

COMMUNICATION

Autoimmunité thyroïdienne

MOTS-CLÉS : THYROÏDITE AUTO-IMMUNE. MALADIE DE BASEDOW. RÉCEPTEUR TSH. ANTI-CORPS. LYMPHOCYTES T. LYMPHOCYTES B

Thyroid autoimmunity

KEY WORDS (Index medicus): THYROIDITIS, AUTOIMMUNE. GRAVES DISEASE. RECEPTORS, THYROTROPIN. ANTIBODIES. T-LYMPHOCYTES. B-LYMPHOCYTES

Jacques ORGIAZZI *

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Cette revue de l'autoimmunité thyroïdienne chez l'homme présente toutes les facettes d'un ensemble pathologique extrêmement fréquent. Ce sont les aspects fondamentaux plutôt que cliniques qui sont abordés : épidémiologie, pathophysiologie, anatomopathologie. Une des particularités des maladies thyroïdiennes autoimmunes est la dualité des tableaux cliniques avec d'une part la thyroïdite qui conduit à l'insuffisance fonctionnelle et la destruction de la glande, d'autre part la maladie de Basedow avec, à l'inverse, goitre et activation de la fonction. C'est la présence d'auto-anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH et d'effet biologique activateur qui induit les caractéristiques de la maladie de Basedow. Toutefois, les manifestations extra-thyroïdiennes de la maladie de Basedow suggèrent une physiopathologie plus systémique. D'autres formes de thyroïdite autoimmune, la thyroïdite du post-partum et la thyroïdite silencieuse, sont également décrites. Cette revue présente l'ensemble du tableau de l'autoimmunité thyroïdienne avec le but de fournir aux lecteurs intéressés une base d'information et d'approfondissement.

SUMMARY

This review of human autoimmune thyroid disease (AITD) focuses mainly on the epidemiology and pathophysiology of this very common disorder, although some specific clinical

* Endocrinologie-Diabétologie-Maladies Métaboliques, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Hospices Civils de Lyon et Université Lyon 1, Chemin du Grand-Revoyet — 69495 Pierre-Bénite, cedex ; e-mail : jacques.orgiazzi@chu-lyon.fr

Tirés à part : Professeur Jacques ORGIAZZI, même adresse
Article reçu le 19 décembre 2012, accepté le 4 janvier 2013

situations are discussed. One peculiarity of AITD is the existence of two contrasting phenotypes: hypothyroid thyroiditis and hyperthyroid Graves' disease. Graves' disease is characterized by the presence of anti-TSH receptor antibodies capable of activating the TSH receptor, leading to thyroid hypertrophy and hyperfunction. In contrast, autoimmune thyroiditis progresses slowly, through necrosis/apoptosis of thyroid cells and their functional impairment. Other forms of autoimmune thyroiditis such as postpartum thyroiditis and silent thyroiditis are also described. The aim of this non exhaustive review is to provide the interested reader with basic information required for further investigation.

INTRODUCTION

L'autoimmunité thyroïdienne — en fait, « maladies thyroïdiennes autoimmunes » (MTAI) car l'autoimmunité thyroïdienne présente plusieurs phénotypes différents — résulte d'une dérégulation du système immunitaire qui conduit à l'attaque de la glande thyroïde. Les MTAI ont les particularités suivantes :

- spécifiques de l'organe thyroïde et médiées par les lymphocytes T, avec infiltration de la glande par des lymphocytes T et B ;
- souvent associées chez le même individu à des atteintes autoimmunes spécifiques d'autres organes comme dans le cas des syndromes de poly-endocrinopathies autoimmunes (PEA) ;
- les plus fréquentes, chez l'homme, des maladies autoimmunes, avec une prédominance féminine remarquable ;
- dualité des formes cliniques avec deux principales maladies différentes, maladie de Basedow responsable d'hyperfonctionnement de la glande et thyroïdite lymphocytaire chronique, d'insuffisance thyroïdienne.

BREF HISTORIQUE

Est-ce par hasard que les trois publications indépendantes qui ont introduit non seulement le concept mais aussi la réalité expérimentale de l'autoimmunité thyroïdienne ont paru au cours de la même année 1956 [1] ? N. Rose and E. Witebsky (université de Buffalo, état de New York), I. Roitt, D. Doniach et leurs collaborateurs (Oxford et Londres) et D. Adams et H. Purves (université d'Otago, Dunedin, Nouvelle Zélande) ont découvert respectivement l'existence de l'auto-réactivité immunologique, expérimentale ou spontanée, de l'organisme contre la thyroïde, et les premiers indices de ce qui devait être connu, bien des années plus tard, comme les anticorps anti-récepteur de la TSH stimulants. Malgré tout le chemin parcouru, beaucoup reste obscur en autoimmunité spécifique d'organe en général et thyroïdienne en particulier.

ÉPIDÉMIOLOGIE

De morbidité relativement modérée, les MTAI sont très fréquentes et représentent un véritable problème de santé publique. Compte tenu de l'interaction de facteurs génétiques et d'environnement dans leur genèse, elles se distribuent différemment dans les populations. Globalement, 5 % de la population générale est affectée d'autoimmunité thyroïdienne [2, 3]. L'incidence annuelle de la maladie de Basedow dans les régions sans carence en iode est de 0.22 à 0.27/1000 [4]. Plus précisément, dans une récente enquête suédoise de terrain ayant porté sur 1 457 036 personnes pendant trois ans, l'incidence de la maladie de Basedow était de 24.5/100 000 par an, avec un ratio femme/homme de 3.4:1 et un pic de fréquence entre trente et trente-neuf ans [5]. Dans l'étude anglaise, la « Whickham study », conduite pendant plus de vingt ans, la prévalence de l'hyperthyroïdie était de 4.7/1 000 femmes [2].

