproprié pouvant altérer la santé du patient âgé.

L'utilisation de plage de référence uniforme spécifique au sujet âgé devient donc importante pour diagnostiquer une dysfonction thyroïdienne particulièrement subclinique et pour cibler la TSH sérique en cas d'hormonothérapie thyroïdienne substitutive.

En pratique médicale courante, une bonne collaboration entre médecin et biologiste arrive souvent à clarifier la situation et permettre une décision thérapeutique.

Des recherches additionnelles et spécifiques à la population âgée sont indispensables pour comprendre profondément l'effet du vieillissement sur la fonction thyroïdienne.

N'est-il pas «normal» et même souhaitable d'avoir une fonction thyroïdienne légèrement faible chez le sujet âgé ?

**REFERENCES**

**BIBLIOGRAPHIQUES**

---

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- 1. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S.** Physiology, Thyroid Hormone. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 2020. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>.
- 2. Nys P.** Protéger Et Soigner Sa Thyroïde. Ed. Leduc. S. 2016 :12p.
- 3. Retornaz F, Castinetti F, Molines C et al.** Thyroïd in the elderly (Part 1). La revue de médecine interne. 2013; 34;10:623-627.
- 4. Duranteau L, Faure S, Buxeraud j.** Les principales pathologies de la thyroïde et leur traitement, Actualités pharmaceutiques. 2012;5:515,12-18.
- 5. Michael T. Sheehan MT.** Biochemical Testing of the Thyroid: TSH is the Best and, Oftentimes, Only Test Needed – A Review for Primary Care. Clin Med Res. 2016; 14 (2): 83–92. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5321289/>.
- 6. Racaru-Honciuc V, Scheen A, Betea D.** Déficiences hormonales du sujet âgé: faut-il les traiter ? Rev Med Suisse. 2014;10;439:1555-1561.
- 7. Leng O, Razvi S.** Hypothyroidism in the older population. Thyroid Res. [en ligne]. 2019;12:2. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30774717/>.
- 8. Kante F.** Fréquence des dysthyroïdies dans le service de médecine et d'endocrinologie de l'hôpital du Mali. Thèse de médecine. Bamako : Faculté de médecine et d'odontostomatologie. 2016:117.
- 9. Hoffman M.** The Thyroid (Human Anatomy): Picture, Function, Definition. Web MD. 2019. Disponible Sur: <https://www.webmd.com/women/picture-of-the-thyroid>.
- 10. Giovanni T, Antonio I, Robert V.** Thyroid gland: Anatomy and physiology. In Encyclopedia of Endocrine Diseases, edited by Luciano Martini, Elsevier, New York, 2004, pp. 453–455. DOI : 10.1016 / B978-0-12-801238-3.96022-7.
- 11. Netter F.** Atlas d'anatomie humaine. 2009 : 68-9. Edition : Elsevier Masson.
- 12. Tavergnier C.** Etude Pronostique Des Nodules Thyroïdiens De Cytologie Indéterminée A Suspecte .Thèse En Médecine Spécialisée Clinique. TOULOUSE : université Toulouse III-PAULSABATIER. 2013. P 164.
- 13. Picot A, Ducret J, Fremio T.** Le Levothyrox : Un Médicament A L'humeur Variable. Association Toxicologie-Chimie. 1<sup>ère</sup> édition 2018. p:38. Disponible sur : [http://www.atctoxicologie.fr/images/Dossier/L%C3%A9vothyrox/2018\\_Dossier\\_n20\\_L%C3%A9vothyrox\\_V12\\_final.pdf](http://www.atctoxicologie.fr/images/Dossier/L%C3%A9vothyrox/2018_Dossier_n20_L%C3%A9vothyrox_V12_final.pdf).

