



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

DÉCEMBRE 1998

Service des Recommandations et Références Professionnelles

Dans la collection Recommandations et Références Médicales :

Recommandations et références médicales - janvier 1995

Tome 1 : Cholécystectomie, Hystérectomie, Prothèse totale de hanche, Explorations et chirurgie du genou, Lombosciatique commune, Traitement du cancer localisé de la prostate, Traitement de l'adénome prostatique, Endartérectomie, Pontage aorto-coronaire, Implants oculaires, Laser en ophtalmologie, Aérateurs transtympaniques, Chirurgie de la surdité, Dysmorphoses dento-maxillaires.

Tome 2 : Pratique des frottis cervicaux pour le dépistage du cancer du col, Recherche d'hCG chez la femme enceinte, Examen électroencéphalographique, Examen électromyographique, EFR (épreuves fonctionnelles respiratoires), Indications des explorations dans le diagnostic et le suivi du reflux gastro-œsophagien du nourrisson et de l'enfant, Prescription pluri-médicamenteuse chez la personne âgée de plus de 70 ans, Prescription des hypnotiques et anxiolytiques, Suivi des psychotiques, Prescription des neuroleptiques, Prescription des vasoactifs dans le traitement de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, Acné, Tumeurs cutanées, Immuno-histochimie en anatomo-pathologie.

Recommandations et références médicales - novembre-décembre 1996 - Supplément au n° 39 du 23 novembre 1996 du Concours Médical :

Diagnostic biologique des hépatites virales, Endoscopies digestives basses, Antiulcéreux, Appendicite.

- Supplément au n° 40 du 30 novembre 1996 du Concours Médical :

La surveillance biologique de la femme enceinte en bonne santé et sans antécédents pathologiques, Stérilité du couple, Cystites et pyélonéphrites aiguës simples de la femme de 15 à 65 ans, en dehors de la grossesse, Hématologie en pratique courante.

- Supplément au n° 41 du 7 décembre 1996 du Concours Médical :

Asthme : critères de gravité, aspects diagnostiques et thérapeutiques, L'oxygénothérapie à long terme chez les insuffisants respiratoires chroniques, L'antibioprophylaxie en chirurgie, Techniques invasives dans l'insuffisance coronaire, Hypolipidémiants.

- Supplément au n° 42 du 14 décembre 1996 du Concours Médical :

Médicaments antidépresseurs, Vasodilatateurs, anti-ischémiques et vasculo-protecteurs dans la symptomatologie d'une insuffisance circulatoire cérébrale, Veinotropes, Insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs, Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Recommandations et références médicales – septembre 1997

Thèmes chirurgicaux : Examens anatomo-pathologiques extemporanés dans les pathologies mammaire et thyroïdienne, Indications de l'adénoïdectomie et/ou de l'amygdalectomie chez l'enfant, Indications et non-indications de l'avulsion des troisièmes molaires mandibulaires,

Indications du traitement chirurgical des varices essentielles des membres inférieurs, Sténose de l'origine de la carotide interne cervicale et de la bifurcation carotidienne : chirurgie, angioplastie.

Thèmes médico-chirurgicaux : Échographie abdominale (pelvis exclu) en première intention : indications, Indications thérapeutiques du laser en dermatologie, Marqueurs sériques dans les cancers du sein et les cancers colo-rectaux, Stratégie des examens paracliniques et indications thérapeutiques dans le syndrome du canal carpien.

Thèmes médicaux : Cancer non localisé de la prostate, Diagnostic et traitement de l'hypertension artérielle essentielle de l'adulte de 20 à 80 ans, Explorations thyroïdiennes autres que biologiques, Indications de l'orthophonie dans les troubles du langage écrit chez l'enfant, Lecture critique de l'hémogramme : valeurs seuils à reconnaître comme probablement pathologiques et principales variations non pathologiques, Vertiges chez l'adulte : stratégies diagnostiques, place de la rééducation vestibulaire.

Recommandations et références professionnelles 1998

- L'échographie obstétricale au cours de la grossesse en l'absence de facteur de risque, Les examens préopératoires systématiques, L'imagerie dans la lombalgie commune de l'adulte, Indications du dosage sérique de l'antigène prostatique spécifique (PSA), Place de l'imagerie dans le diagnostic de la cervicalgie commune, de la névralgie cervico-brachiale et de la myélopathie cervicale chronique, Surveillance biologique de la contraception orale estroprogestative.

Dans la collection Recommandations et Références Médicales en Massokinésithérapie :

Recommandations et références médicales en massokinésithérapie - novembre 1996

- Supplément au n° 38 du 16 novembre 1996 du Concours Médical : Massokinésithérapie dans les lombalgies communes, Massokinésithérapie dans la conservation de l'activité ambulatoire (marche, transferts, équilibre) des malades âgés, Massokinésithérapie dans le syndrome fémoro-patellaire et les suites de ménisectomie, Recommandations et références en massokinésithérapie.

Dans la collection Recommandations et Références Dentaires :

Recommandations et références dentaires – 1996

Radiodiagnostic portant sur l'ensemble des deux arcades : status, radiographie panoramique, Retraitement endodontique des dents permanentes matures, Prescription d'antibiotiques en odontologie et stomatologie, L'acte chirurgical dans le traitement de la parodontite de l'adulte.

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

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

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

Ce document a été réalisé en décembre 1998. Il peut être commandé (frais de port compris) auprès de :

Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) - Service Communication et Diffusion - 159, rue Nationale - 75640 Paris Cedex 13 -

Tél. : 01 42 16 72 72 - Fax : 01 42 16 73 73

© 1999. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES)

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

Prix net : F

GROUPE DE TRAVAIL

Monsieur le Professeur Jacques LECLÈRE, endocrinologue, Président, VANDŒUVRE-LÈS-NANCY

Monsieur le Docteur Bruno SENEZ, généraliste, chargé de projet, EYZIN-PINET

Monsieur le Docteur Michel ALIX, gériatre / interniste / endocrinologue, CAEN

Madame le Docteur Line BALDET, endocrinologue / médecine nucléaire, MONTPELLIER

Monsieur le Docteur Joël CHAPUIS, généraliste, BOUAYE

Madame le Docteur Michèle D'HERBOMEZ, pharmacien biologiste / médecin nucléaire, LILLE

Madame le Docteur Claudine GUILLAUSSEAU, endocrinologue / interniste, PARIS

Monsieur le Docteur Robert KAHN, généraliste, MARSEILLE

Monsieur Jean LAZARE, pharmacien biologiste, METZ

Monsieur le Docteur Michel MALINSKY, endocrinologue / interniste, THIONVILLE

Monsieur le Docteur Christian MARTINET, généraliste, SAINT-JULIEN-DE-L'ESCAP

Monsieur le Docteur Rémy SAPIN, biologiste, STRASBOURG

Monsieur le Docteur Jean-Luc TUAL, cardiologue, BOULOGNE

Madame le Docteur Sabine LAVERSIN, représentant ANAES, PARIS

GROUPE DE LECTURE

Monsieur le Docteur Alain AGU, généraliste, GRANS

Monsieur le Docteur Salvatore AMICO, médecine nucléaire, BOULOGNE-SUR-MER

Monsieur le Docteur Louis AUBERT, interniste, TOULON

Monsieur le Professeur Jean-Claude BIGORGNE, endocrinologue / interniste, ANGERS

Monsieur Patrice BLOUIN, biologiste, BORDEAUX

Madame le Docteur Françoise BOYET, endocrinologue / interniste, PARIS

Monsieur le Docteur Frédéric CAILLERE, cardiologue, SAINT-JEAN-D'ANGÉLY

Monsieur le Docteur Gérard CHABRIER, endocrinologue, STRASBOURG
Monsieur le Docteur Joël COGNEAU, conseil scientifique ANAES, CHAMBRAY-LÈS-TOURS
Madame le Docteur Michèle DAUMONT, endocrinologue / interniste, VIENNE
Monsieur le Docteur Éric DE ROMEMONT, généraliste, NANCY
Monsieur le Docteur Michel DE TINGUY, endocrinologue, VERSAILLES
Monsieur le Professeur Jean DOUCET, gériatre / interniste, ROUEN
Monsieur le Docteur Bernard GILLE, gériatre, AIX-EN-PROVENCE
Monsieur le Docteur Philippe GIRAUD, endocrinologue / interniste, ANGERS
Madame le Docteur Anne GRUSON, conseil scientifique ANAES, ARRAS
Monsieur Fabrice GUERBER, biologiste, BOURG-D'OISANS
Monsieur le Docteur Charles HONNORAT, généraliste, SAINT-GILLES
Madame le Docteur Chantal HOULBERT, biologiste, ALENÇON
Monsieur le Docteur Edgar KALOUSTIAN, endocrinologue / interniste, COMPIÈGNE
Monsieur le Docteur Jacques LAGARDE, généraliste, L'ISLE-JOURDAIN
Monsieur le Docteur Dominique LANÉELLE, biologiste, NIORT
Madame le Docteur Madeleine LINCK-DUBOST, endocrinologue, CLERMONT-FERRAND
Monsieur le Docteur Rémy MORELLO, épidémiologiste, CAEN
Monsieur le Docteur Patrick NAMBOTTIN, généraliste, DOLOMIEU
Monsieur le Professeur Alain NEUMAN, médecine nucléaire, BOBIGNY
Monsieur le Docteur Denis POUCHAIN, généraliste, VINCENNES
Monsieur le Docteur Gilbert ROUANET, généraliste, BÉTHUNE
Monsieur le Professeur Hugues ROUSSET, interniste, SAINT-ÉTIENNE
Madame le Docteur Marie-Élisabeth TOUBERT, endocrinologue / médecine nucléaire, PARIS
Monsieur le Docteur Jean-Marie VETEL, gériatre, LE MANS
Monsieur le Professeur Jean-Louis WEMEAU, endocrinologue / interniste, LILLE
Monsieur le Professeur Serge WITCHITZ, cardiologue, LE KREMLIN-BICÊTRE

SOMMAIRE

SOMMAIRE	5
MÉTHODE GÉNÉRALE	7
STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE	9
TEXTE DES RECOMMANDATIONS	13
ARGUMENTAIRE	17
I. QUELS EXAMENS BIOLOGIQUES PEUVENT ÊTRE UTILES AU DIAGNOSTIC OU À LA SURVEILLANCE DE L'HYPOTHYROÏDIE ?	20
I.1. THYRÉOSTIMULINE (<i>THYROÏD STIMULATING HORMONE</i> OU TSH).....	20
I.2. THYROXINE (T4)	23
I.3. TRIIODOTHYRONINE (T3).....	23
I.4. THYROLIBÉRINE OU <i>THYROTROPIN RELEASING HORMONE</i> (TRH).....	24
I.5. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS	25
I.6. AUTRES DOSAGES	25
I.7. CONCLUSION	26
I.7.1. <i>CONDITIONS DE PRÉLÈVEMENT ET D'ANALYSE</i>	26
I.7.2. <i>UTILITÉ DES EXAMENS (TABLEAU 4)</i>	26
II. QUELLE EST LA STRATÉGIE D'UTILISATION DES EXAMENS BIOLOGIQUES POUR LE DIAGNOSTIC D'UNE HYPOTHYROÏDIE ?	27
II.1. PATIENT SANS MALADIE GÉNÉRALE SÉVÈRE.....	28
II.2. PATIENT AVEC MALADIE GÉNÉRALE SÉVÈRE	29
II.3. CONCLUSION	30
II.3.1. <i>PATIENT SANS MALADIE GÉNÉRALE SÉVÈRE</i>	30
II.3.2. <i>PATIENT AVEC MALADIE GÉNÉRALE SÉVÈRE</i>	31
III. QUELLE EST LA SURVEILLANCE BIOLOGIQUE OPTIMALE D'UNE HYPOTHYROÏDIE ?	31
III.1. HYPOTHYROÏDIE INFRACLINIQUE NON TRAITÉE	31
III.2. HYPOTHYROÏDIE TRAITÉE	32
III.2.1. <i>HYPOTHYROÏDIE PRIMAIRE</i>	32
III.2.2. <i>HYPOTHYROÏDIE SECONDAIRE OU TERTIAIRE</i>	33
III.3. CONCLUSION	34
PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES	35

ANNEXE 1 – REPÈRES ÉPIDÉMIOLOGIQUES, CLINIQUES ET PHYSIOLOGIQUES	36
I. ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'HYPOTHYROÏDIE	36
II. REPÈRES CLINIQUES.....	37
III. REPÈRES PHYSIOLOGIQUES	39
ANNEXE 2 – RÉFÉRENCES MÉDICALES OPPOSABLES - 1997.....	40
BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE.....	41
BIBLIOGRAPHIE COMPLÉMENTAIRE	44

MÉTHODE GÉNÉRALE

Ces recommandations et références médicales ont été élaborées par un groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et de l'avis des professionnels. Le texte a été soumis à un groupe de lecture avant d'être finalisé. Les sociétés scientifiques ont été consultées pour connaître les travaux réalisés antérieurement sur le sujet et pour proposer des personnes susceptibles de participer aux groupes.

Pour chaque thème, l'ANAES a constitué un groupe de travail regroupant dix à quinze personnes de diverses compétences. La parité du mode d'exercice (spécialistes et non-spécialistes en CHU ou CHG, spécialistes ou généralistes libéraux) et la répartition géographique ont été prises en compte. Ces groupes de travail comprenaient un président (qui a dirigé le groupe et collecté les avis de l'ensemble des membres) et un chargé de projet (qui a collaboré directement avec le président, et a rédigé le document final afin de le proposer et de le discuter avec le groupe de travail). Un représentant de l'ANAES a assisté chaque groupe, s'est assuré de la cohérence de la méthode de travail et a exercé une fonction de conseil auprès du chargé de projet.