Quant à l'hypothyroïdie spontanée, sa prévalence dans les régions sans carence en iode est de 1-2 %, plus grande chez les femmes plus âgées et dix fois plus fréquente chez les femmes que les hommes [6]. Dans l'étude Whickham, cette prévalence a été de 15/1 000 chez les femmes, âge moyen au diagnostic cinquante-sept ans, et de moins de 1/1 000 chez les hommes. La tendance temporelle de l'épidémiologie est variable : prévalence de la maladie de Basedow inchangée entre dans 1935-1967 pour la Mayo Clinic, mais augmentée en Suède entre 1970/74-1988/90, prévalence augmentée de la thyroïdite autoimmune pour la Mayo Clinic pendant la même période, évolutions peut-être expliquées en partie par les modifications du statut en iode survenues pendant ces périodes [7, 8].

On trouve des anticorps antithyroïde chez plus de 10 % de la population générale aux États-Unis et chez près de 25 % des femmes de plus de > 60 ans, avec des différences selon les ethnies. En Angleterre, 10 % des femmes ménopausées présentant des anticorps antithyroïde avaient aussi une hypothyroïdie infraclinique (TSH au-dessus de la limite supérieure de normalité) et 0,5 % une hypothyroïdie avérée (T4 libre en dessous de la limite inférieure de la normale) ; le taux de progression vers l'hypothyroïdie avérée était de 2-4 % par an. Dans une étude suisse, la présence d'anticorps anti-thyroïde à titre élevé était prédictif d'hypothyroïdie avérée [9, 10].

L'ÉVENTAIL DES MTAI (Tableau 1)

La thyroïdite focale

Elle correspond à la présence de foyers d'infiltrats lymphocytaires observés dans un goitre multinodulaire, ou à proximité d'un nodule de cancer papillaire, ou jusqu'à 40 % des cas féminins dans certaines séries autopsiques. Mais il est difficile de démontrer un parallélisme entre la présence dans la thyroïde d'infiltrats de lymphocytes et celle d'anticorps anti-thyroïde circulants. Le tableau 2 montre le résultat

TABLEAU 1. — Les principaux types de MTAI (modifié d'après [11])

Clinique	Glande thyroïde		Caractéristiques
	Volume	Fonction	
Thyroïdite focale	Variable	Normale ou Hypothyroïdie infraclinique	P+++; présence de Tab
Thyroïdite de Hashimoto	Goitre (indolore, ferme)	Normale ou Hypothyroïdie (avérée ou infraclinique)	P+++; hypoéchogène; présence de TAB; inclue le «goitre des adolescents »
Thyroïdite atrophique (myxoedeme primitif)	Atrophique (indolore, ferme)	Hypothyroïdie	P+; présence de TAB
Thyroïdite du postpartum	Petit (indolore, ferme)	Thyrotoxicose transitoire et/ou Hypothyroïdie	P+/-; hypoéchogène
Thyroïdite silencieuse	Petit (indolore, ferme)	Thyrotoxicose transitoire et/ou Hypothyroïdie	P+++; hypoéchogène
Maladie de Basedow	Variable	Hyperthyroïdie	P+++; présence de TRAb et de Tab; Manifestations extra-thyroïdiennes

P: prévalence; Tab: anticorps antithyroïde

TABLEAU 2. — Détection d'anticorps anti-TPO dans un groupe de 261 sujets normaux sans antécédents thyroïdiens familiaux ou personnels, sélectionnés sur la normalité clinique et biologique de leur été thyroïdien (adapté de [12]).

Caractéristiques des sujets	Anti-TPO (IU/l)		
	<100	100-75	>175
Nombre	232	13	16
Age (moyenne, ans)	42.2	43.0	48
Femmes/Hommes	1	1	4*
Parité	2.3	2.4	3.1*
TSH (moyenne, mU/l)	1.20	1.20	1.71*
Tg (µg/l)	10.3	20.9*	26.3*
Anti-Tg +	6%	23%	63%*

* p<0.05 par rapport aux groupes « <100 » et « 100-175 »

de la recherche systématique d'anticorps anti-thyroperoxydase (A-TPO) chez 261 sujets normaux sans pathologie thyroïdienne familiale ou personnelle et à taux de TSH et d'hormonémies thyroïdiennes normaux [12]. Les A-TPO étaient présents chez 14.9.1 % d'entre eux, à titre notable chez 6.1 %. Dans ce dernier groupe seulement, la prédominance féminine, la parité, les taux de TSH et le taux sanguin de la thyroglobuline (Tg), ainsi que la présence d'anticorps anti-Tg (A-Tg) étaient significativement élevés.

La thyroïdite autoimmune avec hypothyroïdie

Deux variants de la thyroïdite autoimmunitaire ont été décrits : la *forme atrophique* (Ord, 1980) et la *forme goitreuse* (Hashimoto, 1912). On considère actuellement qu'en dépit des différences phénotypiques, ces deux entités ne doivent pas être considérées comme de nature différente mais, dans les formes les plus typiques, comme les deux extrêmes d'un continuum [13].

La thyroïdite du post-partum et la thyroïdite silencieuse

Ces deux entités représentent deux manifestations similaires de thyroïdite autoimmune qui ne diffèrent que par le contexte. La deuxième est beaucoup moins fréquente que la première.

