

THYROGLOBULINE

DEFINITION

La thyroglobuline (Tg) est une glycoprotéine homodimérique de 660 kDa, exclusivement synthétisée par les cellules folliculaires de la thyroïde. Elle est majoritairement sécrétée et stockée dans la lumière folliculaire de la thyroïde où elle constitue 90 % des protéines de la colloïde. Elle est excrétée en faible quantité dans le sang où sa demi-vie est comprise entre 2 et 4 jours.

BIOPATHOLOGIE

La sécrétion de thyroglobuline est contrôlée par la TSH (thyrostimuline). Elle assure le stockage de l'iode et constitue le précurseur dans la voie de synthèse des hormones thyroïdiennes.

Si la Tg est concentrée dans la colloïde, une faible quantité est cependant excrétée dans le sérum, le taux sérique étant le reflet de trois éléments, la masse de tissu thyroïdien, le degré de stimulation par la TSH et l'existence d'éventuels effets inflammatoires.

La concentration de Tg sérique, corrélée au volume de tissu thyroïdien, permet même d'en estimer la masse. Si la TSH est normale, une concentration de 1 à 2 ng/ml de Tg représente la production d'un gramme de tissu normal et si la TSH est $< 0,1$ mUI/ml, une concentration de 0,5 ng/ml de Tg est attendue.

La concentration sérique de la thyroglobuline augmente lorsque la TSH augmente (insuffisance thyroïdienne, grossesse, anticorps anti-récepteurs stimulants de la TSH, injection de TSH recombinante), après ponction-biopsie de la thyroïde ou actes chirurgicaux, au cours des nodules, cancers et épisodes inflammatoires de la glande thyroïde (origines auto-immune, virale ou radique).

Elle augmente aussi dans toutes les hyperthyroïdies endogènes. La concentration de thyroglobuline sérique n'a pas de valeur diagnostique (elle ne permet pas, par exemple, de différencier un nodule thyroïdien bénin d'un nodule malin), mais elle est le principal marqueur tumoral proposé dans le suivi des cancers différenciés de la thyroïde (folliculaires ou papillaires). En effet, La thyroïde étant le seul organe à synthétiser la thyroglobuline, la mise en évidence de Tg chez les patients thyroïdectomisés, permet de dépister les récurrences ou métastases.

INDICATIONS DU DOSAGE

■ INDICATION PRINCIPALE

Lors de cancer thyroïdien différencié, papillaire ou folliculaire, elle est dosée avant traitement, pour connaître la capacité de la tumeur à sécréter de la thyroglobuline. Dans les jours qui suivent le traitement (qu'il s'agisse d'une thyroïdectomie partielle, sub-totale ou totale associée ou non à une radiothérapie), le déclin de la concentration de Tg permet d'évaluer l'étendue de l'exérèse. Dans les années qui suivent, les dosages de Tg sont utiles pour dépister des récurrences, même chez les patients traités par hormones thyroïdiennes. En effet, la L-T4 peut être administrée pour freiner l'axe thyroïdienne (hormonothérapie suppressive de la TSH ou HTS-TSH). La Tg est alors en principe indétectable et le dépistage peut être sensibilisé en stimulant sa sécrétion. Pour cela, deux protocoles sont utilisables, soit arrêter la L-T4 (une fenêtre de 72 heures stimule la TSH endogène) soit injecter de la TSH recombinante (rh-TSH ou Thyrogen®). Le pic de Tg est attendu 3 jours après la stimulation par rh-TSH et est en général de moindre amplitude que lors de la stimulation endogène. Le protocole « Thyrogen® » est préféré.

■ INDICATIONS SECONDAIRES

- Diagnostic d'une thyroïdite (l'inflammation du parenchyme libère de la thyroglobuline dans le sérum), en particulier chez les patients traités par amiodarone (Cordarone®) développant une hyperthyroïdie, afin d'aider à la décision d'un traitement par corticoïdes.
- Suspicion de thyrotoxicose factice (prise masquée d'hormones thyroïdiennes).
- Devant la découverte d'une hypothyroïdie chez le nouveau-né, à la recherche d'une athyréose (absence de développement du tissu thyroïdien).

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Avez-vous eu une chirurgie récente ou une biopsie récente de la thyroïde ? La cytoponction de kystes ou de nodules thyroïdiens et, pour certains auteurs, la palpation thyroïdienne, entraînent une augmentation de la Tg sérique pendant quelques jours.

Prenez-vous un des traitements suivants ? Ces médicaments peuvent interférer avec la fonction thyroïdienne : LT4 (Levothyrox®) (modalités et dates du traitement) et/ou être à l'origine de la présence d'anticorps anti-Tg risquant d'interférer avec le dosage de Tg : amiodarone (Cordarone®, Corbionax® Gé),

carbonate de lithium (Théralite®, Actiphos®), IL-2 (Proleukin®), interféron alpha (Introna®, Viraféron®, Viraféron-Peg®, Pegasys®, Roféron A®), ou GM-CSF (Granocyte®).

Notion de grossesse ?