Une recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données : MEDLINE, EMBASE, HealthSTAR, COCHRANE et PASCAL. Elle a identifié d'une part les recommandations pour la pratique clinique et les conférences de consensus (sur dix ans en toutes langues) et d'autre part les revues de synthèse : méta-analyses, analyses de décision (sur cinq ans en langue française ou anglaise). Elle a été généralement complétée par une recherche d'essais cliniques en langue française ou anglaise, sur un ou plusieurs aspects du thème demandé. Si nécessaire, d'autres banques de données ont pu être interrogées. La littérature grise (c'est-à-dire les productions non indexées dans les catalogues officiels d'édition ou dans les circuits conventionnels de diffusion de l'information) a été systématiquement recherchée (par contacts directs auprès de sociétés savantes, par Internet ou tout autre moyen).

Cette bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. D'une part, les membres du groupe de travail ou du groupe de lecture ont pu transmettre leurs articles. D'autre part, les sommaires de revues générales et de revues du thème concerné ont été dépouillés pendant la période de novembre 1997 à avril 1998. De plus, les listes de références citées dans les articles déjà identifiés ont été consultées. Par ailleurs, les décrets, arrêtés et circulaires du ministère de la Santé pouvant avoir un rapport avec le sujet ont été consultés.

Des grilles de lecture destinées à apprécier la qualité méthodologique et le niveau de preuve scientifique de ces documents ont été utilisées. Les documents ont été classés selon les grilles en différentes catégories. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Ces recommandations ont été fondées soit sur un niveau de preuve scientifique, soit, en l'absence de preuve, sur un accord professionnel. Des propositions d'actions futures ont été formulées.

Le groupe de lecture, composé de personnalités compétentes exerçant dans différents secteurs d'activités, comprenait vingt-cinq à quarante personnes externes au groupe de travail. Les experts de ce groupe de lecture, consultés par courrier, ont donné un avis. Ces experts ont apprécié la lisibilité, la faisabilité et l'applicabilité du texte de recommandations et références. Les remarques du groupe de lecture ont été transmises au groupe de travail. Ce groupe de travail a pu modifier son texte et a validé le document final. Le texte produit par le groupe de travail a été présenté avec une bibliographie dite « sélective » constituée des articles cités dans le texte pour argumenter les énoncés. Tous les autres articles consultés ont été regroupés dans une bibliographie dite « complémentaire ».

L'ensemble des textes de recommandations et références a ensuite été soumis à l'avis du conseil scientifique de l'ANAES.

STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Recherche automatisée

La recherche documentaire a été réalisée sur la période 1987 à fin avril 1998.

La recherche de recommandations pour la pratique clinique, de conférences de consensus, d'articles sur la décision médicale et de revues de la littérature et méta-analyses a été réalisée à partir des mots clés suivants :

Hypothyroidism ou
Thyroid diseases.

Des recherches complémentaires portant sur la période 1992 à avril 1998 ont été effectuées sur :

Dosages biologiques des hormones thyroïdiennes :

Le descripteur suivant a été retenu :

Thyroid function test(s).

Les mots clés initiaux ont été croisés à :

Diagnostic test(s) ou
Diagnostic tests, routine ou
Diagnosis, laboratory ou
Laboratory test(s) ou
Thyroid hormone blood level ou
Thyrotropin blood level ou
Thyroxine blood level ou
Thyroid hormones / Blood ou
Thyrotropin / Blood ou
Triiodothyronine / Blood ou
Liothyronine / Blood ou
Thyroxine / Blood ou

Levothyroxine / Blood ou

Autoantibodies ou

Protirelin ou

Thyroid autoantibody ou

Levothyroxine ou

Thyroid antibody

en excluant :

Infant, newborn ou

Neonatal screening ou

Prenatal diagnosis ou

Infant.

â Fiabilité du diagnostic :

les mots clés initiaux ont été croisés à :

Diagnostic value ou

Sensitivity and specificity ou

Quality control ou

Reference standards ou

Diagnostic errors ou

False negative reactions ou

False positive reactions ou

Observer variation ou

Reproducibility of results ou

Reproducibility ou

Reliability ou

Diagnostic accuracy ou

Predictive value of tests ou

Diagnosis, differential.

â Syndrome de basse T3 :

le mot clé suivant a été utilisé :

Euthyroid sick syndrome.

å Syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes :

le mot clé suivant a été utilisé :

Thyroid hormone resistance syndrome.

å Épidémiologie des hypothyroïdies en France :

å Les mots clés initiaux ont été croisés à :

Epidemiology ou

Prevalence ou

Incidence

et à :

France ou

French.

å Dépistage des hypothyroïdies :

les mots clés initiaux ont été croisés à :

Screening ou

Mass screening ou

Prevention and control.

å Influence des héparines de bas poids moléculaires sur le dosage des TSH :

les mots clés suivants :

Thyrotropin ou

TSH (en texte libre)

ont été croisés à :

Heparin* (en texte libre).

- Une recherche de la littérature française a été réalisée spécifiquement sur la banque de données PASCAL.

507 références ont été obtenues sur MEDLINE, 21 sur HealthSTAR, 371 sur EMBASE et 105 sur PASCAL.

Recherche manuelle :

Les sommaires des revues générales suivantes ont été dépouillés pour la période novembre 1997 à avril 1998 :

Annals of Internal Medicine
Archives of Internal Medicine
British Medical Journal
Canadian Medical Association Journal
Concours Médical
JAMA
Lancet
New England Journal of Medicine
Presse Médicale
Revue Prescrire
Revue de Médecine Interne
Revue du Praticien
Revue du Praticien MG

Pour cette même période, les Current Contents ont été consultés pour les revues spécialisées suivantes :

Annales d'Endocrinologie
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

211 articles ont été sélectionnés et analysés dont 25 références utilisées pour l'élaboration du texte de recommandations.

TEXTE DES RECOMMANDATIONS

Les recommandations proposées par le groupe de travail sont fondées essentiellement sur un accord professionnel.

Dans la littérature les définitions sont ambiguës. Les définitions choisies dans ce travail sont les suivantes :

- **l'hypothyroïdie clinique (encore appelée patente ou avérée) correspondra à l'association de signes cliniques d'hypothyroïdie et d'une biologie perturbée (la TSH est augmentée, la T4 est basse) ;**
- **l'hypothyroïdie infraclinique (encore appelée fruste ou asymptomatique) correspondra aux cas où la symptomatologie est fruste ou absente et où la biologie est perturbée (la TSH est augmentée, la T4 normale).**

En fonction de l'organe atteint, on distingue :

- **l'hypothyroïdie primaire lorsqu'elle résulte d'une atteinte primitive de la glande thyroïde ;**
- **l'hypothyroïdie secondaire (ou centrale ou hypophysaire) lorsqu'elle est consécutive à une atteinte de l'hypophyse (défaut de sécrétion de la TSH) ;**
- **l'hypothyroïdie tertiaire lorsqu'elle est consécutive à une atteinte de l'hypothalamus (défaut de sécrétion de la TRH).**

Le terme de thyroïdite désigne un ensemble d'affections inflammatoires, infectieuses ou auto-immunes développées au sein de la thyroïde. La thyroïdite de Hashimoto est la plus connue des thyroïdites auto-immunes.

EXAMENS BIOLOGIQUES UTILES AU DIAGNOSTIC OU À LA SURVEILLANCE DE L'HYPOTHYROÏDIE

Le biologiste indique les méthodes de dosage utilisées et les intervalles de référence à prendre en compte lors de l'interprétation des résultats. Après avoir effectué les dosages de première intention initialement prescrits, le prélèvement sanguin sera conservé au laboratoire par la méthode la plus appropriée. Ceci permettra d'éviter des prélèvements

itératifs et d'effectuer les dosages de 2^e intention qui pourraient être nécessaires sur le prélèvement initial.

Le tableau suivant précise les dosages utiles et inutiles pour le diagnostic et la surveillance d'une hypothyroïdie (grade B).

	DIAGNOSTIC	SURVEILLANCE
EXAMENS DE 1^{re} INTENTION	TSH	TSH
EXAMENS DE 2^e INTENTION	T4 libre Anticorps antiTPO Test à la TRH (suspicion d'hypothyroïdie secondaire ou tertiaire)	Exceptionnellement : T4 libre ou T3 libre (traitement à la L-thyroxine) T3 libre (traitement à la triiodothyronine)
EXAMENS INUTILES	T3 libre Autres dosages immunologiques Thyroglobuline Iodurie Lipides (sauf évaluation des facteurs de risque cardio-vasculaire)	Autres dosages immunologiques Thyroglobuline Iodurie Lipides (sauf évaluation des facteurs de risque cardio-vasculaire)

STRATÉGIE D'UTILISATION DES EXAMENS BIOLOGIQUES POUR LE DIAGNOSTIC D'UNE HYPOTHYROÏDIE

PATIENT SANS MALADIE GÉNÉRALE SÉVÈRE

En première intention, Le dosage de TSH est l'examen de référence à utiliser chez un patient sans maladie sévère. Lorsque le taux de la TSH est normal, le diagnostic d'hypothyroïdie primaire peut être éliminé (grade B). Cependant, un taux de TSH dans les valeurs inférieures de l'intervalle de référence du laboratoire chez un patient symptomatique fera suspecter une hypothyroïdie secondaire ou tertiaire. Il faut alors compléter le dosage de la TSH par un dosage de la T4 libre (dont le taux sera bas) et un test à la TRH (réponse faible ou nulle en cas d'hypothyroïdie secondaire, retardée en cas d'hypothyroïdie tertiaire).

En seconde intention, face à une élévation de la TSH, le groupe de travail recommande :

- de contrôler le premier dosage de la TSH lorsque celui-ci est proche de l'intervalle de référence du laboratoire, pour confirmer le diagnostic ;

- de doser la T4 libre pour préciser le diagnostic, lorsque cela semble utile à la décision thérapeutique :
 - hypothyroïdie franche : TSH élevée et T4 libre basse,
 - hypothyroïdie infraclinique : TSH élevée, T4 libre normale chez un patient asymptomatique ou paucisymptomatique,
 - causes rares d'hypothyroïdie comportant une sécrétion inappropriée de TSH comme les syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes, l'adénome hypophysaire à TSH (TSH élevée ou normale avec T4 libre élevée) ;
- de doser éventuellement les anticorps antiTPO :
 - pour préciser le diagnostic étiologique de l'hypothyroïdie,
 - comme élément pronostique en cas d'hypothyroïdie infraclinique.

PATIENT AVEC MALADIE GÉNÉRALE SÉVÈRE

Les dosages de TSH et/ou de T4 libre constituent le bilan initial. Ils ne s'imposent que dans les situations où l'examen clinique évoque clairement un état d'hypothyroïdie primaire ou une insuffisance thyroïdienne d'origine secondaire ou tertiaire. L'interprétation des résultats de ces dosages est difficile, les valeurs mesurées n'étant pas en relation directe avec l'état thyroïdien du patient dans la majorité des cas.

SURVEILLANCE BIOLOGIQUE D'UNE HYPOTHYROÏDIE

HYPOTHYROÏDIE INFRACLINIQUE NON TRAITÉE

Le dosage de la TSH est le seul examen de surveillance utile (grade B). Toutefois, lors du premier contrôle de la TSH, un dosage de la T4 libre et/ou des anticorps antiTPO pourra être réalisé s'il n'a pas été effectué antérieurement.

Le premier contrôle du dosage de la TSH est effectué 3 mois après le dosage initial. Si le patient reste asymptomatique, les contrôles ultérieurs seront effectués tous les 6 mois si la recherche initiale d'anticorps était positive ou tous les 2 à 3 ans si elle était négative. Toutefois, en cas d'élévation régulière du taux de TSH, cette fréquence peut être ramenée à tous les 3 mois, si nécessaire.

HYPOTHYROÏDIE TRAITÉE

En cas d'hypothyroïdie primaire :

- **lors de l'instauration d'un traitement hormonal, un premier contrôle du dosage de la TSH pourra être proposé 6 à 8 semaines après avoir atteint la dose thérapeutique supposée efficace (grade B) ;**
- **lors de l'ajustement des doses thérapeutiques un contrôle par le dosage de la TSH peut être proposé en attendant au minimum 8 à 12 semaines, voire plus après tout changement de posologie (grade B) ;**
- **chez un patient traité par hormonothérapie substitutive et correctement équilibré, un contrôle biologique par dosage de la TSH est justifié tous les 6 à 12 mois (grade B) ;**
- **dans certains cas (doute sur la compliance du patient, traitement à l'amiodarone, instabilité inexplicée de l'hypothyroïdie), un dosage complémentaire de T4 libre ou de T3 libre peut être nécessaire.**

En cas d'hypothyroïdie secondaire ou tertiaire :

- **le dosage de la TSH est inutile ;**
- **la surveillance biologique repose sur le dosage de l'hormone substituée (T4 libre en cas de traitement avec la L-thyroxine, T3 libre en cas de traitement par la triiodothyronine).**

ARGUMENTAIRE

L'argumentaire et les recommandations ont été établis selon la méthodologie proposée par l'ANAES. Chaque article a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature afin d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique. Les grades A, B et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique figurant dans la classification proposée par l'ANAES (*Tableau 1*).

Tableau 1. Force des recommandations.

Évidence scientifique	Grade	Signification
Études concordantes de fort niveau de preuve. (par exemple : essais comparatifs randomisés de forte puissance sans biais majeur, méta-analyse de décision ...)	A	Preuve scientifique établie
Études concordantes de niveau de preuve intermédiaire. (par exemple : essais comparatifs randomisés de faible puissance et/ou comportant des biais ...)	B	Présomption scientifique
Études discordantes ou de faible niveau de preuve. (par exemple : essais comparatifs non randomisés avec groupe contrôle historique, séries de cas ...)	C	Arguments scientifiques faibles

En l'absence de preuve scientifique, les recommandations proposées correspondent à un accord professionnel.