La thyroïdite du post-partum survient dans l'année qui suit un accouchement avec une incidence qui semble varier de 1.1 to 18.2 %, en moyenne 5 %, incidence trois fois plus fréquente chez les diabétiques de type 1 [14]. La présentation clinique est variable. La forme clinique typique associe deux phases successives : la première survenant 2-4 mois post-partum de type thyrotoxicose cytolytique avec hyperthyroïdie transitoire liée à la lyse, d'obédience immunitaire, plus ou moins importante du tissu thyroïdien, la deuxième 6-8 mois post-partum avec hypothyroïdie d'intensité variable, souvent transitoire avec retour spontané de l'euthyroïdie. La forme biphasique complète survient dans environ 22 % des cas, mais dans 30 % et 48 % des cas, respectivement seule la phase avec thyrotoxicose, ou la phase hypothyroïdienne se manifeste. Dans environ 20-30 % des cas l'hypothyroïdie reste définitive. La présence d'A-TPO avant ou en début de grossesse marque un risque de 30-50 % de thyroïdite du post-partum.

La thyroïdite silencieuse évolue cliniquement de façon biphasique, comme la thyroïdite post-partum, mais elle est souvent incomplète. La glande thyroïde est souvent de volume normal, de consistance ferme, peu ou non douloureuse, hypoéchogène à l'échographie, avec infiltration lymphocytaire que montrerait une cytoponction à l'aiguille fine, dont la scintigraphie serait « blanche » contrastant avec un taux abaissé de la TSH, avec présence d'A-TPO circulants.

La maladie de Basedow (Graves-Basedow)

En contraste avec les diverses formes de thyroïdite lymphocytaire chronique, la maladie de Basedow est d'installation rapide, marquée par la forte sémiologie de l'hyperfonctionnement thyroïdien, hyperthyroïdie et goitre, induit par les anticorps anti-récepteur de la TSH (TRAb) capables de stimuler à la fois la fonction et la prolifération des cellules thyroïdiennes par effet « TSH-like ». La maladie comporte aussi des manifestations extra-thyroïdiennes de type maladie de système. Il s'agit de l'atteinte orbitaire, l'orbitopathie basedowienne, le plus souvent minime, et d'autres manifestations beaucoup plus rares, myxœdème pré tibial et l'exception-

nelle acropachie des mains. Maladie de Basedow et thyroïdites lymphocytaires sont néanmoins intriquées comme l'indiquent leur proximité génétique, la présence de tous les anticorps anti-thyroïde dans la maladie de Basedow, la présence occasionnelle de TRAb (5-10 %) au cours des thyroïdites lymphocytaires, l'existence de cas anecdotiques de passage spontané d'une hypothyroïdie par thyroïdite lymphocytaire à une maladie de Basedow et de cas beaucoup plus habituels de l'évolution inverse, maladie de Basedow traitée par seuls médicaments antithyroïdiens évoluant à moyen ou long terme vers une hypothyroïdie.

TRAITS ANATOMO-PATHOLOGIQUES CARACTÉRISTIQUES DES MTAI

Le trait commun aux MTAI est l'infiltration lymphocytaire du tissu thyroïdien. Les infiltrats sont composés de cellules T qui au cours des thyroïdites peuvent aller jusqu'à remplacer progressivement les follicules thyroïdiens. Dans les glandes basedowiennes, les infiltrats lymphocytaires sont moins denses et les follicules restent intacts. La présence de follicules lymphoïdes secondaires est fréquente, denses et de type amygdalien dans la thyroïdite, plus réduits et de type ganglionnaire dans la maladie de Basedow. Leur organisation peut comporter zone du manteau et centres germinaux contenant des cellules B activées [15]. Des cellules dendritiques peuvent apparaître dans les centres. Comme évoqué ci-dessus, atrophie des follicules et fibrose sont la caractéristique des thyroïdites tandis que les follicules sont hypertrophiés dans la maladie de Basedow, bien que cet aspect soit gommé par le traitement antithyroïdien pré-opératoire.

LES « PARTENAIRES IMMUNOLOGIQUES »

Les antigènes thyroïdiens

Les MTAI impliquent trois antigènes principaux, la Tg, la peroxydase thyroïdienne et le récepteur de la TSH.

La Thyroglobuline (Tg)

La Tg est un homodimère de 660-kDa, glycosylé et iodé, synthétisé par les cellules thyroïdiennes folliculaires, transporté au pôle apical des cellules et stocké sous forme de colloïde dans la lumière des vésicules thyroïdiennes. La Tg sert de matrice à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Des cent résidus tyrosyls de la molécule, un quart sont iodés, en fonction de la disponibilité de l'iode et du niveau fonctionnel. La Tg interagit par ses sites hormonogéniques situés à ses extrémités avec le système d'iodation du pôle apical (peroxydase thyroïdienne-système générateur de H₂O₂/DUOX2) pour produire les mono- et di-iodo-tyrosines et compléter la synthèse par un processus de couplage des iodotyrosines qui aboutit aux iodothyronines, tri-iodo- and tétra-iodo-thyronines (T₃, T₄ ou thyroxine). La Tg « pro-hormone »

stockée dans l'espace colloïde est ensuite internalisée puis dégradée par les lysosomes avec libération de T4 et T3. De la Tg passe dans la circulation. Dans les modèles animaux le taux d'iodation de la Tg module l'antigénicité de la molécule. Chez l'homme, le lien entre statut iodé et prévalence des MTAI est en accord avec ces observations. Les A-Tg reconnaissent préférentiellement la Tg native ainsi qu'un nombre limité d'épitopes conformationnels. Il y a deux régions antigéniques majeures. L'une, la région II, domaine immuno-dominant, est située dans la partie centrale de la molécule ; il est principalement reconnu par les A-Tg des patients atteints de MTAI.