METHODES DE DOSAGE

La Tg sérique doit être mesurée avec une méthode de dosage immunométrique (IMA) utilisant un traceur radioactif, enzymatique ou luminescent, standardisée sur le standard européen de référence (CRM 457) et de sensibilité fonctionnelle < 1 ng/ml. La variabilité inter-technique reste notablement élevée (estimée récemment à 37 %) et implique que le suivi d'un patient se fasse avec le même réactif de dosage de Tg. La majorité des dosages actuellement commercialisés ont une sensibilité fonctionnelle comprise entre 0,5 et 1 ng/ml. Certains nouveaux réactifs offrent une sensibilité fonctionnelle proche de 0,2 ng/ml qui permet une mesure précise des concentrations basses de Tg. Les dosages de sensibilité fonctionnelle < 0,1 ng/ml ont une spécificité moindre qui induit des résultats faussement positifs.

VALEURS DE REFERENCE

Elles varient selon la technique utilisée et selon le contexte clinique.

- Sujets de moins de 40 ans, non fumeurs, apport iodé adéquat, euthyroïdiens (TSH: 0,5-2 mUI/L), sans pathologie thyroïdienne, ni anticorps anti-thyroïde (anti-Tg et anti-TPO) : Tg = 3 - 40 ng/ml ;

- Sujets dont l'apport en iode est insuffisant :

Tg = 3-70 ng/ml ;

- Après chirurgie de la thyroïde : Tg 1 à 2 mois après lobectomie : < 10 ng/ml (TSH < 0,1 mU/ml) ; Tg 1 à 2 mois après thyroïdectomie sub-totale : < 2 ng/ml (TSH < 0,1 mU/ml).

INTERPRETATION

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

La thyroglobuline est toujours détectable chez un sujet sain. Elle s'élève sous l'effet des estrogènes et au cours de la grossesse (3^e trimestre).

Chez le nouveau-né, la concentration sérique augmente pendant quelques jours sous l'action du pic de TSH néonatal puis, diminue d'environ de moitié dans les jours suivants. Cette valeur élevée observée chez l'enfant décroît lentement jusqu'à la puberté où elle retrouve le niveau des adultes.

Age	Tg (ng/ml)
0 – 8 jours	20 - 200
0 – 3 ans	15 - 100
3 – 11 ans	6 - 50
11 ans - puberté	4 - 45
adulte	2 - 40
Cordon ombilical	15 - 100
Grossesse 3 ^e trimestre	5 - 50

■ INTERFERENCES ANALYTIQUES

La Tg est le principal antigène thyroïdien. Des auto-anticorps anti-Tg sont détectés chez 20 à 40 % des sujets atteints de cancer différencié de la thyroïde. Certes, il existe une grande variabilité d'affinité et de quantité des auto-anticorps, mais leur interférence avec le dosage de la thyroglobuline est un problème majeur, difficile et non résolu, du dosage de la Tg. Techniquement, les auto-anticorps interfèrent dans les méthodes sandwich, soit en empêchant la Tg de se fixer aux anticorps de la phase solide, soit en inhibant la liaison du 2^e anticorps (marqué). Dans tous les cas, leur présence conduit à une valeur faussement abaissée de Tg si l'on utilise un dosage LIA ; la valeur peut aussi être faussement augmentée en cas de dosage par RIA.

Si la recherche des Ac anti-Tg est indispensable, la pratique du test de surcharge, parfois suggérée, n'est pas recommandée.

La seule interprétation devant la présence d'anticorps anti-Tg est de juger le résultat ininterprétable, la valeur de Tg étant sous-estimée.

■ AU COURS DU SUIVI DES CANCERS THYROÏDIENS

Les cancers différenciés de la thyroïde, de nature épithéliale, sont le plus souvent de type papillaire (environ 70 % de l'ensemble des cancers thyroïdiens) ou de type folliculaire : les cancers papillaires sont souvent localisés (nodule solitaire froid) chez un sujet jeune, et curables par simple lobectomie (nodule < 1,5 cm) suivie d'une hormonothérapie suppressive de la TSH (L-thyroxine) pour minimiser les rechutes. Lorsque la tumeur est > 1,5 cm, le traitement est radical (thyroïdectomie totale, iode 131, puis L-T4). Les métastases des cancers papillaires migrent par voie lymphatique.

Les formes folliculaires (environ 15 %) se rencontrent chez les sujets plus âgés, sont associées à des disséminations métastatiques par voie sanguine, et nécessitent le plus souvent un traitement radical (thyroïdectomie totale, iode 131 et substitution hormonale).

NB : d'autres cancers de nature épithéliale mais non différenciés peuvent se rencontrer ; l'absence de fixation de l'iode 131 contribue à en faire des cancers de très mauvais pronostic.

Après traitement initial, la thyroglobuline et les anticorps anti-Tg qui lui sont associés doivent être dosés tous les 6-12 mois.

L'interprétation du dosage de Tg doit tenir compte de la concentration de Tg préthérapeutique (qui reflète la capacité de la tumeur à sécréter la Tg), de la cinétique de décroissance après chirurgie, de la présence d'anticorps anti-Tg, du mode de traitement du cancer (chirurgie totale ou partielle) et de l'efficacité de l'hormonothérapie freinatrice de la TSH.