INTRODUCTION

Le thème « Hypothyroïdie : diagnostic et surveillance biologiques » traite des arguments biologiques utiles au diagnostic et à la surveillance des hypothyroïdies. Il exclut les notions de clinique, d'examen complémentaires non biologiques, de thérapeutique et de dépistage des patients. Quelques éléments nécessaires à la compréhension de l'argumentaire sont rappelés dans l'*annexe 1*. La surveillance biologique des patients hypothyroïdiens soumis à une thérapeutique freinatrice (après chirurgie pour cancer ou en cas de goitre associé) est exclue du thème car elle se résume à la surveillance du cancer thyroïdien traité ou du goitre non opéré. De même, ne sont pas envisagées les modifications du fonctionnement thyroïdien liées à la grossesse, à certaines

thérapeutiques ou à certaines pathologies. Le présent travail ne porte que sur les **hypothyroïdies primaires ou secondaires de l'adulte en dehors de la grossesse**.

Il est rappelé l'existence de :

- deux textes de références médicales ou de recommandations pour la pratique clinique, antérieurs et complémentaires au présent travail :
 - ANDEM - La prise en charge diagnostique du nodule thyroïdien. Recommandations pour la pratique clinique (1),
 - ANDEM - Explorations thyroïdiennes autres que biologiques. Recommandations et références médicales (2) ;
- Références médicales opposables (RMO) définies par les partenaires conventionnels (*Annexe 2*).

L'analyse de la littérature internationale a identifié des textes de recommandations qui, la plupart du temps, ne sont que des avis d'experts. Ces données ont cependant été largement utilisées pour élaborer le présent texte (3-8). Les documents ultérieurement publiés ne remettent pas en cause leurs conclusions. Dans tous les cas le niveau de preuve scientifique y est mal ou non précisé ou difficile à apprécier. Comme le soulignent Vanderpump et coll. de nombreux aspects de la prise en charge des maladies thyroïdiennes n'ont pas fait l'objet d'études randomisées et contrôlées (7). Pourtant il existe des pratiques établies qui n'ont jamais été évaluées. Sauf mention contraire, les recommandations proposées reposent sur un accord professionnel.

DÉFINITIONS

L'**hypothyroïdie** est due à des étiologies diverses au cours desquelles la glande thyroïde est incapable de sécréter des quantités adéquates d'hormones thyroïdiennes (6).

Dans la littérature les définitions sont ambiguës. Les définitions choisies dans ce travail sont les suivantes :

- **l'hypothyroïdie clinique** (encore appelée patente ou avérée) correspondra à l'association de signes cliniques francs et d'une biologie perturbée (la TSH est augmentée, la T4 est basse) ;

- **l'hypothyroïdie infraclinique** (encore appelée fruste ou asymptomatique) correspondra aux cas où la symptomatologie est fruste ou absente et où la biologie est perturbée (la TSH est augmentée, la T4 normale).

En fonction de l'organe atteint, on distingue :

- **l'hypothyroïdie primaire** lorsqu'elle résulte d'une atteinte primitive de la glande thyroïde ;
- **l'hypothyroïdie secondaire** (ou centrale ou hypophysaire) lorsqu'elle est consécutive à une atteinte de l'hypophyse (défaut de sécrétion de la TSH) ;
- **l'hypothyroïdie tertiaire** lorsqu'elle est consécutive à une atteinte de l'hypothalamus (défaut de sécrétion de la TRH).

Le terme de **thyroïdite** désigne un ensemble d'affections inflammatoires, infectieuses ou auto-immunes développées au sein de la thyroïde (9). La thyroïdite de Hashimoto est la plus connue des thyroïdites auto-immunes.

Par définition, la TSH et la T4L ont été qualifiées d'augmentées et/ou d'élevées lorsque leurs valeurs étaient supérieures à la valeur normale supérieure donnée par le laboratoire. Elles ont été qualifiées de basses lorsque leurs valeurs étaient inférieures à la valeur normale inférieure donnée par le laboratoire.

QUESTIONS

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

I. QUELS EXAMENS BIOLOGIQUES PEUVENT ÊTRE UTILES AU DIAGNOSTIC OU À LA SURVEILLANCE DE L'HYPOTHYROÏDIE ?

I.1. THYRÉOSTIMULINE (*THYROID STIMULATING HORMONE* OU TSH)

La TSH est une glycoprotéine de 28 kilodaltons sécrétée par des cellules spécialisées de l'antéhypophyse (10). En 1986, des méthodes de dosage de la TSH dites « sensibles » ou « ultrasensibles » ont été proposées. En 1987, les recommandations de l'*American Thyroid Association* précisent que pour qu'un dosage soit dit « sensible » il doit être capable de déterminer les valeurs de TSH caractéristiques d'une hyperthyroïdie (c'est-à-dire inférieures à moins 3 écarts types par rapport aux valeurs moyennes relevées dans une population en bonne santé) (3). Pour définir les performances des différentes techniques de dosage, le terme de « sensibilité fonctionnelle » a été introduit. Il correspond à la plus faible concentration de TSH mesurée de façon routinière avec une précision acceptable (coefficient de variation < 20 %). On distingue alors :

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

Cette distinction intéresse avant tout le domaine de l'hyperthyroïdie. Les dosages utilisés actuellement sont ceux de 2^e et de 3^e génération.

Dans la population générale, les valeurs de TSH ne suivent pas une distribution gaussienne. La valeur médiane est de 1,3 à 1,8 mUI/l. L'intervalle des valeurs de référence est déterminé à l'aide de tests non paramétriques pour les valeurs situées entre le 2,5^e et le 97,5^e percentiles. Dans la littérature internationale l'intervalle de référence de la concentration de la TSH est (0,5 – 5 mUI/l). Il n'est pas affecté par le sexe, le caractère pulsatile ou les variations nyctémérales. La TSH est dite modérément élevée entre 5 et 20 mUI/l et très élevée au-dessus de 20 mUI/l. Bien que ces valeurs ne soient pas consensuelles elles sont admises par la plupart des auteurs. Le seuil de 20 mUI/l, en particulier, résulte d'un choix arbitraire sans correspondance validée avec l'état clinique des hypothyroïdiens.

Le groupe de travail note une grande hétérogénéité des valeurs « normales » données par les biologistes en France (intervalle de référence : limite inférieure de 0,1 à 0,5 mUI/l, limite supérieure de 3,5 à 5 mUI/l). Les valeurs de référence de la littérature sont donc peu utilisables. En pratique, l'intervalle de référence à considérer est celui qui est fourni par le laboratoire. La durée de conservation de la TSH et des hormones thyroïdiennes dans le sang prélevé est bonne. Elle est améliorée par la réfrigération ou la congélation de l'échantillon prélevé. Le *tableau 2* résume les données de la littérature (11-13) :

Tableau 2. Durées de conservation des hormones thyroïdiennes *in vitro*.

	2 – 8 °C (jours)	- 20 °C (jours)
TSH	7	30
T4 libre	7 à 30	30 à 90
T3 libre	7	30 à 90

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

Il existe une controverse à propos des effets de l'âge sur l'intervalle de référence de la TSH, certaines études ont conclu à la présence d'un effet, d'autres non (10, 14).

Les performances diagnostiques du dosage de la TSH (*Tableau 3*) sont mal précisées dans la littérature. Dolan rapporte les chiffres suivants *tableau 3*, l'examen de référence n'était pas précisé (14) :

Tableau 3. Performances diagnostiques de la TSH (14).

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	RV +	RV –
Population générale	99	99	99	0,01
Hospitalisés non malades de la thyroïde	99	95	20	0,01

RV = rapport de vraisemblance (*likelihood ratio* de la littérature anglo-saxonne). Le rapport de vraisemblance est un indice qui correspond, pour un résultat d'examen donné, au rapport de la probabilité d'être malade sur la probabilité de ne pas l'être (15). Dans le tableau, pour un résultat positif du dosage de la TSH, le RV positif est de 99 dans la population générale et de 20 chez les hospitalisés non malades de la thyroïde. Par rapport aux individus euthyroïdiens, ces RV expriment que les patients hypothyroïdiens auront un dosage de la TSH anormal 99 fois plus souvent dans la population générale et 20 fois plus souvent chez les malades hospitalisés pour une cause extrathyroïdienne.

Le dosage de la TSH est nettement plus sensible et spécifique de l'hypothyroïdie que celui de la T4 libre ou de la T3 libre. Il constitue actuellement le test de référence en matière de pathologie thyroïdienne. Il est reconnu comme le test idéal de dépistage de l'hypothyroïdie primaire dans la population générale et chez les patients ayant un risque particulier d'hypothyroïdie. Normal, il exclut la plupart des dysfonctions thyroïdiennes.

Habituellement, les valeurs de TSH et de T4 libre sont inversement corrélées. Dans certaines circonstances une discordance entre ces taux peut être observée (4, 16, 17). De plus, certaines circonstances rares (présence d'anticorps antiTSH, d'anticorps hétérophiles) sont susceptibles de perturber le dosage de TSH et affectent plusieurs méthodes de dosage (17). Dans une étude rétrospective, Bauer et coll. (18) ont évalué la concordance entre les résultats des dosages de TSH sensible et de T4 libre à partir de 3 143 échantillons sanguins prélevés au cours d'une période de six mois chez 2 629 patients. La concordance entre les deux dosages pour évaluer le statut thyroïdien a été jugée bonne : 74,3 %. La plupart des discordances sont le fait des dysthyroïdies infracliniques où la TSH est anormale alors que la T4 libre est encore normale. Le retrait de l'analyse de ces formes infracliniques donne un taux de concordance de 98 % pour les formes cliniques patentes et les états euthyroïdiens.

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

I.2. THYROXINE (T4)

La valeur de la thyroxine est moins précise que celle de la TSH pour évaluer l'état de la fonction thyroïdienne chez un individu. Ceci est particulièrement vrai pour le dosage de la T4 totale qui peut être affecté par de nombreux facteurs (8, 10, 14, 16). Lorsqu'une discordance apparaît, un entretien entre le clinicien et le biologiste est nécessaire afin d'évoquer les causes perturbatrices potentielles du dosage, médicamenteuses en particulier. Lorsque la T4 libre est basse et que la TSH est basse, anormalement « normale » ou insuffisamment élevée par rapport au taux de T4 libre, il faut suspecter une hypothyroïdie d'origine hypophysaire ou hypothalamique (6).

Dans la littérature, l'intervalle des valeurs de référence de la T4 libre est de 7,5 à 19,4 ng/l soit 9,5 à 25 pmol/l (17). Il peut varier suivant la méthode de dosage utilisée. En pratique, l'intervalle de référence à prendre en compte est celui qui est fourni par le biologiste.

Dans certaines circonstances les taux de TSH et de T4 libre ne sont pas corrélés (4, 16, 17) :

- non compliance au traitement par hormone thyroïdienne ;
- retard de la réponse initiale de la TSH au traitement hormonal ;
- maladies extrathyroïdiennes sévères ;
- sécrétions inappropriées de TSH : syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes, adénome à TSH, insuffisance thyrotrope d'origine hypothalamo-hypophysaire ;
- prise de certains médicaments (entre autres : amiodarone, produits de contraste iodés).

En l'absence de données récentes validées, le groupe de travail a estimé, sur la base d'un accord professionnel, que l'évaluation de la concentration de thyroxine repose sur le seul dosage de la T4 libre.

I.3. TRIIODOTHYRONINE (T3)

Le dosage de la T3 est plus délicat à réaliser que celui de la T4. Comme pour le dosage de la T4, de nombreuses situations peuvent perturber l'évaluation de la T3 : médicaments, surcharge iodée, maladie sévère.

En cas de maladie sévère extrathyroïdienne, on assiste à une baisse de la T3 libre et de la T3 totale. Cette situation réalise le syndrome de basse T3 qui correspond plus à une perturbation du métabolisme des hormones thyroïdiennes par la maladie sous-jacente qu'à une maladie

thyroïdienne autonome. La monodésiodation périphérique de T4 en T3 est perturbée : baisse de la production de T3, augmentation de la production de T3 inverse (*reverse T3* ou rT3) inactive. L'intervalle de référence de la T3 libre est de 2 à 6 ng/l soit 3 à 9 pmol/l (17). Il peut varier suivant la méthode de dosage utilisée. En pratique, l'intervalle de référence à prendre en compte est celui qui est fourni par le biologiste.

En l'absence de données récentes validées, le groupe de travail a estimé, sur la base d'un accord professionnel, que l'évaluation de la concentration de triiodothyronine repose sur le seul dosage de la T3 libre.

I.4. THYROLIBÉRINE OU *THYROTROPIN RELEASING HORMONE* (TRH)

La TRH est une hormone synthétisée au niveau hypothalamique. Elle stimule la sécrétion hypophysaire de TSH. Sa structure est très simple, faite de trois acides aminés, ce qui explique que sa synthèse ait été réalisée très rapidement après son identification chimique. Elle est utilisée en injection intraveineuse pour effectuer un test pharmacologique de stimulation de la sécrétion hypophysaire. Différents auteurs ont noté une bonne corrélation entre les valeurs basales de la TSH et la réactivité à la TRH (17, 19). Ce test consiste à doser la TSH avant et après l'injection IV de 250 µg de TRH (StimuTSH®, en France). L'intérêt principal du test à la TRH est le diagnostic d'une hypothyroïdie secondaire ou tertiaire. Toutefois, dans certaines situations, il peut être utile pour diagnostiquer une hypothyroïdie primaire où la biologie initiale ne permettrait pas de trancher chez un patient symptomatique :

- chez le sujet normal le taux de TSH stimulée est en principe proportionnel au taux basal de TSH avec les dosages de 2^e ou de 3^e génération. La valeur de la TSH après stimulation est à peu près égale à 10 fois la valeur de la TSH basale (17) ;
- dans l'hypothyroïdie primaire, la réponse est excessive ;
- dans l'hypothyroïdie secondaire, la réponse est faible ou nulle ;
- dans l'hypothyroïdie tertiaire, la réponse est retardée.