La Peroxydase Thyroïdienne (TPO)

La TPO, hémoprotéine glycosylée de 107 kDa, catalyse l'iodation de la Tg et le couplage des iodotyrosines en iodothyronines T3 and T4. La TPO humaine est intégralement membranaire avec un domaine extracellulaire orienté vers la lumière folliculaire, un court domaine transmembranaire et une queue cytoplasmique. La TPO humaine comporte, de l'extrémité N terminale vers l'extrémité C terminale, trois domaines distincts, de type myéloperoxydase, de type protéine de contrôle du complément et de type EGF. Les A-TPO reconnaissent des épitopes conformationnels avec une région immunodominante constituée de la combinaison de deux régions A et B [16, 17]. La majorité des A-TPO reconnaissent une structure tridimensionnelle comportant les domaines de type MPO et protéine de contrôle du complément. Il se pourrait aussi que la région B corresponde à l'épitope dominant en jeu au cours du développement des MTAI.

Le récepteur de la TSH (R-TSH)

Le R-TSH, exprimé à la membrane baso-latérale des cellules thyroïdiennes, est le régulateur principal de la sécrétion des hormones thyroïdiennes et de la croissance du tissu thyroïdien. Il fait partie de la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Il comporte un vaste domaine extra-cellulaire avec neuf segments répétitifs riches en leucine, un domaine transmembranaire à sept segments et un domaine C-terminal intracellulaire. Le R-TSH mature comprend deux sous-unités, A (55kDa) extracellulaire et B (40 kDa) transmembranaire, réunies par des ponts disulfures [18, 19]. Le clivage des deux sous-unités libère la sous-unité A ce qui pourrait avoir des conséquences immunologiques [20]. Le R-TSH est exprimé dans des tissus non thyroïdiens, en particulier le tissu adipeux, plus spécifiquement les pré-adipocytes, ce qui est la base d'une hypothèse physiopathologique actuelle pour l'orbitopathie basedowienne.

Les TRAbs interagissent avec des épitopes hautement conformationnels du R-TSH. L'analyse détaillée des sites et des modalités d'interaction entre les TRAbs et le R-TSH bénéficie actuellement de l'utilisation de TRAbs monoclonaux, stimulants ou bloquants et de la cristallisation récente de complexes R-TSH-TRAb [21]. Ainsi, le TRAb monoclonal bloquant se lie à la concavité de la sous-unité extracellulaire du R-TSH en situation plus proche de l'extrémité N-terminale que le TRAb

monoclonal stimulant ou la TSH. Ces comparaisons sont évidemment essentielles pour élucider la mécanique inframoléculaire de l'activation du R-TSH et identifier les voies potentielles de manipulation thérapeutique du R-TSH.

Lymphocytes T et B

Cellules T

Les infiltrats intrathyroïdiens de cellules T associent CD4+ et CD8+, souvent à l'état activé. Les CD4+ pourraient prédominer dans les glandes de thyroïdite de Hashimoto. Un point important est qu'à travers l'étude de la distribution des gènes des familles V alpha/beta des récepteurs des cellules T intrathyroïdiennes, aucune tendance à la clonalité n'a été trouvée suggérant la survenue d'une extension rapide de la reconnaissance d'épitopes différents au cours de la réponse autoimmune antithyroïdienne.

La recherche de cellules T circulantes autoréactives est obérée par la faiblesse du niveau de réactivité aux antigènes thyroïdiens quelque soit la méthode utilisée. Quant aux profils de cytokines analysés soit en culture soit *in situ* dans le tissu thyroïdien, ils n'apparaissent pas tranchés entre Th1 et Th2, seules des tendances, Th1 dans la maladie de Hashimoto, Th2, mais moins nettement, dans la maladie de Basedow, ayant été observées [22].

L'interaction de base, la « synapse immunologique » entre les cellules T auto-réactives et les cellules présentatrices d'antigène dotées des molécules du MHC de classe II appropriées, en présence des co-stimulateurs habituels, s'applique entièrement aux MTAI. Et le long débat sur la signification de l'expression de molécules de classe II par les cellules thyroïdiennes stimulées par l'interféron- γ est actuellement tranché. Ce phénomène n'initie pas le processus autoimmun, au plus contribue-t-il à l'entretenir ; ou plutôt, il représenterait un mécanisme d'induction de tolérance car l'expression des molécules MHC de classe II par les thyrocytes ne s'accompagne pas d'expression des indispensables co-stimulateurs.

Cellules B

Les lymphocytes B qui infiltrent le tissu thyroïdien, souvent organisés en follicules lymphoïdes secondaires, sont la source principale des autoanticorps antithyroïde, également produits au niveau de la moelle osseuse et des ganglions juxtathyroïdiens. Dans quelques cas, toutefois, la production persistante de TRAb après thyroïdectomie totale ou irradiation par forte dose d'iode 131 pour maladie de Basedow est une difficulté majeure dans la perspective d'une grossesse, par exemple, qui pose la question de la source de cette production d'autoanticorps.

Tout récemment, l'utilisation, dans certaines pathologies autoimmunitaires, du rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20 qui éradique les lymphocytes B mais pas les plasmocytes, a confirmé l'importance du rôle des lymphocytes B comme cellules présentatrices d'antigène et productrices de cytokines activatrices [23, 24].