- 14. Armstrong M; Asuka E; Fingeret A.** Physiology, Thyroid Function. StatPearls [Internet].2020. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537039/>.
- 15. Ryndak-Swiercz.** Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde. In : Les maladies de la thyroïde. 2010 :3-11.
- 16. Peeters R P, Visser T J.** Metabolism of Thyroid Hormone. 2017. In: Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–.2017 Jan. Disponible Sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285545/>.
- 17. Vinzio S, Morel O, Schlienger J.-L et al.** Mécanismes d'action cellulaire des hormones thyroïdiennes. Presse Med. 2005; 34:1147-1152 .
- 18. Mullur R, Liu Y, Brent G.** Thyroid Hormone Regulation of Metabolism.2014;94,(2). Disponible sur : <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00030.2013>.
- 19. Gauchez A.-S.** Thyroxine (totale et libre) et triiodothyronine (totale et libre). EMC - Biologie médicale.2014.
- 20. Manuel R, Liselotte B, Wijsman W.** Subclinical Thyroid Dysfunction and Depressive Symptoms among the Elderly: A Prospective Cohort Study. Neuroendocrinology. 2016; 103(3-4):291-9.
- 21. Godin C.** L'hyperthyroïdie clinique et subclinique : Quand la suspecter et Comment intervenir ? Présenté dans le cadre de la conférence : L'endocrinologie, Université de Sherbrooke. Le clinicien 2008:68-74.
- 22. Ellakhdi FE, Naamane A.** Bilan hormonal thyroïdien : proposition d'une fiche technique et contribution aux recommandations pour l'interprétation des variations et pièges. Les technologies de laboratoires.2010 ; 5,21.
- 23. Barbesino G.** Thyroid Function Changes in the Elderly and Their Relationship to Cardiovascular Health: A Mini Review. Gerontology. 2018; 23; 65(1):18.
- 24. HAS.** Pertinence des soins hypothyroïdie-Rapport d'élaboration. Mars 2019. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/rapport\\_pertinence\\_hypothyroidie\\_vf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/rapport_pertinence_hypothyroidie_vf.pdf).
- 25. Petite C, Meier A.** Prise en charge de l'hypothyroïdie. Rev Med Suisse. 2004;0, 23785.
- 26. Benhaberou-Brun D.** L'hypothyroïdie, L'épidémie silencieuse. Perspective Infirmière. 2014 ; 11, 3 :25-27.

- 27. Carayon P.** L'exploration biologique dans le diagnostic et la surveillance des maladies de la glande thyroïde.2002. Disponible sur : [https://www.aacc.org/-/media/Files/Science-and-Practice/Practice-Guidelines/Thyroid-Disease/thyroid\\_guidelines\\_francais.pdf?la=en&hash=14689D84E15423CA33353E27B751CE685FD3869B](https://www.aacc.org/-/media/Files/Science-and-Practice/Practice-Guidelines/Thyroid-Disease/thyroid_guidelines_francais.pdf?la=en&hash=14689D84E15423CA33353E27B751CE685FD3869B)
- 28. R. Sapin , J.-L. Schlienger .** Dosages de thyroxine (T4) et tri-iodothyronine (T3): techniques et place dans le bilan thyroïdien fonctionnel. 2003 ; 61(4) :411-20.
- 29. Académie Nationale de pharmacie.** Immunodosage. Université de Strasbourg. 2016. Disponible sur : <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Immunodosage>.
- 30. Austin E ,Steve Peacey S , Bates A.** The role of an ultra-sensitive fourth-generation TSH assay in the management of subclinical hyperthyroidism. Endocrine Abstracts 2017.Disponible sur : [https://www.researchgate.net/publication/321103957\\_The\\_role\\_of\\_an\\_ultra-sensitive\\_fourth-generation\\_TSH\\_assay\\_in\\_the\\_management\\_of\\_subclinical\\_hyperthyroidism](https://www.researchgate.net/publication/321103957_The_role_of_an_ultra-sensitive_fourth-generation_TSH_assay_in_the_management_of_subclinical_hyperthyroidism).
- 31. Bourrel F, Courrière P.** Radioanalyse - Applications : dosage biologique. Techniques de l'Ingénieur. 2003. Disponible : <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/mesures-analyses-th1/analyse-des-macromolecules-biologiques-42380210/radioanalyse-p3361/dosages-radio-immunologiques-p3361niv10003.html>.
- 32. Bensakhria A.** Analyse par méthodes immunologiques. Analytical Toxicologie 2017. Disponible : <https://www.analyticaltoxicology.com/analyse-methodes-immunologiques>.
- 33. Duron.F.** Hormonothérapie thyroïdienne frénatrices. Principes et modalités Pratiques. EMC- Endocrinologie-Nutrition.2007. Doi : 10.1016/S1155-1941(07)46288-6.
- 34. Cinquanta L, Fontana DE, Nicola Bizzaro N.** Chemiluminescent immunoassay technology: what does it change in autoantibody detection?. Auto Immun Highlights. 2017; 8(1): 9.
- 35. Kroll M.H, Elin R.J.** Interference with clinical laboratory analyses. Clinical Chemistry .1994; 40(11):1996-2005.
- 36. LeBolc'H R.** Nivolumab et interférences analytiques dans les explorations thyroïdiennes. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01663919. Disponible sur <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01663919>
- 37. Elston M.S, Sehgal S, Du Toit S et al.** Factitious Graves disease Due to Biotin Immunoassay Interference-A Case and Review of the Literature. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101(9): 3251-55