I.5. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS

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

- anticorps antithyroperoxydase (anticorps antiTPO), correspondant au dosage antérieur des anticorps antimicrosomes ;
- anticorps antithyroglobuline ;
- anticorps antirécepteur de la TSH.

Leur utilité est controversée. Certains auteurs recommandent leur utilisation à chaque fois qu'une thyroïdite auto-immune est suspectée (4, 6, 16, 17), alors que d'autres en réservent l'usage à des cas particuliers (7).

À l'heure actuelle, seul le dosage des anticorps antiTPO devrait être utilisé car plus spécifique que les autres tests immunologiques. Il permet d'orienter vers la nature immunologique d'une hypothyroïdie (6, 16).

En terme d'utilité clinique, le groupe de travail note que le dosage des anticorps n'a qu'un intérêt étiologique en cas d'hypothyroïdie patente. Dans la plupart des cas, il n'apporte rien dans la démarche diagnostique et influence peu la stratégie thérapeutique ou la surveillance. Par contre, il peut avoir une utilité :

- dans certains cas pour diagnostiquer une thyroïdite auto-immune sous-jacente associée à une surcharge iodée (produits de contraste, amiodarone) ;
- en cas d'hypothyroïdie infraclinique la présence d'anticorps antiTPO fera craindre une évolution vers une hypothyroïdie patente. Ce risque est inférieur à 3 % à 1 an si la recherche d'anticorps est négative et supérieur à 5 % à 1 an si elle est positive. Le risque est d'autant plus élevé que le taux d'anticorps est élevé (4, 7, 16).

I.6. AUTRES DOSAGES

Aucun autre dosage n'est directement utile pour le diagnostic et la surveillance d'une hypothyroïdie :

- le dosage de thyroglobuline n'a pas sa place dans le bilan ou la surveillance biologiques d'une hypothyroïdie de l'adulte ;

- la recherche d'une surcharge iodée par le dosage de l'iodurie n'a pas d'intérêt pour le diagnostic de l'hypothyroïdie ;
- en dehors du dépistage et de la surveillance des facteurs de risque cardio-vasculaire, les dosages lipidiques n'ont aucun intérêt pour le diagnostic d'une hypothyroïdie. Tout au plus, une hypercholestérolémie peut être le signe d'appel à partir duquel une hypothyroïdie sera suspectée et recherchée.

I.7. CONCLUSION

Compte tenu des observations précédemment formulées à propos des dosages de TSH, T4 libre, T3 libre et des anticorps les recommandations suivantes sont proposées :

I.7.1. CONDITIONS DE PRÉLÈVEMENT ET D'ANALYSE

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

Une fois le dosage de la TSH effectué, le prélèvement sanguin sera conservé au laboratoire par la méthode la plus appropriée. Ceci permettra d'effectuer les éventuels examens de seconde intention qui seraient nécessaires sans avoir à reprélever le patient.

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

I.7.2. UTILITÉ DES EXAMENS (TABLEAU 4)

L'utilité des différents dosages est résumée dans le *tableau 4* (grade B).

Tableau 4. Utilité des examens pour le diagnostic et la surveillance d'une hypothyroïdie.

	DIAGNOSTIC	SURVEILLANCE
EXAMENS DE 1^{re} INTENTION	TSH	TSH
EXAMENS DE 2^e INTENTION	T4 libre Anticorps antiTPO Test à la TRH (suspicion d'hypothyroïdie secondaire ou tertiaire)	Exceptionnellement : T4 libre ou T3 libre (traitement à la L-thyroxine) T3 libre (traitement à la triiodothyronine)
EXAMENS INUTILES	T3 libre Autres dosages immunologiques Thyroglobuline Iodurie Lipides (sauf évaluation des facteurs de risque cardio-vasculaire)	Autres dosages immunologiques Thyroglobuline Iodurie Lipides (sauf évaluation des facteurs de risque cardio-vasculaire)

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

Les différents documents consultés ne proposent pas de stratégie consensuelle. En première intention, certains auteurs recommandent le seul dosage de la TSH (5), d'autres de la TSH et de la T4 libre (3, 6), d'autres de la TSH, T4 L et éventuellement des anticorps antithyroïdiens (7).

Le dosage de la TSH est l'examen de première intention unanimement reconnu.

Les études cliniques étant menées en milieu hospitalier, la littérature internationale distingue deux situations : celle des patients ambulatoires et celle des patients hospitalisés pour une maladie aiguë ou une maladie sévère en l'absence de toute pathologie thyroïdienne sous-jacente. Chez les patients hospitalisés, la maladie est responsable de perturbations du métabolisme des hormones thyroïdiennes et hypothalamiques qui peuvent induire une augmentation des taux de TSH ne traduisant habituellement pas une hypothyroïdie. Le groupe de travail a estimé que cette notion doit être étendue aux patients non hospitalisés mais porteurs d'une maladie sévère. Il a donc choisi de distinguer deux situations cliniques : patients sans maladie générale sévère, patients avec maladie générale sévère.

II.1. PATIENT SANS MALADIE GÉNÉRALE SÉVÈRE

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

- **lorsque la valeur de la TSH est normale**, le diagnostic d'hypothyroïdie primaire peut être éliminé compte tenu de la spécificité de ce dosage (cf. paragraphe sur la TSH) et d'autres diagnostics doivent être envisagés (grade B) ;
- cependant, une TSH située dans les valeurs inférieures de l'intervalle de référence du laboratoire doit faire suspecter une hypothyroïdie secondaire ou tertiaire chez un patient symptomatique. Il faut alors compléter le dosage de la TSH par un dosage de la T4 libre (dont le taux sera bas) et un test à la TRH (réponse faible ou nulle en cas d'hypothyroïdie secondaire, retardée en cas d'hypothyroïdie tertiaire).

En deuxième intention, lorsque la valeur de la TSH est au-dessus de la borne supérieure de l'intervalle de référence du laboratoire :

- le contrôle du dosage de la TSH n'est utile pour confirmer le diagnostic que lorsque le taux initial de la TSH était voisin de l'intervalle de référence chez un patient paucisymptomatique ou asymptomatique ;
- dans la littérature, lorsque le taux initial de TSH est élevé la plupart des auteurs recommandent le dosage complémentaire de la T4 libre car il précise le taux de l'hormone avant l'instauration d'une thérapeutique et précise le diagnostic (5, 7, 17, 18, 20) :
 - hypothyroïdie franche : TSH élevée et T4 libre basse,
 - hypothyroïdie infraclinique : TSH élevée, T4 libre normale chez un patient asymptomatique ou paucisymptomatique,
 - causes rares d'hypothyroïdie par sécrétion inappropriée de TSH (syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes, adénome hypophysaire à TSH : TSH élevée ou normale avec T4 libre élevée),
 - cependant, certains membres du groupe de travail notent que le seul dosage de la TSH peut suffire à affirmer le diagnostic d'hypothyroïdie lorsque le taux de TSH est élevé (supérieur ou égal à 20 m UI/l selon la littérature) chez un patient asymptomatique ;

- dans la littérature, il existe une controverse quant à l'utilité du dosage systématique des anticorps antiTPO car son résultat ne participe pas à la décision thérapeutique en cas d'hypothyroïdie pour laquelle un traitement est nécessaire (cf. paragraphe 1.5). Il est utile au diagnostic étiologique d'une hypothyroïdie et a une valeur pronostique quant à l'évolution d'une hypothyroïdie infraclinique vers une hypothyroïdie franche (4, 7, 16).

Remarque : les dysfonctions thyroïdiennes du *post-partum* posent des problèmes particuliers :

- les thyroïdites du *post-partum* nécessitent un dosage de la T4 libre et des anticorps antiTPO en plus du dosage de la TSH, puis une surveillance biologique tous les ans ou tous les deux ans et en cas de nouvelle grossesse (20) ;
- dans certains cas très rares elles correspondent à une hypophysite lymphocytaire. Dans cette situation, un dosage de la TSH est réalisé en première intention puis complété par celui de la T4 libre, voire un test à la TRH, en cas d'anomalie (20).

II.2. PATIENT AVEC MALADIE GÉNÉRALE SÉVÈRE

En cas de maladie sévère extrathyroïdienne l'interprétation des examens biologiques est difficile. Toutes les situations peuvent être observées. En première intention, le dosage conjoint de la TSH et de la T4 libre pourrait être préférable au seul dosage de la TSH (8, 14). Les modifications métaboliques induites par la situation pathologique et les thérapeutiques peuvent entraîner, en dehors de toute pathologie thyroïdienne, une baisse des taux de TSH, de la T3 libre, de la réponse au test à la TRH, une augmentation de la T4 libre (14). La baisse du taux de T3 est en rapport avec une diminution de la monodésiodation de la T4. Elle constitue le syndrome de « basse T3 ». Une baisse du taux de la T4 libre peut également être observée, pouvant faire craindre une hypothyroïdie d'origine hypophysaire. Stockigt note que dans une telle situation le taux de TSH peut être augmenté, normal ou diminué chez le patient euthyroïdien. La spécificité et la valeur prédictive des dosages diminuent et certains auteurs ont proposé de considérer une valeur plus élevée comme borne supérieure de l'intervalle de référence de la TSH afin d'accroître la spécificité au prix d'une faible perte de sensibilité (8, 21). Cette notion n'est pas admise par tous.

II.3. CONCLUSION

Le groupe de travail recommande :

II.3.1. PATIENT SANS MALADIE GÉNÉRALE SÉVÈRE

En première intention, Le dosage de TSH est l'examen de référence à utiliser chez un patient sans maladie sévère. Lorsque le taux de la TSH est normal, le diagnostic d'hypothyroïdie primaire peut être éliminé (grade B). Cependant, un taux de TSH dans le bas de l'intervalle de référence du laboratoire chez un patient symptomatique fera suspecter une hypothyroïdie secondaire ou tertiaire. Il faut alors compléter le dosage de la TSH par un dosage de la T4 libre (dont le taux sera bas) et un test à la TRH (réponse faible ou nulle en cas d'hypothyroïdie secondaire, retardée en cas d'hypothyroïdie tertiaire).

En seconde intention, face à une élévation de la TSH, le groupe de travail recommande :

- de contrôler le premier dosage de la TSH lorsque celui-ci est proche de l'intervalle de référence du laboratoire, pour confirmer le diagnostic ;
- de doser la T4 libre pour préciser le diagnostic lorsque cela semble utile à la décision thérapeutique :
 - hypothyroïdie franche : TSH élevée et T4 libre basse,
 - hypothyroïdie infraclinique : TSH élevée, T4 libre normale chez un patient asymptomatique ou paucisymptomatique,
 - causes rares d'hypothyroïdie comportant une sécrétion inappropriée de TSH comme les syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes, l'adénome hypophysaire à TSH (TSH élevée ou normale avec T4 libre élevée) ;
- de doser éventuellement les anticorps antiTPO :
 - pour préciser le diagnostic étiologique de l'hypothyroïdie,
 - comme élément pronostique en cas d'hypothyroïdie infraclinique.

II.3.2. PATIENT AVEC MALADIE GÉNÉRALE SÉVÈRE

Au cours de toute maladie générale sévère, l'interprétation des résultats des dosages de la TSH et de la T4 libre est difficile. Les valeurs mesurées ne sont pas en relation directe avec l'état thyroïdien du patient dans la majorité des cas. Des dosages de TSH et/ou de T4 libre ne s'imposent que dans les situations où l'examen clinique évoque clairement un état d'hypothyroïdie primaire ou une insuffisance thyroïdienne d'origine secondaire ou tertiaire.

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

Le groupe de travail rappelle que la biologie ne résume pas à elle seule le suivi du patient hypothyroïdien. Elle ne constitue qu'un des éléments d'évaluation de l'équilibre hormonal d'un patient auquel s'ajoutent les arguments cliniques, anamnestiques voire d'autres arguments paracliniques lorsqu'ils s'avèrent nécessaires.

Les différents documents consultés proposent une stratégie consensuelle pour la surveillance de l'hypothyroïdien traité.

Le dosage de la TSH est la référence pour la surveillance biologique du patient hypothyroïdien primaire. En général, les dosages de T4 libre et de T3 libre n'offrent que peu d'intérêt supplémentaire (4).

III.1. HYPOTHYROÏDIE INFRACLINIQUE NON TRAITÉE

Une étude de cohorte en Grande-Bretagne a évalué l'incidence des hypothyroïdies chez les 1 877 survivants d'un échantillon de 2 779 adultes suivis pendant 20 ans (22). Elle a observé une tendance à l'hypothyroïdie chez les patients en bonne santé ayant une TSH augmentée, un taux d'anticorps antithyroïdiens positif ou les deux à la fois. Chez la femme, le risque d'évolution vers une hypothyroïdie clinique est évalué à 2,6 % par an en cas d'élévation isolée de la TSH et à 4,3 % par an en cas d'élévation de la TSH associée à la présence d'anticorps antiTPO.

La surveillance biologique d'une hypothyroïdie infraclinique non traitée comporte un premier contrôle 3 mois après le dosage initial. Si la TSH reste stable et le patient asymptomatique des contrôles semestriels sont ultérieurement suffisants (4).