Les anticorps antithyroïde

A-Tg

Même si certains considèrent que la Tg pourrait représenter l'antigène initial de l'autoimmunité thyroïdienne, la valeur diagnostique des A-Tg est moindre que celle des A-TPO. La prévalence des A-Tg dans la thyroïdite lymphocytaire est de 25-50 %, à comparer à celle des A-TPO, 90 %. Chez les sujets jeunes, les A-Tg peuvent être présents en l'absence des A-TPO. Les A-Tg, essentiellement de type IgG1 et 4, n'activent pas le complément et ne sont pas pathogènes mais leur rôle éventuel dans la cytotoxicité médiée par les anticorps (ADCC) ne peut pas être exclue. En dehors du cadre des MTAI, des A-Tg de type IgM et IgG de faible affinité sont présents chez les sujets normaux ; ils correspondent aux anticorps naturels dont les rôles physiologiques sont encore à préciser [25]. Ainsi, la nature des A-Tg souvent détectés chez les patients atteints de cancer thyroïdien papillaire reste à préciser. Chez ces patients, la présence d'A-Tg interfère avec le dosage de la Tg circulante. Les A-Tg disparaissent en cas de rémission complète. Ainsi, la persistance ou la réapparition d'A-Tg peut être considérée comme un marqueur de l'évolution de la maladie.

A-TPO

Anciennement anticorps anti-microsomiaux, les A-TPO sont le marqueur biologique le plus sensible des MTAI. En cas d'hypothyroïdie infraclinique (TSH supra-normale mais hormonémies thyroïdiennes normales), leur présence est un marqueur de risque accru de défaillance fonctionnelle ultérieure. En début de grossesse, ou avant, leur présence annonce un risque élevé de thyroïdite du post-partum. Les A-TPO peuvent contribuer à la nécrose des cellules thyroïdiennes soit par la cytotoxicité médiée par le complément, soit par ADCC [26, 27]. Toutefois, ils ne sont pas directement pathogènes comme l'indique l'absence de retentissement thyroïdien fœtal malgré la présence de taux élevés pendant la grossesse.

TRAb

Leur présence caractérise la maladie de Basedow. Ces anticorps sont pathogènes. Ils sont responsables de l'hyperthyroïdie de la maladie de Basedow au cours de laquelle leur dosage est positif dans 90 % des cas. L'absence de TRAb s'observe dans les formes débutantes, soit que leur faible production ne déborde pas encore la glande thyroïde soit que la sensibilité des dosages soit insuffisante pour de très faibles concentrations circulantes. Quantitativement, la production et les concentrations pondérales des TRAb sont très inférieures à celles des A-TPO, par exemple. Les méthodes de dosage des TRAb ont été décrites en détail [28]. La méthode de compétition radioimmunométrique est la plus répandue avec, comme réactifs, différents types de récepteur de la TSH et d'anticorps monoclonaux antirécepteur de la TSH. Les TRAb sont détectés par leur liaison au récepteur de la TSH, sans

indication sur leur action biologique de stimulation ou de blocage de la fonction du récepteur. Le dosage de l'activité biologique stimulante des TRAb nécessite un système de cellules exprimant le récepteur de la TSH couplé au système de la voie de l'AMPc avec mesure soit de la quantité d'AMPc accumulée soit de l'activation d'un gène « reporter » sensible à la voie de l'AMPc. Le dosage de l'activité bloquante utilise les mêmes méthodes, la variable mesurée étant le degré de l'inhibition de l'effet d'une concentration fixe de TSH ou de TRAb stimulant. Dans la pratique, les méthodes par compétition sont les plus opérationnelles. Les méthodes mesurant l'effet biologique sont actuellement réservées aux situations dans lesquelles, en présence de TRAb démontrée par dosage par compétition, il peut être nécessaire d'expliquer des fluctuations de la fonction thyroïdienne entre hypo- et hyperthyroïdie ou inversement, ou de prédire l'action des TRAb sur la thyroïde fœtale.

Les indications du dosage des TRAb sont :

- a) le diagnostic de maladie de Basedow en cas de nécessité de distinguer le goitre multinodulaire toxique du goitre « basedowifié » ;
- a) le diagnostic étiologique d'une orbitopathie de type basedowien en l'absence d'hyperthyroïdie ;
- b) le diagnostic différentiel entre hyperthyroïdie gestationnelle transitoire et maladie de Basedow ;
- c) l'évaluation du risque de rechute à l'arrêt d'une cure d'antithyroïdien ;
- d) l'évaluation du risque d'hyperthyroïdie fœtale en cas de maladie de Basedow antécédente ou contemporaine de la grossesse.

FACTEURS DE SUSCEPTIBILITÉ AUX MTAI

Comme indiqué dans la figure 1, la susceptibilité aux MTAI résulte de facteurs génétiques et de facteurs d'environnement, et de l'interaction des deux.

La susceptibilité génétique

Elle est suggérée par plusieurs observations :

- a) l'agrégation familiale avec présence de MTAI chez 20-30 % des frères et sœurs de patients, un risque de 16.9 dans la fratrie et la présence d'anticorps antithyroïde chez 50 % de frères et sœurs de patient ;
- b) la courbe d'apparition de MTAI en fonction de l'âge qui montre une nette décroissance après cinquante ans suggérant un effet significatif de susceptibilité individuelle ;
- c) la comparaison des taux de concordance entre jumeaux mono et dizygotes, 0,29-0,55 contre 0,00-0,07 [54]. Les études de jumeaux ont permis de calculer que le poids de la génétique est de 79 % dans l'émergence de la maladie de Basedow et de 73 % pour la présence d'anticorps antithyroïde [30].