Lorsque la TSH est stable sous L-T4, toute modification de la concentration de Tg reflète un changement de la masse tumorale.

Si la tumeur est « faiblement sécrétrice » (Tg préopératoire normale), une récurrence peut être observée malgré des concentrations faibles ou indétectables de Tg.

Lorsque la concentration préopératoire de Tg est élevée, la récurrence est presque toujours associée à une réaugmentation de Tg. Quand la thyroglobuline reste détectable, malgré l'hormonothérapie suppressive de la TSH, le suivi par dosages de Tg et de TSH ne nécessite pas de stimulation ; la récurrence est suspectée devant l'augmentation de concentration de Tg. Si la Tg est indétectable et la TSH stable lors de l'hormonothérapie suppressive de la TSH, et, en l'absence d'anticorps anti-Tg, la sensibilisation du dosage de la Tg est souhaitable pour dépister une récurrence (fenêtre thérapeutique de L-T4 ou injection de rh-TSH). L'amplitude de la réponse à la stimulation varie selon le mode de stimulation (l'amplitude de la réponse à la rh-TSH est plus faible) et selon la différenciation du tissu lors de la récurrence (capacité à produire de la Tg et sensibilité à la TSH).

Chez les patients qui ont des Ac anti-Tg, le dépistage des récurrences avec la Tg est aléatoire. Les patients ne répondent pas ou partiellement aux tests de stimulation ; l'alternative est d'utiliser les dosages d'Ac anti-Tg eux-mêmes pour le dépistage des récurrences. La disparition des Ac anti-Tg est en effet de règle après deux à trois ans ; leur persistance ou leur réapparition en regard d'une Tg indétectable peut être considérée comme un « indicateur » de persistance de la maladie.

Après ablation complète par chirurgie et iode radioactif, la concentration de Tg doit être indétectable et toute valeur détectable doit alerter le clinicien. Cependant, la Tg sérique peut rester détectable pendant quelques mois après la chirurgie ou un traitement par l'iode radioactif. Ainsi, la Tg ne doit pas être mesurée moins de 3 mois après le traitement initial. L'évaluation doit tenir compte, à la fois de la concentration sérique de Tg et de l'évolution de cette concentration lors de déterminations consécutives.

Les rares déterminations faussement négatives de la Tg sérique après stimulation par la TSH sont dues principalement à de petits ganglions métastatiques qui sont mis en évidence par l'échographie cervicale.

De façon schématique, la majorité des patients avec une Tg devenue indétectable après traitement ont un très faible taux de récurrence à 15 ans. L'étude de Nicoloff (Spencer & Nicoloff, *Thyroid* 1999), montre en effet que,

pour des cancers papillaires aux stades TNM I et II, la Tg post-opératoire est stable, inférieure à 2 µg/L sous L-T4. Les récurrences n'ont été observées que dans 6 % des cas, en moyenne à 8 ans et ont été dépistées de façon quasi-constante par une augmentation de la Tg. Chez les patients qui ont été traités par thyroïdectomie totale et hormonothérapie substitutive, une Tg élevée après stimulation (Tg > 10 µg/L) signe le plus souvent une récurrence (locale ou métastase). Cependant, il faut savoir que, dans l'ensemble, le dépistage précoce des récurrences ne semble pas améliorer de façon nette la survie des patients.

- **Au cours des thyroïdites**, l'inflammation du parenchyme libère la thyroglobuline dont la concentration sérique s'élève (parfois jusqu'à 500 ng/ml). Par ailleurs, les hyperthyroïdies à la Cordarone® peuvent résulter d'un mécanisme de surcharge iodée ou d'un mécanisme de lésion inflammatoire de la cellule thyroïdienne par le médicament. Chez un patient qui présente une hyperthyroïdie sous Cordarone®, une concentration sérique élevée de Tg associée à un bilan biologique de type inflammatoire est un argument en faveur de la décision d'un traitement par corticoïdes.
- **En cas de thyrotoxicose factice** (prise masquée d'hormones thyroïdiennes), le patient a un bilan biologique d'hyperthyroïdie, la fixation iodée (scintigraphie) est nulle et la Tg est indosable (le parenchyme est au repos en raison de la prise médicamenteuse exogène).
- **Dans l'hypothyroïdie néo-natale**, la Tg permet de distinguer les cas d'agénésie (ou athyréose) (Tg nulle) et les ectopies (Tg détectable).

POUR EN SAVOIR PLUS

- Izembart M. *Les marqueurs*. In : Bounaud MP, Duron F, Ingrand J, Izembart M, Piketty ML, Talbot JN. L'exploration de la thyroïde. Bioforma Ed, Paris 1999 :101-103.
- Izembart M. *Thyroglobuline*. Encycl Med Biol, Elsevier, Paris 2003.
- Gaillard O. *Thyroglobuline*. Fiche immuno-analytique. www.corata.org.
- Charrié A, Bertholon-Grégoire M. *Thyroïde et cancer thyroïdien*. Atelier lors des XVIIIe journées nationales de Biologie, Lyon, juin 2003.