- 38. Siemens Healthineers.** Système d'immunoanalyse IMMULITE 2000 XPI. 2013. Disponible sur : <https://www.siemens-healthineers.com/fr/immunoassay/systems/immulite-2000-xpi-immunoassay-system>
- 39. Siemens.** IMMULITE 2000 Free T4 (PIL2KFT4-9, 2015-06-03).
- 40. Organisation mondiale de la santé.** Rapport mondial sur le vieillissement et la santé. 2016. Disponible sur <https://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/fr/>
- 41. Depp CA, Alexandra L. Harmell A, Jeste D.** Strategies for Successful Aging: A Research Update. *Curr Psychiatry Rep.* 2014 Oct; 16(10): 476. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4207365/>.
- 42. Robin Gourmelon M.** L'hypothyroïdie fruste et le vieillissement. Quelle place accorder aux signes cliniques selon l'âge ? Thèse d'exercice en médecine. Lyon: l'Université Claude Bernard Lyon 1. 2017:86.
- 43. Gibbons V, Conaglen JV, Lillis S et al.** Epidemiology of Thyroid Disease in Hamilton (New Zealand) General Practice. *Australian and New Zealand Journal of Public Health.* 2008; 32(5): 421-3.
- 44. Meier CA.** Thyroid Nodules: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism,* 2000; 14 (4):559-75.
- 45. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H et al .**High Incidence Of Multinodular Toxic Goitre In The Elderly Population In A Low Iodine Area Vs. High Incidence Of Graves' Disease In The Young In A High Iodine Intake Area: Comparative Surveys Of Thyrotoxicosis Epidemiology In East-Jutland Denmark And Iceland. *J Intern Med,* 1991; 229:415-420.
- 46. Frankart L, Vannes M.-C.** La thyroïde du sujet âgé. *Annales d'Endocrinologie ?* 1998;59(2) :59. Doi : AN-09-1998-59-2-0003-4266-101019-ART65.
- 47. Proust-Lemoine E, Ladsous M.** Dysthyroïdies du sujet âgé. Disponible sur: [http://medco5962.free.fr/pdf/2008\\_2009/dysthyroidies.pdf](http://medco5962.free.fr/pdf/2008_2009/dysthyroidies.pdf).
- 48. Aggarwal N , Razvi S .**Thyroid and Aging or the Aging Thyroid? An Evidence-Based Analysis of the Literature. *J Thyroid Res,* 2013; 2013: 481287.
- 49. Brown-Borg HM.** Hormonal regulation of longevity in mammals. *Ageing Res Rev.* 2007; 6(1): 28-45. Doi: 10.1016/j.arr.2007.02.005.
- 50. Surks M.** TSH Reference Limits: New Concepts and Implications for Diagnosis of Subclinical Hypothyroidism. *Endocrine Practice:* 2013; 19, 6:1066-1069.
- 51. Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A et al.** New Reference Intervals for Thyrotropin and Thyroid Hormones Based on National Academy of Clinical Biochemistry Criteria and Regular Ultrasonography of the Thyroid. *Clin Chem.*2005; 51(8):1480-6.