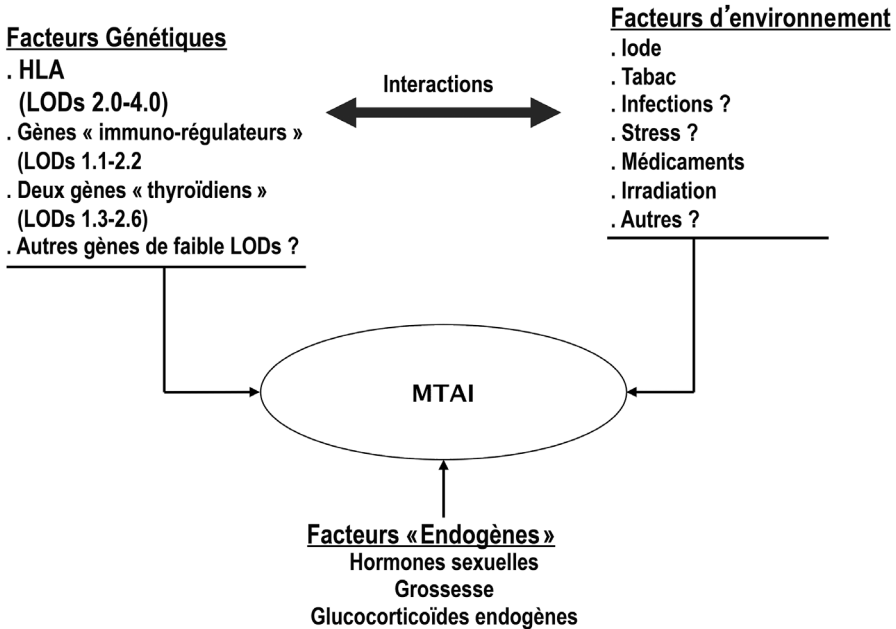


FIGURE 1. — Représentation des principaux facteurs de susceptibilité aux MTAI (modifié d'après [29])

Les gènes associés à la susceptibilité aux MTAI et à la présence des anticorps antithyroïde sont énumérés tableau 3. La plupart sont impliqués dans la régulation du système immunitaire. La maladie de Basedow, plus que la thyroïdite de Hashimoto, est liée aux gènes HLA-DR3. CTLA-4, dont plusieurs variants sont associés aux MTAI est un puissant régulateur de l'activation des cellules T. La « protéin tyrosine phosphatase », type 22 (non récepteur) est aussi un inhibiteur puissant de l'activation des cellules T. La molécule CD40, de la famille du récepteur de TNF est exprimée à la surface des cellules B dont elle contribue à réguler les fonctions et des autres cellules présentatrices d'antigène. La protéine 3 de type Fc récepteur (FCRL3) est également immuno-régulatrice. L'IL-2 récepteur alpha est le composant spécifique du système du récepteur d'IL-2 de haute affinité, impliqué dans le contrôle de l'autoimmunité.

Les variants du gène de la Tg peuvent affecter l'interaction de la Tg avec les molécules HLA-DR [32]. Quant au gène du R-TSH, les variants associés à la maladie de Basedow sont introniques ce qui suggère une modulation de la présentation de la protéine. Un récent travail émanant de Chine portant sur l'ensemble du génome de 1,536 basedowiens et 1,516 sujets témoins a confirmé l'implication des quatre loci (MHC, R-TSH, CTLA4 et FCRL3) et identifié deux nouveaux loci sur les

TABLEAU 3. — Gènes associés aux MTAI (Adapté de [31]).

Les probabilités de lien (odds ratio) sont faibles, de 2.0-4.0 pour HLA de classe II à 1.1-2.6 pour les autres. L'effet de plusieurs gènes doit être confirmé.

Chromosome	Gène	Dénomination du gène
Gènes immuno-régulateurs		
6p	<i>HLA class II</i>	Complexe majeur d'histocompatibilité
2q	<i>CTLA-4</i>	« Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 »
2p	<i>PTPN22</i>	« Proteine tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 »
20q	<i>CD40</i>	Molécule CD40 (« TNF receptor superfamily member 5 »)
10p	<i>IL-2RA / CD25</i>	Récepteur alpha de l'interleukine 2
1q	<i>FCRL3</i>	« Fc receptor-like 3 »
Gènes spécifiques de la thyroïde		
8q	<i>Tg</i>	Thyroglobuline
14q	<i>TSHR</i>	Récepteur de la TSH

chromosomes 6q et 4p. Cette étude a aussi identifié une forte association de variants de R-TSH et de MHC de classe II avec la persistance de la maladie de Basedow après cure d'antithyroïdien de plus d'un an [33].

La recherche d'autres gènes de susceptibilité est toujours en cours. À l'heure actuelle, la contribution des gènes identifiés ne représente pas plus de 20 % de la susceptibilité génétique totale. En fait, il apparaît que la susceptibilité génétique soit le fait de multiples gènes, chacun de faible contribution individuelle (faible LOD score) et qu'aucun gène de contribution majeure ne soit impliqué. Les combinaisons de ces multiples variants et les effets de leurs interactions avec les facteurs d'environnement ne sont pas encore connus [31].

Les facteurs d'environnement

Ils sont théoriquement responsables de 20 % environ du risque de MTAI [34].

Les radiations

L'irradiation externe cervico-médiastinale, pour maladie de Hodgkin par exemple, induit l'apparition ultérieure d'anticorps antithyroïde et de MTAI, thyroïdite avec hypothyroïdie aussi bien que maladie de Basedow. De même, l'iode radioactif en traitement d'un goitre toxique peut favoriser l'apparition, plusieurs années plus tard, de maladie de Basedow et même d'orbitopathie basedowienne [35]. Dans un contexte différent, les enfants ayant subi une irradiation lors de l'accident de Tchernobyl ont eu une prévalence d'anticorps antithyroïde significative, sans évolution vers l'hypothyroïdie toutefois [36].