En l'absence de données validées, le groupe de travail a recommandé :

- seul le dosage de la TSH est utile à la surveillance biologique d'une hypothyroïdie infraclinique non traitée (grade B) ;
- un premier dosage de contrôle de la TSH peut être effectué 3 mois après le dosage initial afin de confirmer la réalité d'une élévation permanente de la TSH. Il pourra être complété par un dosage de la T4 libre et des anticorps antiTPO, s'il n'a pas été réalisé antérieurement, pour préciser le diagnostic et évaluer le risque évolutif vers une hypothyroïdie clinique ;
- ultérieurement, chez un patient sans facteur de risque particulier :
 - lorsque la recherche d'anticorps antithyroïdiens était initialement négative, il est inutile de refaire un dosage de TSH avant 2 à 3 ans chez un patient qui demeure asymptomatique,
 - lorsque la recherche d'anticorps antithyroïdiens était positive, un contrôle biologique semestriel est suffisant chez un patient asymptomatique,
 - si le patient reste asymptomatique, la fréquence de dosage de la TSH peut être ramenée à tous les 3 mois en cas d'élévation régulière du taux de TSH. Dans ce cas la répétition des dosages de T4 libre et des anticorps antiTPO est inutile.

III.2. HYPOTHYROÏDIE TRAITÉE

III.2.1. HYPOTHYROÏDIE PRIMAIRE

Le dosage de la TSH est l'examen de référence pour le suivi d'une hypothyroïdie traitée.

La réponse de la TSH au traitement hormonal se fait en deux phases : une phase de décroissance rapide de 6 à 8 semaines puis une phase de décroissance plus lente qui dure jusqu'à 12 mois (10).

Dans une étude sur 192 patients hypothyroïdiens suivis pendant au moins 3 ans et traités par hormonothérapie substitutive, la dose thérapeutique nécessaire pour maintenir l'équilibre a été stable. Les auteurs ont conclu qu'une surveillance annuelle était suffisante chez des patients compliants, sans facteurs répertoriés de modification des besoins en hormones thyroïdiennes (19).

L'instauration d'un traitement hormonal passe par plusieurs phases :

- lors de la première phase, aucun contrôle biologique n'est nécessaire jusqu'à atteindre la dose initiale supposée efficace ;
- un premier contrôle biologique par le dosage de la TSH pourra être proposé 6 à 8 semaines après avoir atteint cette dose supposée efficace.

Les contrôles biologiques peuvent subir des variations liées à la compliance du patient, l'évolution de la pathologie thyroïdienne ou une instabilité inexplicée de l'hypothyroïdie. La compliance au traitement hormonal doit être évaluée par l'interrogatoire lorsqu'un ajustement thérapeutique paraît nécessaire.

Le dosage de l'hormone substituée (T4 libre en cas de traitement par la lévothyroxine, T3 libre en cas de traitement par la triiodothyronine) peut être utile dans certains cas rares :

- doute sur la compliance au traitement ;
- poursuite d'un traitement à l'amiodarone.

Le dosage de la T3 libre peut être préférable au dosage de la T4 libre, même en cas de traitement par la lévothyroxine dans certains cas :

- persistance de signes cliniques chez un patient compliant traité avec des doses a priori efficaces ;
- traitement à l'amiodarone qui entraîne une fausse augmentation du taux de la T4 libre.

Lors de tout changement de posologie, un contrôle par le dosage de la TSH peut être proposé 6 à 8 semaines plus tard. Le groupe de travail a estimé que ce délai est probablement trop court et nécessiterait d'être allongé à 8-12 semaines pour éviter des ajustements posologiques inutilement répétés. Lorsque le patient est correctement équilibré une évaluation semestrielle ou annuelle est suffisante (4-6).

III.2.2. HYPOTHYROÏDIE SECONDAIRE OU TERTIAIRE

Dans ces situations, la valeur de la TSH n'est plus le reflet de l'état hormonal du patient et ne doit pas être dosée. La surveillance repose sur le dosage de l'hormone thyroïdienne substituée :

- T4 libre ou T3 libre en cas de traitement par la L-thyroxine ;
- T3 libre en cas de traitement par la triiodothyronine.

III.3. CONCLUSION

Le groupe de travail a recommandé :

- hypothyroïdie primaire :
 - lors de l'instauration d'un traitement hormonal, un premier contrôle du dosage de la TSH pourra être proposé 6 à 8 semaines après avoir atteint la dose thérapeutique initiale supposée efficace (grade B),
 - après ajustement des doses thérapeutiques un contrôle par le dosage de la TSH peut être proposé en attendant au minimum 8 à 12 semaines, voire plus après tout changement de posologie (grade B),
 - chez un patient traité par hormonothérapie substitutive et correctement équilibré, un contrôle biologique par le dosage de la TSH est justifié tous les 6 à 12 mois (grade B),
 - dans certains cas (doute sur la compliance du patient, traitement à l'amiodarone, instabilité inexplicée de l'hypothyroïdie), un dosage complémentaire de T4 libre ou de T3 libre peut être nécessaire ;
- hypothyroïdie secondaire ou tertiaire :
 - le dosage de la TSH est inutile,
 - la surveillance biologique repose sur le dosage de l'hormone substituée (T4 libre en cas de traitement avec la L-thyroxine, T3 libre en cas de traitement par la triiodothyronine).

PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES

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

- pour préciser la place des dosages de la T4 libre, de la T3 libre et des anticorps antiTPO dans le diagnostic de l'hypothyroïdie clinique ou infraclinique ;
- pour préciser les circonstances où le test à la TRH est nécessaire au diagnostic d'une hypothyroïdie primaire infraclinique ;
- pour aboutir à une standardisation des résultats fournis par les laboratoires afin de faciliter la tâche des cliniciens ;
- pour connaître l'épidémiologie des hypothyroïdies en France ;
- pour préciser les relations entre les résultats biologiques et les indications thérapeutiques chez un patient asymptomatique ;
- pour préciser les circonstances où un dépistage de l'hypothyroïdie est nécessaire chez certains patients à risque.

Le groupe de travail recommande la réalisation de travaux de synthèse ou de références sur les thèmes suivants :

- dépistage des hypothyroïdies ;
- diagnostic clinique des hypothyroïdies ;
- prise en charge thérapeutique des hypothyroïdies ;
- hypothyroïdies du nourrisson, de l'enfant, du sujet âgé, de la femme enceinte ;
- quelle est la stratégie diagnostique globale face à une suspicion d'hypothyroïdie ?
- diagnostic, traitement et surveillance des hypothyroïdies chez les patients porteurs de maladies ou avec des traitements particuliers interférant avec le fonctionnement thyroïdien.

Le groupe de travail recommande la réalisation d'audits de pratique, en ambulatoire et à l'hôpital, pour améliorer la prise en charge diagnostique et la surveillance des hypothyroïdies.

ANNEXE 1 – REPÈRES ÉPIDÉMIOLOGIQUES, CLINIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

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

I. ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'HYPOTHYROÏDIE

La recherche documentaire ne nous a pas permis de trouver des données fiables concernant l'épidémiologie de l'hypothyroïdie en France. Ailleurs, la plupart des études de prévalence concernent essentiellement des patients hospitalisés ou suivis en ambulatoire dans une structure hospitalière. Il est difficile d'apprécier la qualité des estimations rapportées dans la plupart des textes étudiés.

La prévalence de l'hypothyroïdie patente dans la population générale est estimée à 0,35 % (14). L'hypothyroïdie infraclinique toucherait 4 à 8 % de la population générale avec une nette prépondérance féminine (*sex ratio* = 2 à 3) (4). Elle serait de 9 à 16 % chez les sujets âgés de plus de 60 ans. Le risque absolu d'évolution vers l'hypothyroïdie patente dans la population générale est estimé à 5 % par an lorsque la recherche d'anticorps est positive et jusqu'à 80 % à 4 ans dans une population âgée de plus de 65 ans (4, 23).

Une étude de cohorte en Grande-Bretagne a évalué l'incidence des hypothyroïdies chez les 1 877 survivants d'un échantillon de 2 779 adultes suivis pendant 20 ans (22). L'échantillon était représentatif de la population générale pour le sexe, l'âge et le statut social. L'incidence moyenne de l'hypothyroïdie était de 4,1/1 000 cas par an (IC à 95 % = 3,3 – 5,0) chez les femmes et de 0,6/1 000 cas par an (IC à 95 % = 0,3 – 1,2) chez les hommes.

Parmi les causes reconnues d'hypothyroïdie (4, 6) :

- 50 % sont auto-immunes et pour la plupart en rapport avec une thyroïdite de Hashimoto ;

- 40 % sont secondaires au traitement d'une hyperthyroïdie (iode radioactif, chirurgie, antithyroïdiens de synthèse) ;
- les 10 % restant rassemblent des causes variées dont :
 - mauvaise observance d'un traitement substitutif,
 - chirurgie pour cause carcinologique,
 - séquelles de radiothérapie cervicale ou thoracique,
 - effets secondaires médicamenteux : lithium, médicaments contenant de l'iode (amiodarone, etc.).

Les thyroïdites du *post-partum* sont le plus souvent ignorées car asymptomatiques ou paucisymptomatiques (20). Cinq à 6 % des femmes auraient un taux d'anticorps significatif après l'accouchement et 50 à 66 % d'entre elles constitueraient une thyroïdite.

Selon les données de l'assurance maladie, la prescription du dosage des hormones thyroïdiennes représenterait 10 % des prescriptions d'actes de biologie médicale ambulatoire (source des données non détaillée) (24).

II. REPÈRES CLINIQUES

Certains patients présentent une augmentation du risque de développer une hypothyroïdie par rapport à la population générale (4-6) :

- antécédents personnels de thyroïdite transitoire ;
- antécédents familiaux ou personnels de dysthyroïdie ;
- antécédents de thyroïdectomie ;
- irradiation cervicale ou thoracique haute ;
- traitement à l'iode radioactif d'une maladie de Basedow ;
- traitement à l'amiodarone, utilisation de produits iodés (produits de contraste, certains antiseptiques, etc.) ;
- traitement au lithium ;
- inobservance du traitement hormonal.

L'expression clinique de l'hypothyroïdie dépend de l'importance du déficit hormonal et évolue de façon continue de l'hypothyroïdie asymptomatique découverte sur les seuls arguments biologiques au coma myxœdémateux menaçant la vie du patient. Les signes fonctionnels d'appel les plus fréquemment retrouvés sont l'asthénie, la frilosité, la sécheresse cutanée et la constipation. Le tableau suivant rapporte la valeur de chacun des signes cliniques retrouvés dans l'hypothyroïdie chez des femmes (25) :

Symptômes	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Réflexe achilléen ralenti	77,0	93,5	92,2	80,3
Peau sèche	70,6	63,8	67,7	72,7
Frilosité	64,0	65,0	64,6	64,4
Peau à gros grain	60,0	81,2	76,1	67,0
Aspect infiltré	60,0	96,3	94,2	70,7
Bradycardie	58,0	42,5	50,2	50,3
Sudation diminuée	54,0	86,2	79,6	65,2
Poids augmenté	54,0	77,5	70,6	62,8
Paresthésies	52,0	82,5	74,8	63,2
Froideur cutanée	50,0	80,0	71,4	61,5
Constipation	48,0	85,0	76,2	62,0
Lenteur des mouvements	36,0	98,7	96,5	60,7
Enrouement	34,0	87,5	73,1	57,0
Surdité	22,0	97,5	89,8	52,6

Ces données ont été établies à partir d'une étude prospective portant sur 130 patientes (50 hypothyroïdiennes, 80 sujets contrôles, en bonne santé par ailleurs consultant en ambulatoire dans une consultation spécialisée en endocrinologie à l'hôpital universitaire de Basel – Suisse. Les patientes hypothyroïdiennes avaient une valeur de TSH > 20 mu/l).

III. REPÈRES PHYSIOLOGIQUES

La thyroïde sécrète deux hormones : la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3). La T3 circulante provient essentiellement de la monodésiodation périphérique de la T4 en T3 active et en T3 inverse, inactive. La majeure partie de ces hormones est inactive car liée à des protéines de transport (T4 = 99,97 %, T3 = 99,5 %), seule les fractions libres sont biologiquement actives (T4 = 0,03 %, T3 = 0,5 %) (4, 17).

La sécrétion hormonale est contrôlée par la thyroïdostimuline (TSH) d'origine hypophysaire. La TSH contrôle la croissance et la fonction thyroïdienne. Sa sécrétion est pulsatile et varie dans le nyctémère (maximum en fin de soirée, minimum en milieu de journée) (10). Elle est étroitement contrôlée par des signaux neuro-humoraux. La thyrolibérine (TRH) hypothalamique stimule la production hypophysaire de TSH. La T3 libre et la T4 libre exercent un rétrocontrôle négatif étroit sur la sécrétion de TSH. Le taux de TSH varie de façon logarithmique en fonction des variations des taux de T4 libre et de T3 libre.

ANNEXE 2 – RÉFÉRENCES MÉDICALES OPPOSABLES - 1997

Extrait du Journal officiel du 7 avril 1997

Thème 6 : Bilans biologiques systématiques

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

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

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

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

† Par « patients asymptomatiques », il faut entendre les patients ne présentant pas d'éléments d'orientation vers une pathologie thyroïdienne, tirés des antécédents, de l'interrogatoire, de l'examen clinique ou des résultats d'examens complémentaires.

Thème 32 : Prescription du traitement des psychoses maniaco-dépressives

- il n'y a pas lieu, pour la surveillance d'un traitement par le lithium*, de pratiquer à titre systématique d'autres examens biologiques que la lithémie et la créatinine et, une fois par an, le contrôle de la TSH ultra-sensible.