- 52. Willot L.** Hypothyroïdie fruste et vieillissement : confrontation d'un seuil de TSH adapté à l'âge sur les signes cliniques. Thèse d'exercice en Médecine. Lyon: Université Claude Bernard Lyon 1.2017:81.
- 53. Surks, M.I et Hollowell JG.** Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4575-4582.
- 54. Sriprapradang C, Pavarangkoon S, Jongjaroenprasert W et al.** Reference ranges of serum TSH, FT4, and thyroid autoantibodies in the Thai population: the National Health Examination Survey. *Clinical Endocrinology.* 2013; 80(5): 751-756.
- 55. Kahapola-Arachchige KM, Hadlow N, Wardrop R et al.** Age-specific TSH reference ranges have minimal impact on the diagnosis of thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 77(5):773-9.
- 56. Boucai L, Hollowell JG, Surks MI.** An Approach for Development of Age, Gender and Ethnicity-Specific Thyrotropin Reference Limits. *Thyroid.* 2011; 21(1):511.
- 57. Waring AC, Arnold AM, Newman AB et al.** Longitudinal Changes in Thyroid Function in the Oldest Old and Survival: The CardiovascularHealth Study AllStars Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(11):3944-50.
- 58. Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ et al.** Age Related Changes in Thyroid Function: A Longitudinal Study of a Community-Based Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(5):1554-62.
- 59. Rosario P.W et Calsolari M.R.** TSH reference range in older adults: a Brazilian study. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58(4):389-393. ISSN 1677-9487. Disponible sur <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003065>.
- 60. ANAES.** Service des Recommandations et Références Professionnelles. Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte. 2000. Disponible sur : [https://hassante.fr/upload/docs/application/pdf/hyperthy\\_rap.pdf](https://hassante.fr/upload/docs/application/pdf/hyperthy_rap.pdf).
- 61. Goichot B.** Prescrire et interpréter le bilan thyroïdien en médecine générale. *Médecine Thérapeutique.* 2016;22(4):259 -64. DOI : 10.1684/met.2016.0586.
- 62. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS et al.** The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *EUR Thyroid J* 2015;4:149-163.
- 63. Pearce SH.S, Brabant G, Duntas LH et al.** ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *EurThyroid J.* 2013; 2(4):215-228.

- 64. Pertinence des soins.** Hypothyroïdie-Rapport d'élaboration. 2019. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2910740/fr/pertinence-des-soins-hypothyroidie](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2910740/fr/pertinence-des-soins-hypothyroidie).
- 65. Calsolaro V, Nicolai F, Pasqualetti G et al.** Overt and Subclinical Hypothyroidism in the Elderly: When to Treat? *Front Endocrinol.* 2019; 10; 177:1-8.
- 66. Kim S, Kim MJ, Yoon SG et al.** Impact of smoking on thyroid gland: dose-related effect of urinary cotinine levels on thyroid function and thyroid autoimmunity. *Sci Rep.* 2019;9(1): 4213.
- 67. Iglesias P, Diez JJ.** Thyroid Dysfunction and Kidney Disease. *Europ J Endocrinol.* 2009;160:503-515.