L'Iode

D'une façon générale, les MTAI tendent à être plus fréquentes dans les régions d'apport suffisant en iode. De même, la supplémentation en iode, même prudente, de populations précédemment déficientes s'accompagne de l'augmentation transitoire de l'incidence de formes infracliniques d'hypo et d'hyperthyroïdie [37]. Toutefois, il est clair que les bénéfices de l'optimisation du statut en iode sont largement supérieurs, dans la durée, aux inconvénients temporaires et limités qui accompagnent la mise en route de la correction.

Le Tabac

La consommation de cigarettes a été associée à la maladie de Basedow et, plus fortement, à l'orbitopathie Basedowienne [38, 39]. Cependant, au contraire, le tabac diminue le risque de passage en hypothyroïdie avérée chez les sujets en hypothyroïdie infraclinique, ainsi que la prévalence de anticorps antithyroïde [40, 41]. Ces effets apparemment contradictoires, observés lors de l'arrêt du tabac, sont inexpliqués, mais suggèrent un effet immuno-dépresseur du tabac.

Les infections

Il n'y a pas de lien évident entre quelque infection que ce soit et les MTAI humaines. L'implication de rétrovirus a été envisagée mais jamais prouvée. Au contraire, la thyroïdite subaiguë « virale », en lien, direct ou indirect, avec plusieurs types de virus, ne conduit qu'exceptionnellement à une MTAI. Des études épidémiologiques et sérologiques ont suggéré la possibilité d'un lien entre maladie de Basedow et infection à *Yersina enterocolitica*, avec même possibilité de mimétisme moléculaire entre un antigène de l'agent infectieux et le R-TSH [42]. Toutefois, ceci est en contradiction avec la « théorie hygiéniste » fondée sur l'observation d'une corrélation positive entre le niveau général d'hygiène d'une population et la prévalence des anticorps antithyroïde suggérant un effet protecteur des infections vis-à-vis de l'autoimmunité [43].

Le stress

En dépit du rôle spectaculaire d'une intense frayeur dans l'un des tout premiers cas décrits de maladie de Basedow, et d'une abondante littérature, le rôle du stress dans l'émergence ou le déclenchement de la maladie reste controversé d'où une grande incertitude dans les expertises d'éventuelles demandes d'indemnisation [44].

Médicaments

Le traitement par le **lithium** s'accompagne d'une prévalence accrue d'anticorps antithyroïde, d'hypothyroïdie et, à un moindre degré, de maladie de Basedow. Toutefois, les MTAI induites par le lithium doivent être distinguées des hypothyroïdies au lithium, plus fréquentes, en rapport avec l'effet inhibiteur du médicament sur la sécrétion thyroïdienne [45].

L'un des effets indésirables les plus fréquents, jusqu'à 40 % des cas, de l'**interféron-alpha** utilisé en particulier en traitement de l'hépatite C est la thyroïdite auto-immune, plus rarement de type toxique non immunologique. Des cas de maladie de Basedow peuvent aussi s'observer. Le rôle propre du virus de l'hépatite C virus a été suggéré [46].

Deux autres situations thérapeutiques peuvent induire une MTAI, dans ces cas, une maladie de Basedow. Il s'agit d'une part du traitement de la sclérose en plaques par le campath, anticorps monoclonal anti-cellule T, d'autre part du traitement du SIDA par trithérapie. Dans les deux cas, la maladie de Basedow apparaît lors de la reconstitution lymphocytaire, ce qui suggère, lors de cette étape, un déséquilibre en faveur d'une réponse immunitaire de type Th2 associée à un défaut de la régulation immunitaire [47].

Les facteurs endogènes

On ne peut que les mentionner dans la mesure où leur mécanisme d'intervention est inconnu. Le premier point à mentionner est la forte **prédominance féminine** des MTAI. Les **oestrogènes** en sont en partie responsables. Un autre facteur pourrait être l'existence d'un **bias dans l'inactivation du chromosome X**. La grossesse, et les modifications biphasiques de l'économie du système immunologique qu'elle entraîne, joue aussi un rôle d'autant plus marqué que la grossesse représente un stress pour la thyroïde. En outre, la grossesse peut être source de **microchimérisme maternel**, élément à prendre également en compte [54]. Enfin, les **glucocorticoïdes endogènes** peuvent moduler l'activité du système immunologique comme le suggère l'apparition de MTAI ou l'augmentation des taux d'anticorps antithyroïde après guérison de la maladie de Cushing [48].