* Cette référence concerne le lithium à posologie antipsychotique.

BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE

1. Agence Nationale pour le Développement de L'Évaluation Médicale.

La prise en charge diagnostique du nodule thyroïdien. Recommandations pour la pratique clinique.
Paris : NHA Comm, Norbert Attali; 1997.

2. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé.

Explorations thyroïdiennes autres que biologiques.
In: Recommandations et références médicales. Paris: ANAES; 1997. p. 279-91.

3. Surks MI, Chopra IJ, Mariash CN, Nicoloff JT, Solomon DH.

American Thyroid Association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders.
JAMA 1990; 263: 1529-32.

4. Hart IR.

Management decisions in subclinical thyroid disease.
Hosp Pract 1995; 30: 43-9.

5. American Association of Clinical Endocrinologists.

AACE clinical practice guidelines for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism [electronic format].
1995 [12 screens]. Available from URL: <http://www.aace.com/guidelines/thyroid-guide.html>.

6. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G, et al.

Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. Standards of Care Committee of the American Thyroid Association.
JAMA 1995; 273: 808-12.

7. Vanderpump MPJ, Ahlquist JAO, Franklyn JA, Clayton RN.

Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. Working group of the Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London and the Society for Endocrinology.
BMJ 1996; 313: 539-44.

8. Stockigt JR.

Guidelines for diagnosis and monitoring of thyroid disease: nonthyroidal illness.
Clin Chem 1996; 42: 188-92.

9. Joly M, Kuhn JM.

Thyroïdites. De causes multiples, elles atteignent préférentiellement la femme.
Rev Prat MG 1996; 10: 29-34.

10. Masters PA, Simons RJ.

Clinical use of sensitive assays for thyroid-stimulating hormone.
J Gen Intern Med 1996; 11: 115-27.

11. Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B.

List of analytes preanalytical variables.
Heidelberg: Abcdruck 1997: 3P.

12. Jacobs DS, DeMott WR, Finley PR, Horvat RT, Kasten BL, Tilzer LL.

Laboratory test handbook.

Hudson (CL): Lexi-Comp 1994; 3rd Ed.

13. Tietz NW, Pruden EL, McPherson RA, Fuhrman SA.

Clinical guide to laboratory tests.

Philadelphia: WB Saunders Compagny 1997.

14. Dolan JG.

Hyperthyroidism and hypothyroidism.

In: Panzer RJ, Black ER, Griner PF, editors. Diagnostic strategies for common medical problems.

Philadelphia: American College of Physicians; 1991. p. 375-84.

15. Beaucage C, Bonnier Vigier YV.

Épidémiologie appliquée. Une initiation à la lecture critique de la littérature en sciences de la santé.

Montréal : Gaëtan Morin; 1996.

16. LoPresti JS.

Laboratory tests for thyroid disorders.

Otolaryngol Clin North Am 1996; 29: 557-75.

17. Wemeau JL.

Méthodes d'exploration. Partie 3.

In: Leclere J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wemeau JL, éditeurs. La thyroïde. De la physiologie

cellulaire aux dysfonctions. Des concepts à la pratique clinique. Paris: Expansion Scientifique Française; 1992. p. 199-235.

18. Bauer DC, Brown AN.

Sensitive thyrotropin and free thyroxine testing in outpatients.

Arch Intern Med 1996; 156: 2333-7.

19. Schlienger JL, Sapin R, Grunenberger F, Pradignac A.

Traitement et surveillance de l'hypothyroïdie primitive.

Rev Méd Interne 1992; 13: 319-22.

20. Smallridge RC.

Postpartum thyroid dysfunction: a frequently undiagnosed endocrine disorder.

Endocrinologist 1996; 6: 44-50.

21. Bouland DL, Doram K.

Thyroid function tests. The next generation.

West J Med 1994; 160: 248-9.

22. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al.

The incidence of thyroid disorders in the community : a twenty-year follow-up of the Wickham survey.

Clin Endocrinol 1995; 43: 55-68.

23. Surks MI, Ocampo E.

Subclinical thyroid disease.

Am J Med 1996; 100: 217-23.

24. Cervetti F, Despras JL.

Prescription des dosages hormonaux en cas de dysfonctionnement thyroïdien.
Rev Méd Ass Mal 1994; 3: 88-93.

25. Zulewski H, Müller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ.

Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls.
J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 771-6.

BIBLIOGRAPHIE COMPLÉMENTAIRE

Thyroid disease guidelines.
JAMA 1995; 273: 612.

Protocol for the use of thyroid function tests in the diagnosis and monitoring of patients with thyroid disease Protocols and Guidelines. [electronic format]
1997: august [5 screens]. Available from URL:<http://www.hlth.gov.bc.ca/msp/thyroid.html>.

Thyroid treatment: careful monitoring minimises adverse effects.
Drugs Ther Perspectives 1997; 9: 13-6.

Abram M, Brue T, Morange I, Girard N, Guibout M, Jaquet P.
Syndrome tumoral hypophysaire et hyperprolactinémie dans l'hypothyroïdie périphérique.
Ann Endocrinol (Paris). 1992; 53: 215-23.

Ahmad S, Brakke MH, Marks JF, Singer PA, Cooper DS.
Treatment guidelines for hyperthyroidism and hypothyroidism [letters].
JAMA 1995; 274: 1011-2.

Al-Sultan AI, Larbi EB, Magbool G, Karima T, Bagshi M.
Clinical presentation of spontaneous primary hypothyroidism in adults.
Ann Saudi Med 1995; 15: 143-7.

Allaert J, Dewez F.
Étude de la prescription des bilans thyroïdiens.
Rev Méd Ass Mal 1993; 3: 114-23.

Allard P, Deligne J, Van Bockstael V, Wemeau JL.
Prescriptions des hormones thyroïdiennes chez l'adulte.
Concours Méd 1995; 117: 3447-52.

American College of Obstetricians and Gynecologists.
Thyroid disease in pregnancy.
ACOG Technical Bull 1993; 181: 6P.

American College of Physicians.
Screening for thyroid disease.
Ann Intern Med 1998; 129: 141-3.

American Thyroid Association.
Hypothyroidism : what pharmacists should know.
Pharmacy Times 1991; January: 43-6.

Andrieu JM, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C.
Surveillance des traitements substitutifs et freinateurs par les hormones thyroïdiennes.
Rev Fr Endocrinol Clin 1997; 38: 241-54.

Arber N, Schapiro JM, Lapidot M, Benosh L, Lubin E, Pinkhas J, et al.

High incidence of occult thyroid disease among general medical ward patients.
J Med 1995; 26: 139-52.

Arisaka O, Hosaka A, Shimura N, Yabuta K.

Thyroxine-binding globulin deficiency misdiagnosed as hypothyroidism.
J Pediatr 1993; 123: 333-4.

Ayala AR, Wartofsky L.

Minimally symptomatic (subclinical) hypothyroidism.
Endocrinologist 1997; 7: 44-50.

Bain C, Guffond D, Fumery JL, Allouard Y, Bordes G, Gandillet-Flament J, et al.

Enquête sur la prévalence des affections thyroïdiennes dans une population salariée varoise.
Arch Mal Prof Méd Trav Sécur Soc 1993; 54: 63-4.

Banfi G, Pontillo M, Bonini P.

Automation of thyroid screening: a critical comparison of four systems.
J Clin Ligand Assay 1995; 18: 171-5.

Barnes DJ, O'Connor JD, Bending JJ.

Hypothyroidism in the elderly: clinical assessment versus routine screening.
Br J Clin Prac 1993; 47: 123-7.

Barron J, Rough B.

Progression of patients with a borderline raised thyroid-stimulating hormone concentration.
Ann Clin Biochem 1996; 33: 157-8.

Bartalena L, Vitti P, Pinchera A.

Diagnosis of thyroid dysfunction: present and future.
Nucl Med Biol 1994; 21: 531-44.

Bartalena L, Bogazzi F, Brogioni S, Burelli A, Scarcello G, Martino E.

Measurement of serum free thyroid hormone concentrations: an essential tool for the diagnosis of thyroid dysfunction.
Horm Res 1996; 45: 142-7.

Barzel US.

Hypothyroidism: diagnosis and management.
Clin Geriatric Med 1995; 11: 239-49.

Beastall GH, Thomson JA, Cassar J.

Treating hypothyroidism [letters].
BMJ 1997; 315: 490-1.

Beaulieu MD.

Dépistage des troubles de la thyroïde et des cancers thyroïdiens chez les adultes asymptomatiques.
In: Groupe d'Étude Canadien sur l'Examen Médical Périodique, éditeur. Guide canadien de médecine clinique préventive. Ottawa: Ministère des Approvisionnements et Services Canada; 1994. p. 693-701.

Beck-Peccoz P, Persani L, Asteria C, Cortelazzi D, Borgato S, Mannavola D, et al.

Thyrotropin-secreting pituitary tumors in hyper- and hypothyroidism.
Acta Med Austriaca 1996; 23: 41-6.

Becker D, Charkes ND, Dworkin H, Hurley J, McDougall IR, Price D, et al.

Procedure guideline for thyroid uptake measurement: 1.0.

J Nuclear Med 1996; 37: 1266-8.

Beckett GJ.

The investigation of thyroid function.

J Int Fed Clin Chem 1995; 6: 186-90.

Beckett GJ, Toft AD, Williams G, Shepherd C.

Giving thyroid hormones to clinically hypothyroid but biochemically euthyroid patients [letters].

BMJ 1997; 315: 813-4.

Bemben DA, Winn P, Hamm RM, Morgan L, Davis A, Barton E.

Thyroid disease in the elderly. Part 1. Prevalence of undiagnosed hypothyroidism.

J Fam Pract 1994; 38: 577-82.

Bemben DA, Hamm RM, Morgan L, Winn P, Davis A, Barton E.

Thyroid disease in the elderly. Part 2. Predictability of subclinical hypothyroidism.

J Fam Pract 1994; 38: 583-8.

Bert P, Rigaud AS, Forette F.

Hypothyroïdie du sujet âgé. Une éventualité fréquente mais des signes cliniques trompeurs.

Rev Prat MG 1993; 7: 63-8.

Bhatnagar A, Sahu M, Rawat H.

Hypertrophy of ectopic thyroid remnant following adult onset hypothyroidism.

Clin Nuclear Med 1997; 22: 272-3.

Billewicz WZ, Chapman RS, Crooks J.

Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyroidism.

Q J Med 1969; 38: 255-66.

Bolo-Deoku J, Mojiminiyi OA, Wilcox AH, Barron JL, Szabolcs I, Goth M, et al.

Thyroid function in elderly people [letters].

BMJ 1993; 307: 735.

Bouchard C, Allard P, Mercier P, St-Laurent M, Dussault J, Puymirat J.

Sensibilité et spécificité du dosage de la thyroïdostimuline (TSH) sur papier filtre pour le diagnostic d'hypothyroïdie chez la personne âgée.

Ann Endocrinol (Paris). 1997; 58: 152-7.

Brechignac X, Broussolle C, Nove-Josserand R, Vital-Durand D, Orgiazzi J, Levrat R.

Hyperthyroïdie à thyroïdostimuline haute : une observation avec résistance hypophysaire aux hormone thyroïdiennes.

Presse Méd 1994; 23: 1074-7.

Brent GA, Hershman JM.

Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration.

J Clin Endocrinol Metab 1986; 63: 1-8.

Brocker P.

Le syndrome de basse T3.

Âge Nutrition 1993; 4: 124-5.

Brody MB, Reichard RA.

Thyroid screening. How to interpret and apply the results.

Postgrad Med 1995; 98: 54-68.

Burmeister LA.

Reverse T3 does not reliably differentiate hypothyroid sick syndrome from euthyroid sick syndrome.

Thyroid 1995; 5: 435-41.

Caldwell G, Gow SM, Sweeting VM, Kellett HA, Beckett GJ, Seth J, et al.

A new strategy for thyroid function testing.

Lancet 1985; 1: 1117-9.

Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC.

Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease?

J Gen Intern Med 1997; 12: 544-50.

Chatterjee VKK.

Resistance to thyroid hormone.

Horm Res 1997; 48 Suppl4: 43-6.

Chiovato L, Mariotti S, Pinchera A.

Thyroid diseases in the elderly.

Bailliere's Clin Endocrinol Metab 1997; 11: 251-70.

Christiann F, Rayet P, Choffel C, Sautereau JC, Theron-Le Gargasson JF.

Dysthyroïdie de la personne âgée. Difficultés du diagnostic clinique et de l'interprétation biologique.

Eurobiologiste 1996; 30: 415-8.

College of Physicians and Surgeons of Manitoba.

Investigation of thyroid disease. Guideline.

Manitoba : College of Physicians and Surgeons of Manitoba 1995; 312: 5P.

Cooper DS.

Subclinical hypothyroidism.

JAMA 1987; 258: 246-7.

Cooper DS.

Subclinical thyroid disease: a clinician's perspective.

Ann Intern Med 1998; 129: 135-8.

Costa AJ.

Interpreting thyroid tests.

Am Fam Physician. 1995; 52: 2325-30.

Coti P, Portmann L, Büla CJ.

L'hypothyroïdie subclinique chez la personne âgée.

Méd Hyg 1996; 54: 2117-20.

Cushing GW.

Subclinical hypothyroidism: understanding is the key to decision making.

Postgrad Med 1993; 94: 95-107.

Custro N, Scafidi V, Lo Baido R, Nastri L, Abbate G, Cuffaro MP, et al.

Subclinical hypothyroidism resulting from autoimmune thyroiditis in female patients with endogenous depression.
J Endocrin Invest 1994; 17: 641-6.