# ANNEXES

---

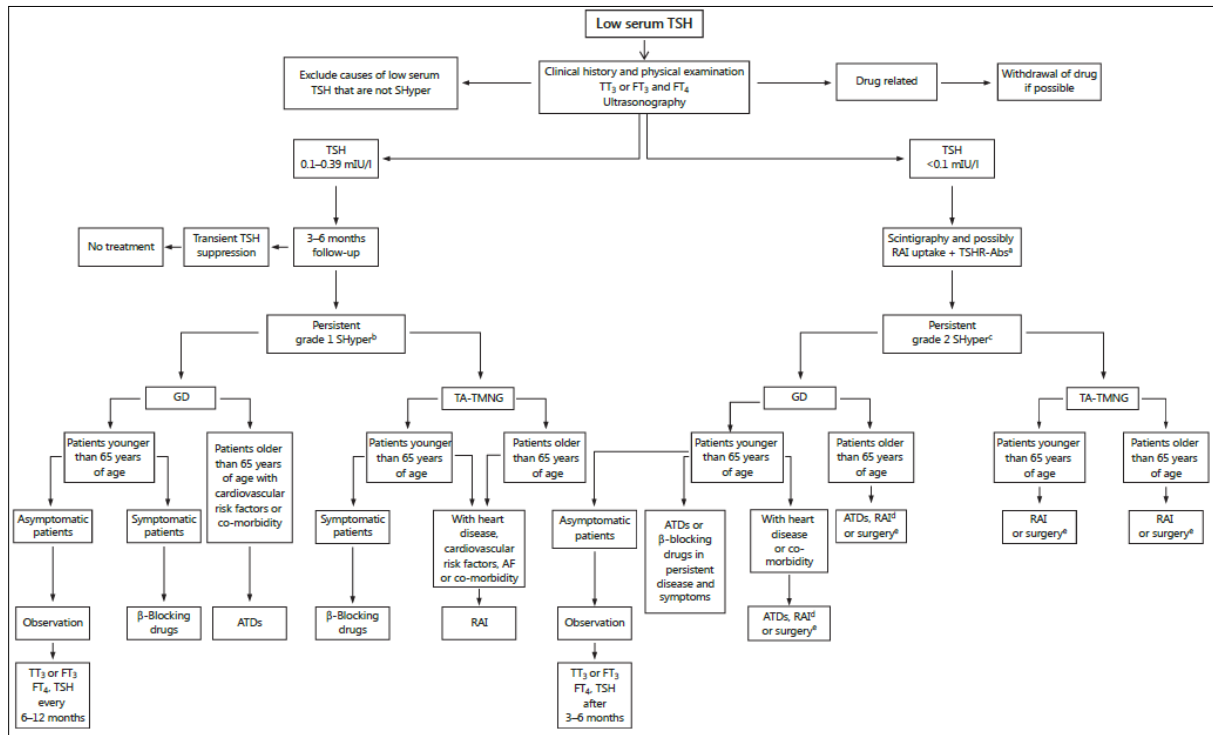
# ANNEXES

## ANNEXE I. Principe de fonctionnement de l'automate Immulite 2000 Xpi

<b>Aperçu</b>	
Description du système	Système d'immunoanalyse à accès aléatoire
Débit	Jusqu'à 200 tests par heure en mode batch ou accès aléatoire
Temps jusqu'au premier résultat	35 minutes
Dosages à bord	24
<b>Échantillons et manipulation des échantillons</b>	
Tubes d'échantillons	12-16 mm de diamètre. 75-100 mm hauteurs 10 x 50 micro-tubes avec portoirs pour tubes
Porte-échantillons	Racks d'échantillons à 15 positions ; 90 échantillons entièrement chargés ; Chargement continu
Temps de marche	Jusqu'à 5 heures
Types d'échantillons	Sérum, plasma, urine - en fonction du dosage
Contrôle de l'intégrité de l'échantillon	Technologie de transducteur de pression avec détection de caillot, marquage de caillot et détection d'échantillon court
Traitement automatique des échantillons	Réflexe, réexécution et dilutions
<b>Codes à barres</b>	
Formats pris en charge	Code 39, Code 128, Codes à barres, UPC et I-2 sur 5 (entrelacé)
<b>Réactifs et manipulation des réactifs</b>	
Positions des réactifs	24
Refroidissement des réactifs	2 à 8 ° C
Préparation des réactifs	Pas nécessaire
Réactif à bord Sability	90 jours
Codes-barres de réactif	Identifier du numéro de lot et de déterminer à quel moment l'ajustement du calibrateur est nécessaire et les tests restant dans le coin de réactif
<b>Interface utilisateur</b>	
Système opérateur	Microsoft <sup>®</sup> Windows <sup>®</sup> 7
Moniteur	Écran tactile de 19 pouces
<b>Entretien</b>	
Du quotidien	Cycle d'entretien quotidien automatisé réalisé selon le temps programmé par le laboratoire
Hebdomadaire	20 minutes
Mensuel	45 minutes
<b>Environnement</b>	
Température de fonctionnement	18 à 32 ° C
<b>Électrique</b>	
	200 à 240 V, 6 AMP. 50/60 Hz
<b>Dimensions</b>	
La taille	65 pouces /165 cm

Largeur-Profondeur	93 pouces /236cm-45 pouces /114 cm
Poids	800 livres / 363 kg

## ANNEXE II. Algorithm for the management of Subclinical Hyperthyroidism (SHyper) [60].



<sup>a</sup>TSHR-Abs = TSH-receptor antibodies. <sup>b</sup> Grade 1 SHyper (TSH levels: 0.1–0.39 mIU/l). <sup>c</sup> Grade 2 SHyper (TSH levels <0.1 mIU/l). <sup>d</sup>RAI in patients with recurrences or if ATDs are not tolerated. <sup>e</sup> Surgery in patients with large goitre, symptoms of compression or thyroid malignancies.

## ANNEXE III. Algorithm for thyroid hormone replacement in older patients with subclinical hypothyroidism [63].

Serum TSH Value <sup>a</sup>	Fit Patient		Frail Patient	
	65–75 Y	>75 Y	65–75 Y	>75 Y
>10 mIU/L	Treat <sup>b</sup>	Treat <sup>c</sup> /observe	Observe/treat <sup>c</sup>	Observe
6–10 mIU/L	Observe/treat <sup>c,d</sup>	Observe/treat <sup>c,d</sup>	Observe	Observe
4–6 mIU/L	Observe/treat <sup>c,d</sup>	Observe	Observe	Observe

<sup>a</sup>Elevation of serum TSH value should be confirmed by at least a second measurement at 3- to 6-mo follow-up.

<sup>b</sup>L-T4 dosage starting from 0.3 to 0.4 µg/kg/d; increments by 10% to 15% after 6 to 8 wk, if necessary. Optimal TSH target value for patients >75 y receiving L-T4 therapy: 2.5 to 3.5 mIU/L.

<sup>c</sup>In the presence of positive antithyroid autoantibody titres, symptoms of hypothyroidism, concomitant diseases potentially impaired by mild thyroid failure (*i.e.*, HF), also according to patients' willing.

<sup>d</sup>In the case of progressive increase of serum TSH value up to ≥10 mIU/L.

**ANNEXE IV. Fiche de renseignement type pour une bonne interprétation du bilan hormonal thyroïdien**

Nom et Prénom : .....

Dat et lieu de naissance : .....

Age : ..... Sexe : ..... Origine : .....

Antécédents de pathologie thyroïdienne (préciser) .....

.....

Autres antécédents .....

Antécédent familiaux de pathologie thyroïdienne (préciser) .....

.....

Signes de dysthyroïdie .....

Présence d'Anticorps anti-TPO : oui  non

**Prise médicamenteuse :**

Iode  Amiodarone  Corticoïde  ITK

Immunothérapie anti-cancer  Interféron alpha

Carbimazole  L-Thyroxine

Scanner (6 derniers mois)

Autre médicaments : .....

Tabac actif  Consommation d'Alcool

# Résumé

L'objectif de ce travail de définir l'intervalle de référence « normale » de la TSH chez le sujet âgé et son implication pour la détection des dysfonctionnements thyroïdiens.

Le vieillissement de la glande thyroïde aboutit aux plusieurs changements fonctionnels et intervient sur plusieurs niveaux de régulation. La prévalence des dysthyroïdies subcliniques (en particulier l'hypothyroïdie subclinique) est plus élevée chez les personnes âgées.

Le taux de la TSH sérique est le détecteur le plus fiable des troubles thyroïdiens. Cependant, la valeur de référence « normale » de la TSH chez le sujet âgé est toujours une source de controverses notamment dans la limite supérieure (97.5<sup>ème</sup> percentile). Par conséquent, le diagnostic d'hypothyroïdie subclinique des patients âgés n'est pas aisé et pourrait reconnaître des interprétations erronées.

En conclusion, distinguer ce qui relève du vieillissement « physiologique », des conséquences de comorbidités sur l'hormonémie thyroïdienne et de la pathologie thyroïdienne, constitue un vrai challenge pour le médecin et le biologiste. Des études supplémentaires sont nécessaires pour établir un intervalle de confiance spécifique au sujet âgé pour faciliter le diagnostic et la surveillance des dysthyroïdies du patient âgé particulièrement les hypothyroïdies frustes.

**Mots clés :** Dysthyroïdies Subcliniques, Sujet âgé, TSH, Vieillesse, Glande Thyroïde, Valeur de Référence «Normale», Limite Supérieure.

# Abstract

The aim of this work is to define the "normal" reference interval of TSH in the elderly and its implication for the detection of thyroid dysfunctions.

The aging of the thyroid gland results in several functional changes and intervenes on several levels of regulation. The prevalence of subclinical dysthyroidism (particularly subclinical hypothyroidism) is higher in the elderly.

Serum TSH level is the most reliable warning for thyroid disorders. However, the "normal" reference value of TSH in the elderly is still a source of controversy, particularly in the upper limit (97,5<sup>th</sup> percentile). Therefore, the diagnosis of subclinical hypothyroidism in elderly patients is not easy and could recognize misinterpretations.

In conclusion, distinguishing between what relates to "physiological" aging, the consequences of comorbidities on thyroid hormones and thyroid pathology, constitutes a challenge for physicians and biologists. Further studies are needed to establish a subject specific confidence interval to aid in the diagnosis and monitoring of patient dysthyroidism, particularly rough hypothyroidism.

**Keywords:** Subclinical Dysthyroidies, Elderly, TSH, Aging, Thyroid Gland, "Normal" Reference Value, Upper Limit.

# الملخص

الهدف من هذا العمل هو تحديد الفاصل المرجعي الطبيعي لـ TSH لدى كبار السن ودوره فياكتشاف اختلالات الغدة الدرقية.