Danese MD, Powe NR, Sawin CT, Ladenson PW.

Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost-effectiveness analysis.
JAMA 1996; 276: 285-92.

Dayan CM, Daniels GH.

Chronic autoimmune thyroiditis.
N Engl J Med 1996; 335: 99-107.

de los Santos ET, Starich GH, Mazzaferri EL.

Sensitivity, specificity, and cost-effectiveness of the sensitive thyrotropin assay in the diagnosis of thyroid disease in ambulatory patients.
Arch Intern Med 1989; 149: 526-32.

De Nayer P.

Les tests de la fonction thyroïdienne. Mise à jour.
Louvain Méd 1993; 112: 119-25.

Degroot LJ, Mayor G.

Admission screening by thyroid function tests in an acute general care teaching hospital.
Am J Med 1992; 93: 558-64.

Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JJP, Wiersinga WM.

Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia.
Arch Intern Med 1995; 155: 1490-5.

Docter R, Krenning PE, de Jong M, Hennemann G.

The sick euthyroid syndrome : changes in thyroid hormone serum parameters and hormone metabolism.
Clin Endocrinol 1993; 39: 499-518.

Dorizzi RM, Giavarina D, Moghetti P, Castello R.

Anti-TPO and anti-thyroglobulin antibodies or anti-TPO antibodies alone? [letter].
Clin Endocrinol (Oxf) 1997; 46: 235-6.

Doucet J, Trivalle C, Chassagne P, Perol MB, Vuillermet P, Manchon ND, et al.

Does age play a role in clinical presentation of hypothyroidism ?
J Am Geriatr Soc 1994; 42: 984-6.

Ducornet B, Moisson-Meer A, Duprey J.

Hypothyroïdies et anticorps bloquants.
Ann Méd Interne 1995; 146: 559-74.

Durham LG, Karaviti LP.

Hypothyroidism presenting as a pituitary adenoma: an old problem underrecognized.
Clin Pediatr (Phila) 1996; 35: 649-51.

Dworkin HJ, Meier DA, Kaplan M.

Advances in the management of patients with thyroid disease.
Semin Nucl Med 1995; 25: 205-20.

Faase EM, Meacham LR, Novack CM, Brakin MI, Mosier HD, Culler FL.

Decreased reverse T3 levels in neonates with central hypothyroidism.

J Perinatol 1997; 17: 15-7.

Faix J.

TSH: the next generation.

J Clin Immunoassay 1994; 17: 197.

Fäldt R, Passant U, Nilsson K, Wattmo C, Gustafson L.

Prevalence of thyroid hormone abnormalities in elderly patients with symptoms of organic brain disease.

Aging Clin Exp Res 1996; 8: 347-53.

Faughnan M, Lepage R, Fugère P, Bissonnette F, Brossard JH, D'Amour P.

Screening for thyroid disease at the menopausal clinic.

Clin Invest Med 1995; 18: 11-8.

Feldkamp CS, Carey JL.

An algorithmic approach to thyroid function testing in a managed care setting. 3-year experience.

Am J Clin Pathol 1996; 105: 11-6.

Figge J, Figge HL.

Hypothyroidism: a clinical review.

US Pharm 1993; 18: H3-16.

Finucane P, Anderson C.

Thyroid disease in older patients. Diagnosis and treatment.

Drugs Aging 1995; 6: 268-77.

Fowler PBS, Florkowski CM, Cramb R, Nyström E, Petersen K, Lindstedt G.

Thyroxine replacement treatment and osteoporosis [letters].

BMJ 1990; 300: 1074-5.

Fung HYM, Kologlu M, Collison K, John R, Richards CJ, Hall R, et al.

Postpartum thyroid dysfunction in Mid Glamorgan.

BMJ 1988; 296: 241-4.

Gassman AL, Gagliardi CL.

Thyroid disease.

Clin Consultations Obstet Gynecol 1995; 7: 76-84.

Georgiou S, Christofidis I.

Radioimmunoassay of free thyroxine (T4) using 125I-labeled T4-IgG complex with very large molecular weight.

Clin Chim Acta 1996; 244: 209-20.

Glade MJ.

Immunochemiluminometric assays (ICMA) of Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) for the diagnosis of thyroid disorders and for monitoring response to therapy.

DATTA 1994; october: 20P.

Glinoe D.

The regulation of thyroid function in pregnancy : pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology.

Endocr Rev 1997; 18: 404-33.

Goichot B, Brandenberger G, Schlienger JL.

La sécrétion de la thyrotropine au cours des états de veille et de sommeil. Données physiologiques et applications cliniques.
Presse Méd 1996; 25: 980-4.

Goldmann DR.

Subclinical hypothyroidism revisited: when is not enough really not enough?
J Gen Intern Med 1996; 11: 771-3.

Goldstein BJ, Mushlin AI.

Use of a single thyroxine test to evaluate ambulatory medical patients for suspected hypothyroidism.
J Gen Intern Med 1987; 2: 20-4.

Groupe d'Étude Canadien sur l'Examen Médical Périodique.

L'examen médical périodique. Mise à jour 1990 : 1. Dépistage précoce de l'hyperthyroïdie et de l'hypothyroïdie chez les adultes et dépistage de l'hypothyroïdie congénitale chez les nouveau-nés.
Union Méd Canada 1990; nov/déc: 331-9.

Guilhot, Guyon, Valanconny, Barret, Mabriez.

La prescription des dosages d'hormones thyroïdiennes.
Rev Méd Ass Mal 1993; 4: 19-24.

Haggerty JJ, Stern RA, Mason GA, Marquardt M, Prange AJ.

Subclinical hypothyroidism: recognition, significance, management.
Clin Neuropharmacol 1992; 15 Suppl 1(PtA): 386A .

Haggerty JJ, Stern RA, Mason GA, Beckwith J, Morey CE, Prange AJ.

Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression?
Am J Psychiatry 1993; 150: 508-10.

Haggerty JJ, Prange AJ.

Borderline hypothyroidism and depression.
Annu Rev Med 1995; 46: 37-46.

Hall RC, Dunlap PK, Hall RCW, Pacheco CA, Blakey RK, Abraham J.

Thyroid disease and abnormal thyroid function tests in women with eating disorders and depression.
J Fla Med Assoc 1995; 82: 187-92.

Hay ID, Bayer MF, Kaplan MM, Klee GG, Larsen PR, Spencer CA.

American Thyroid Association assessment of current free thyroid hormone and thyrotropin measurements and guidelines for future clinical assays.
Clin Chem 1991; 37: 2002-8.

Health Services Utilization and Research Commission Saskatchewan.

Thyroid function testing guidelines [electronic publication].
1992 november: [4 screens]. Available from URL: <http://www.sdh.sk.ca/hsurc/thyroidguideline.htm>.

Health Services Utilization and Research Commission Saskatchewan.

Thyroid testing guidelines : follow-up report [electronic publication].
1993 august: [6 screens]. Available from URL : <http://www.sdh.sk.ca/hsurc/thyroidsixmonthreport.htm>.

Heitman B, Irizarry A.

Hypothyroidism: common complaints, perplexing diagnosis.
Nurse Prac 1995; 20: 54-60.

Helfand M, Crapo LM.

Screening for thyroid disease.

In: Eddy DM, editor. Common screening tests. Philadelphia: American College of Physicians; 1991. p. 179-201.

Helfand M, Redfern CC.

Screening for thyroid disease: an update.

Ann Intern Med 1998; 129: 144-58.

Helfand M, Schmittner J, Spencer CA, LoPresti JS, Van Middlesworth L, Wartofsky L, et al.

Screening for thyroid dysfunction: which test is best? [letters].

JAMA 1993; 270: 2297-8.

Hermans J, Wadeleux P, Bodart F, Beauduin M.

Apport du test à la TRH et du dosage des anticorps anti-TPO dans le dépistage de l'hypothyroïdie subclinique.

Ann Endocrinol (Paris) 1995; 56: 219-24.

Hershman JM, Berg L.

Rapid qualitative TSH test to screen for primary hypothyroidism.

Clin Chem 1997; 43: 1097-8.

Hickie I, Bennett B, Mitchell P, Wilhelm K, Orlay W.

Clinical and subclinical hypothyroidism in patients with chronic and treatment-resistant depression.

Aust N Z J Psychiatry 1996; 30: 246-52.

Howorth PJN, Maclagan NF.

Clinical application of serum-total-thyroxine estimation, resin uptake and free-thyroxine index.

Lancet 1969; 1: 224-8.

Igoe D, Duffy MJ, McKenna TJ.

TSH as an index of L-thyroxine replacement and suppression therapy.

Ir J Med Sci 1992; 161: 684-6.

Isley WL.

Thyroid dysfunction in the severely ill and elderly. Forget the classic signs and symptoms.

Postgrad Med 1993; 94: 111-28.

Jayne JJ, Ladenson PW.

Subclinical thyroid dysfunction in the elderly.

Trends Endocrinol Metab 1994; 5: 79-86.

Johnson JL, Felicetta JV.

Hypothyroidism: a comprehensive review.

J Am Acad Nurse Pract 1992; 4: 131-8.

Jones A.

Thyroxine prescription.

Br J Gen Pract 1993; 43: 436-7.

Jung GM, Wagner JP, Ernest O, Schneegans O, Gentine A.

Hypothyroïdie après traitement radiochirurgical des cancers de l'hypopharynx.

Bull Cancer 1996; 83: 34-9.

Kabadi UM.

Subclinical hypothyroidism. Natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study.
Arch Intern Med 1993; 153: 957-61.

Kabadi UM, Cech R.

Normal thyroxine and elevated thyrotropin concentrations: evolving hypothyroidism or persistent euthyroidism with reset thyrostat.
J Endocrinol Invest 1997; 20: 319-26.

Karpenos A, Frishman WH.

Hypothyroidism and coronary artery disease: a report of two cases and a review of the literature.
Cardiovasc Rev Rep 1992; 13: 54-6.

Kaufman KD, Filetti S, Seto P, Rapoport B.

Recombinant human thyroid peroxidase generated in eukaryotic cells : a source of specific antigen for the immunological assay of antimicrosomal antibodies in the sera of patients with autoimmune thyroid disease.
J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 724-8.

Kaye TB.

Thyroid function tests: application of newer methods.
Postgrad Med 1993; 94: 81-90.

Khanderia U, Jaffe CA, Theisen V.

Amiodarone-induced thyroid dysfunction.
Am J Hosp Pharm 1993; 50: 2435-6.

Klee GG, Hay ID.

Assessment of sensitive thyrotropin assays for an expanded role in thyroid function testing : proposed criteria for analytic performance and clinical utility.
J Clin Endocrinol Metab 1987; 64: 461-71.

Klee GG.

Clinical usage recommendations and analytic performance goals for total and free triiodothyronine measurements.
Clin Chem 1996; 42: 155-9.

Kraiem Z, Baron E, Kahana L, Sadeh O, Sheinfeld M.

Changes in stimulating and blocking TSH receptor antibodies in a patient undergoing three cycles of transition from hypo to hyper-thyroidism and back to hypothyroidism.
Clin Endocrinol (Oxf) 1992; 36: 211-6.

Kraus RP, Phoenix E, Edmonds MW, Nicholson IR, Chandarana PC, Tokmakejian S.

Exaggerated TSH responses to TRH in depressed patients with "normal" baseline TSH.
J Clin Psychiatry 1997; 58: 266-70.

Lamb AS.

Hypothyroidism. The varied manifestations of a common disorder.
N C Med J 1994; 55: 124-6.

Langsteger W.

Diagnosis of thyroid hormone transport protein anomalies: an overview.
Acta Med Austriaca 1996; 23: 31-40.

Larner AJ.

Neurological presentations of hypothyroidism.
J R Soc Med 1995; 88: 721.

Laryea EA.

Subclinical hypothyroidism. To treat or not to treat.
Can Fam Physician 1993; 39: 1997-2003.

Lazarus JH.

Investigation and treatment of hypothyroidism.
Clin Endocrinol (Oxf) 1996; 44: 129-31.

Leclerc L, Dherbomez M, Vantghem MC, Hober C, Lefebvre J.

Les anticorps anti-hormones thyroïdiennes : un piège diagnostique.
Rev Fr Endocrinol Clin Nutrition Métab 1994; 35: 39-48.

Leese GP, Jung RT, Guthrie C, Waugh N, Browning MC.

Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH.
Clin Endocrinol (Oxf) 1992; 37: 500-3.

Leese GP, Jung RT, Scott A, Waugh N, Browning MC.

Long term follow-up of treated hyperthyroid and hypothyroid patients.
Health Bull (Edinb) 1993; 51: 177-83.

Leger A.

Surcharge iodée.

In: La pathologie thyroïdienne. Diagnostic et traitement. Paris: Flammarion Médecine Sciences; 1990. p. 191-6.

Leger A.

Thyroïdites.

In: La pathologie thyroïdienne. Diagnostic et traitement. Paris: Flammarion Médecine Sciences; 1990. p. 183-90.

Lindsay RS, Toft AD.

Hypothyroidism.

Lancet 1997; 349: 413-7.

Lloyd B, Kirby M, Chatfield S.

Hypothyroid clinics.

Practitioner 1992; 236: 124-8.

Manowitz NR, Mayor GH, Klepper MJ, DeGroot LJ.

Subclinical hypothyroidism and euthyroid sick syndrome in patients with moderate-to-severe congestive heart failure.
Am J Ther 1996; 3: 797-801.

Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A.

Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases.

J Clin Endocrinol Metabol 1990; 71: 661-9.

Marks JF.

Treatment guidelines for hyperthyroidism and hypothyroidism.

JAMA 1995; 274: 1011-2.

Martin-Du Pan RC.