تؤدي شيخوخة الغدة الدرقية إلى العديد من التغييرات الوظيفية وتتدخل في عدة مستويات من التنظيم. انتشار اختلالات الغدة الدرقية تحت الإكلينيكية (خاصة قصور الغدة الدرقية تحت الإكلينيكية) أعلى نسبة عند كبار السن. مستوى TSH في الدم هو الكاشف الأكثر موثوقية لاضطرابات الغدة الدرقية. ومع ذلك، لا تزال القيمة المرجعية العادية لـ TSH لدى كبار السن مصدرًا للجدل، لا سيما في الحد الأعلى (النسبة المئوية 97.5). لذلك، فإن تشخيص قصور الغدة الدرقية تحت الإكلينيكية لدى المرضى المسنين ليس بالأمر السهل ويمكن أن يتعرض لتفسيرات خاطئة. في الختام، فإن التمييز بين ما يتعلق بالشيخوخة "الفسولوجية"، ونتائج الأمراض المصاحبة على هرمون الغدة الدرقية وأمراض الغدة الدرقية، يشكل تحديًا حقيقيًا للأطباء وعلماء الأحياء. هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتحديد مرجع ثقة محدد للمساعدة في تشخيص ورصد حالة قصور الغدة الدرقية، وخاصة قصور الغدة الدرقية الخام.

**الكلمات المفتاحية:** الاضطرابات العصبية تحت الإكلينيكية، الاشخاص المسنين، TSH، الشيخوخة، الغدة الدرقية، القيمة المرجعية "طبيعية"، الحد الأعلى.

<b>NOM ET PRENOM : CHOUAI SARA FERTOUL NARDJES</b>	<b>Date de soutenance : 28/ 09/2020</b>
<p align="center"><b>Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master en Biochimie/Biochimie Appliquée</b></p>	
<p align="center"><b>Thème : Limites de référence de la TSH chez le sujet âgé : Implications pour le diagnostic des Dysthyroïdies subcliniques</b></p>	
<p><b>Résumé</b></p> <p>L'objectif de ce travail de définir l'intervalle de référence «normale» de la TSH chez le sujet âgé et son implication pour la détection des dysfonctionnements thyroïdiens.</p> <p>Le vieillissement de la glande thyroïde aboutit à plusieurs changements fonctionnels et intervient sur plusieurs niveaux de régulation. La prévalence des dysthyroïdies subcliniques (en particulier l'hypothyroïdie) est plus élevée chez les personnes âgées.</p> <p>Le taux de la TSH sérique est le détecteur le plus fiable des troubles thyroïdiens. Cependant, la valeur de référence «normale» de la TSH chez le sujet âgé est toujours une source de controverses notamment dans la limite supérieure (97.5<sup>ème</sup> percentile). Par conséquent, le diagnostic d'hypothyroïdie subclinique des patients âgés n'est pas aisé et pourrait reconnaître des interprétations erronées.</p> <p>En conclusion, distinguer ce qui relève du vieillissement « physiologique », des conséquences de comorbidités sur l'hormonémie thyroïdienne et de la pathologie thyroïdienne, constitue un vrai challenge pour le médecin et le biologiste. Des études supplémentaires sont nécessaires pour établir un intervalle de confiance spécifique au sujet âgé pour faciliter le diagnostic et la surveillance des dysthyroïdies du patient âgé particulièrement les hypothyroïdies frustes.</p>	
<p><b>Mots clés :</b> Dysthyroïdies Subcliniques, Sujet âgé, TSH, Vieillesse, Glande Thyroïde, Valeur de Référence "Normale", Limite Supérieure.</p>	
<p><b>Laboratoire de recherche :</b> Laboratoire d'analyse d'hormonologie et de Biochimie, CHU de Constantine</p>	
<p><b>Devant le jury :</b></p> <p><b>Présidente du jury :</b> Pr Sabah Hanachi, Professeur en Biochimie-Faculté de Médecine Université3 Salah Boubnider de Constantine</p> <p><b>Examinatrice :</b> Dr Hayet Boukhalfa, Maître de conférences «B», Université1 des Frères Mentouri Constantine</p> <p><b>Encadreur :</b> Pr Kkalida Boudaoud, Professeur en Endocrinologie –Faculté de Médecine Université3 Salah Boubnider de Constantine de Constantine</p>	