Hyperthyroïdie puis hypothyroïdie à la suite d'une tuméfaction douloureuse de la thyroïde : thyroïdite auto-immune ou de Quervain?

Rev Méd Suisse Romande 1994; 114: 347-9.

Martinez-Weber C, Wallack PF, Lefkowitz P, Davies TF.

Prevalence of thyroid autoantibodies in ambulatory elderly women.

Mt Sinai J Med 1993; 60: 156-60.

McGuinness ME, Talbert RL.

Management of thyroid disorders.

Am Pharm 1994; NS34: 36-47.

McIver B, Gorman CA.

Euthyroid sick syndrome : an overview.

Thyroid 1997; 7: 125-32.

McLean RM, Podell DN.

Bone and joint manifestations of hypothyroidism.

Semin Arthritis Rheum 1995; 24: 282-90.

Mechain C, Leger A, Feldman S, Kuttann F, Mauvais-Jarvis P.

Syndrôme de résistance aux hormones thyroïdiennes.

Presse Méd 1993; 22: 1870-5.

Mesrine S, Lecomte P, Royere D, Besnard JC, Berger C.

Dysthyroïdies du post-partum. Étude prospective dans une région française (1986-1988).

Ann Endocrinol (Paris) 1995; 56: 579-84.

Middleton B.

Hypothyroidism [electronic publication].

1995august[8screens]. Available from: URL <http://www.med.stanford.edu/school/DGIM/teachingModules/hypothyroid.html>

Mintzer MJ, Cattan R.

Hypothyroidism and hyperthyroidism in the elderly.

J Fla Med Assoc 1992; 79: 231-5.

Mojiminiyi OA, Rege V, Bolodeoku J, Wilcox AH, Barron JL.

Thyroid autoantibodies and the response to thyrotropin releasing hormone in patients with subclinical hypothyroidism.

J Clin Pathol 1995; 48: 463-5.

Mokshagundam S, Barzel US.

Thyroid disease in the elderly.

J Am Geriatr Soc 1993; 41: 1361-9.

Mori T, Sugawa H, Akamizu T, Kosugi S, Okuda J.

Laboratory tests necessary at the first examination of patients with suspected thyroid disorders.

Endocrine J 1996; 43: 197-204.

Nordyke RA, Reppun TS, Madanay LD, Woods JC, Goldstein AP, Miyamoto LA.

Alternative sequences of thyrotropin and free thyroxine assays for routine thyroid function testing.

Arch Intern Med 1998; 158: 266-72.

Office of Disease Prevention and Health Promotion Public Health Service.

Thyroid function. [electronic publication]

In: *Clinician's handbook of preventive services : adults/older adults : screening (the Virtual Hospital)*. 1994 [3 screens]. Available from URL: <http://www.vh.org/Providers/ClinGuide/Prevention Practice/Ascreening/41.html>.

Ordas DM, Labbate LA.

Routine screening of thyroid function in patients hospitalized for major depression or dysthymia?

Ann Clin Psychiatry 1995; 7: 161-5.

Pascal-Vigeron V, Leclere J.

Hypothyroïdies. Physiopathologie, diagnostic, étiologies, évolution et pronostic, traitement.

Rev Prat 1992; 42: 346-50.

Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM, Braverman LE, Baran DT.

Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women.

JAMA 1988; 259: 3137-41.

Pelttari L, Rauhala E, Polo O, Hyyppä MT, Kronholm E, Viikari J, et al.

Upper airway obstruction in hypothyroidism.

J Intern Med 1994; 236: 177-81.

Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM.

Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening.

Diabet Med 1995; 12: 622-7.

Piquet C, Fantino B, Collet-Perret B.

Évaluation d'une pratique médicale : la prescription d'hormones thyroïdiennes en médecine ambulatoire.

Rev Méd Ass Mal 1997; 3: 55-62.

Pittman JG.

Evaluation of patients with mildly abnormal thyroid function tests.

Am Fam Physician 1996; 54: 961-6.

Powe NR, Danese MD, Ladenson PW.

Decision analysis in endocrinology and metabolism.

Endocrinol Metab Clin North Am 1997; 26: 89-111.

Rayet P, Christiann F, Fattah A, Carré C, Nguedjibaye DB, Nassimi A.

L'hypothyroïdie : un exemple de démence curable.

Psychol Méd 1994; 26: 1442-6.

Refetoff S.

Resistance to thyroid hormone: an historical overview.

Thyroid 1994; 4: 345-9.

Refetoff S.

Resistance to thyroid hormone.

Curr Ther Endocrinol Metab 1994; 5: 117-9.

Reinhardt MJ, Moser E.

An update on diagnostic methods in the investigation of diseases of the thyroid.

Eur J Nucl. Med 1996; 23: 587-94.

Roden M, Nowotny P, Hollenstein U, Schneider B, Vierhapper H, Waldhäusl W.

Equivalent discrimination among states of thyroid function by immunochemiluminimetric and immunoradiometric determination of thyrotropin.
Clin Chem 1993; 39: 544-7.

Romaldini JH, Biancalana MM, Figueiredo DI, Farah CS, Mathias PC.

Effect of L-thyroxine administration on antithyroid antibody levels, lipid profile, and thyroid volume in patients with Hashimoto's thyroiditis.
Thyroid 1996; 6: 183-88.

Rosen HN, Greenspan SL, Landsberg L, Faix JD.

Distinguishing hypothyroxinemia due to euthyroid sick syndrome from pituitary insufficiency.
Isr J Med Sci 1994; 30: 746-50.

Ross DS, DeGroot LJ.

Screening thyroid function tests in an acute-care hospital [letters].
Am J Med 1994; 96: 393-4.

Roti E, Minelli R, Gardini E, Braverman LE.

The use and misuse of thyroid hormone.
Endocr Rev 1993; 14: 401-23.

Roti E, Braverman LE.

Thyroid hormone therapy: when to use it, when to avoid it.
Drug Ther 1994; 24: 28-35.

Rotwell PM, Udwardia ZF, Lawler PG.

Thyrotropin concentration predicts outcome in critical illness.
Anaesthesia 1993; 48: 373-6.

Samuels MH, Ridgway EC.

Central hypothyroidism.
Endocrinol Metab Clin North Am 1992; 21: 903-19.

Sapin R, D'Herbomez M, Gasser F, Wemeau JL, Schlienger JL.

Analytical limitations of thyrotropin assays.
J Clin Ligand Assay 1996; 19: 198-202.

Sawin CT, Chopra D, Albano J, Azizi F.

The free triiodothyronine (T3) index.
Ann Intern Med 1978; 88: 474-7.

Sawin CT.

Thyroid dysfunction in older persons.
Adv Intern Med 1992; 37: 223-48.

Sawin CT.

Subclinical hypothyroidism in older persons.
Clin Geriatr Med 1995; 11: 231-8.

Schlienger JL.

Hypothyroïdie. Étiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution, pronostic, traitement.
Rev Prat 1995; 45: 635-9.

Schlienger JL.

Mieux traiter l'hypothyroïdie.
J Méd Strasbourg 1992; 23: 209-12.

Schlienger JL.

L'hypothyroïdie primitive.
J Méd Strasbourg 1992; 23: 438-42.

Seshadri MS, Samuel BU, Kanagasabapathy AS, Cherian AM.

Clinical scoring system for hypothyroidism : is it useful ?
J Gen Intern Med 1989; 4: 490-2.

Seth J, Kellet HA, Caldwell G, Sweeting VM, Beckett GJ, Gow SM, et al.

A sensitive immunoradiometric assay for serum thyroid stimulating hormone : a replacement for the thyrotropin releasing hormone test?
BMJ 1984; 289: 1334-6.

Seth J, Beckett G.

Diagnosis of hyperthyroidism : the newer biochemical tests.
Clin Endocrinol Metab 1985; 14: 373-96.

Smith CL, Granger CV.

Hypothyroidism producing reversible dementia. A challenge for medical rehabilitation.
Am J Phys Med Rehabil 1992; 71: 28-30.

Smith SA.

Commonly asked questions about thyroid function.
Mayo Clin Proc 1995; 70: 573-7.

Spencer CA, Lai-Rosenfeld AO, Guttler RB, LoPresti J, Marcus AO, Nimalasuriya A, et al.

Thyrotropin secretion in thyrotoxic and thyroxine-treated patients : assessment by a sensitive immunoenzymometric assay.
J Clin Endocrinol Metab 1986; 63: 349-55.

Spencer CA, Eigen A, Shen D, Duda M, Qualis S, Weiss S, et al.

Specificity of sensitive assays of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients.
Clin Chem 1987; 33: 1391-6.

Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, MacKenzie F, Beckett GL, Wilkinson E.

Interlaboratory / intermethod differences in functional sensitivity of immunometric assays for thyrotropin (TSH) and impact on reliability of measurement of subnormal concentrations of TSH.
Clin Chem 1995; 41: 367-74.

Spencer CA, Schwarzbein D, Guttler RB, LoPresti JS, Nicoloff JT.

Thyrotropin (TSH)-releasing hormone stimulation test responses employing third and fourth generation TSH assays.
J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 494-8.

Stall GM, Harris S, Sokoll LJ, Dawson-Hughes B.

Accelerated bone loss in hypothyroid patients overtreated with L-thyroxine.
Ann Intern Med 1990; 113: 265-9.

Stollerman GH, Bisno AL, Sullivan JM.

Subclinical hypothyroidism.
Hosp Pract 1993; 28: 55-6.

Streff MM, Pachucki-Hyde LC.

Management of the patient with thyroid disease.
Nurs Clin North Am 1996; 31: 779-96.

Surks MI.

Guidelines for thyroid testing.
Lab Med 1993; 24: 270-4.

Takasu N, Yamada T, Takasu M, Komiya I, Nagasawa Y, Asawa T, et al.

Disappearance of thyrotropin-blocking antibodies and spontaneous recovery from hypothyroidism in autoimmune thyroiditis.
N Engl J Med 1992; 326: 513-8.

Tallis F.

Primary hypothyroidism: a case for vigilance in the psychological treatment of depression.
Br J Clin Psychol 1993; 32: 261-70.

Thyroid Foundation of America.

How your doctor tests for thyroid problems [electronic publication].
1996 june 25 : [2 screens]. Available from : URL <http://www.healthtouch.com/level1/leaflets/tfa/tfa011.htm> .

Fondation Canadienne de la Thyroïde.

Confirmation clinique du diagnostic : conseils pratiques sur les affections thyroïdiennes [electronic publication].
1995 august [3 screens]. Available from: URL <http://home.ican.net/-thyroid/Depliant/CP02.html> .

Trutt M.

Le recours aux examens biologiques en médecine ambulatoire omnipraticienne.
Rev Méd Ass Mal 1995; 2: 55-83.

Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al.

The spectrum of thyroid disease in a community : the Whickham survey.
Clin Endocrinol 1977; 7: 481-93.

Tunbridge WMG, Brewis M, French JM, Appleton D, Bird T, Clark F, et al.

Natural history of autoimmune thyroiditis.
BMJ 1981; 282: 258-62.

Turner SL, Tiver KW, Boyages SC.

Thyroid dysfunction following radiotherapy for head and neck cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31: 279-83.

Turpin G.

Diagnostic et traitement d'une hypothyroïdie.
Concours Méd 1992; 114: 236.

Turpin G.

TSH élevée, T3 T4 normales. Une hypothyroïdie ?
Concours Méd 1992; 114: 1805.

US Preventive Services Task Force.

Screening for thyroid disease.

In : Guide to clinical preventive services. Baltimore : Williams and Wilkins 1996.p. 209-18.

Valenti G, Fabbo A.

Subclinical hypothyroidism in the elderly.

Arch Gerontol Geriatr 1996; 23: 585-92.

Van Tijn DA, Bakker B, Vulsma T, Hashimoto H, Koshida R, Okuda N et al.

Hypothyroidism: what is the central issue? [letters].

J Pediatr 1996; 129: 480-3.

Vitti P, Lampis M, Piga M, Loviselli A, Brogioni S, Rago T, et al.

Diagnostic usefulness of thyroid ultrasonography in atrophic thyroiditis.

J Clin Ultrasound 1994; 22: 375-9.

Wadland WC.

Screening for mild thyroid failure.

J Fam Pract 1996; 43: 441-2.

Wartofsky L.

The scope and impact of thyroid disease.

Clin Chem 1996; 42: 121-4.

Wémeau JL, Bauters C, d'Herbomez M.

L'exploration thyroïdienne biologique aujourd'hui.

Eurobiologiste 1998; 32: 203-7.

Westphal SA.

Unusual presentations of hypothyroidism.

Am J Med Sci 1997; 314: 333-7.

White GH.

Recent advances in routine thyroid function testing.

Crit Rev Clin Lab Sci 1987; 24: 315-62.

Wiersinga WM, Touber JL.

Thyroid function tests : II. Studies in patients with thyroid diseases.

Neth J Med 1980; 23: 200-9.

Winkelman JW, Goldman H, Piscatelli N, Lukas SE, Dorsey CM, Cunningham S.

Are thyroid function tests necessary in patients with suspected sleep apnea?

Sleep 1996; 19: 790-3.

Woeber KA.

Subclinical thyroid dysfunction.

Arch Intern Med 1997; 157: 1065-8.

Wong TK, Pekary AE, Hoo GS, Bradley ME, Hershman JM.

Comparison of methods for measuring free thyroxin in nonthyroidal illness.

Clin Chem 1992; 38: 720-4.

Zebidi A, Mejdoub N, Tabka Z, Chaieb L, Chamakhi S.

TSH ultra-sensible et test à la TRH dans l'insuffisance ante-hypophysaire.

Tunis Méd 1993; 71: 273-6.