CONCLUSION

Très vaste champ de la pathologie et de la physiopathologie, remarquables modèles d'autoimmunité humaine, de forte prévalence, les MTAI, souvent de diagnostic facile, peuvent se présenter de façon trompeuse. Les traitements des formes responsables d'hyper ou d'hypothyroïdie sont bien calibrés. Toutefois, une grande incertitude persiste pour les indications thérapeutiques dans les formes dites « infracliniques » des dysfonctions thyroïdiennes, de loin les plus fréquentes. Ces dernières correspondent à des « syndromes biologiques » caractérisés par des anomalies isolées du taux de la TSH mais de morbidité incertaine. Un autre développement important concerne le retentissement obstétrical et, éventuellement fœtal, des MTAI ; de nombreuses études sont en cours.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] RAPOPORT B., MCLACHLAN S. — Half a Century After the Discovery of Thyroid Autoimmunity: The Impact of Molecular Biology. *Thyroid*, 2007, 10, 909-10.
- [2] TUNBRIDGE W.M., EVERED D.C., HALL R., APPLETON D., BREWIS M., CLARK F., *et al.* — The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1977, 7, 481-9.
- [3] HOLLOWELL J.G., STAEHLING N.W., FLANDERS W.D., HANNON W.H., GUNTER E.W., SPENCER C.A., *et al.* — Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87, 489-99.
- [4] TOMER Y., DAVIES T.F. — Searching for the autoimmune thyroid disease susceptibility genes: from gene mapping to gene function. *Endocr. Rev.*, 2003, 24, 694-717.
- [5] ABRAHAM-NORDLING M., TORRING O., LANTZ M., HALLENGREN B., OHRLING H., LUNDELL G., *et al.* — Incidence of hyperthyroidism in Stockholm, Sweden, 2003-2005. *Eur. J. Endocrinol.*, 2008, 158, 823-27.
- [6] VANDERPUMP M.P.J. — The epidemiology of thyroid diseases. In: Braverman L.E., Utiger R.D., editors. *Werner and Ingbar's The Thyroid*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2005, p. 398-406.
- [7] FURSZYFER J., KURLAND L.T., MCCONAHEY W.M., WOOLNER L.B., ELVEBACK L.R. — Epidemiologic aspects of Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease in Rochester, Minnesota (1935-1967), with special reference to temporal trends. *Metabolism*, 1972, 21, 197-204.
- [8] BERGLUND J., ERICSSON U.B., HALLENGREN B. — Increased incidence of thyrotoxicosis in Malmö during the years 1988-1990 as compared to the years 1970-1974. *J. Intern. Med.*, 1996, 239, 57-62.
- [9] VANDERPUMP M.P., TUNBRIDGE W.M., FRENCH J.M., APPLETON D., BATES D., CLARK F., *et al.* — The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1995, 43, 55-68.
- [10] HUBER G., STAUB J. J., MEIER C., MITRACHE C., GUGLIEMETTI M., HUBER P., *et al.* — Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 87, 3221-6.
- [11] WEETMAN A.P. — Autoimmune thyroid disease. In: Wass J.A.H., Stewart PM editors. *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*, 2nd ed. Oxford University Press, 2011, p. 416-31.
- [12] ORGIAZZI J., MADEC A.M., BORNET H., FANTINO F. — Epidemiology of thyroid anti-microsomal antibodies detected with a sensitive radiometric assay in the normal population. In: *Investigation of Thyroid Function: Fundamental and Clinical Aspects. Proceedings of the International Symposium on Thyroid Function Tests*, May 9-10, 1985, Ile De Bendor, France. Merck Laboratories, 1987, p. 125-29.
- [13] CARLÉ A., BÜLOW-PEDERSEN I., KNUDSEN N., PERRILD H., OVESE L., JØRGENSEN T., *et al.* — Thyroid Volume in Hypothyroidism due to Autoimmune Disease Follows a Unimodal Distribution: Evidence against Primary Thyroid Atrophy and Autoimmune Thyroiditis Being Distinct Diseases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, 94, 833-39.
- [14] STAGNARO-GREEN A. — Approach to the Patient with Postpartum Thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012, 97, 334-342.

- [15] ARMENGOL M.P., JUAN M., LUCAS-MARTIN A., FERNANDEZ-FIGUERA M.T., JARAQUEMADA D., GALLARD T., *et al.* — Thyroid Autoimmune Disease : Demonstration of Thyroid Antigen-Specific B Cells and Recombination-Activating Gene Expression in Chemokine-Containing Active Intrathyroidal Germinal Centers. *Amer. J. Pathol.*, 2001, 159, 861-73.
- [16] MCLACHLAN S.M., RAPOPORT B. — Genetic and epitopic analysis of thyroid peroxidase (TPO) autoantibodies: markers of the human thyroid autoimmune response. *Clin. Exp. Immunol.*, 1995, 101, 200-6.
- [17] BRESSON D., CERUTTI M., DEVAUCHELLE G., PUGNIERE M., ROQUET F., BES C., *et al.* — Localization of the discontinuous immunodominant region recognized by human anti-thyroid peroxidase autoantibodies in autoimmune thyroid diseases. *J. Biol. Chem.*, 2003, 278, 9560-9.
- [18] TONACHERA M., VAN SANDE J., PARMA J., DUPREZ L., CETANI F., COSTAGLIOLA S., *et al.* — TSH receptor and disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1996, 44, 621-33.
- [19] KAJITA Y., RICKARDS C.R., BUCCKLAND P.R., HOWELLS R.D., REES SMITH B. — Analysis of thyrotropin receptors by photoaffinity labelling. Orientation of receptor subunits in the cell membrane. *Biochem. J.*, 1985, 227, 413-20.
- [20] LOOSFELT H., PICHON C., JOLIVET A., MISRAHI M., CAILLOU B., JAMOUS M., *et al.* — Two-subunit structure of the human thyrotropin receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, 89, 3765-9.
- [21] SANDERS P., YOUNG S., SANDERS J., KABELIS K., BAKER S., SULLIVAN A., *et al.* — Crystal structure of the TSH receptor (TSHR) bound to a blocking-type TSHR autoantibody. *J. Mol. Endocrinol.*, 2011, 46, 81-99.
- [22] AJAN R.A., WEETMAN A.P. — Cytokines in thyroid autoimmunity. *Autoimmunity*, 2003, 36, 351-9.
- [23] SALVI M., VANNUCCHI G., CAMPI I., CURRÒ N., DAZZI D., SIMONETTA S., *et al.* — Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *Eur. J. Endocrinol.*, 2007, 156, 33-40.
- [24] VANNUCCHI G., CAMPI I., BONOMI M., *et al.* — Rituximab treatment in patients with active Graves' orbitopathy: effects on proinflammatory and humoral immune reactions. *Clin. Exp. Immunol.*, 2010, 161, 436-43.
- [25] COUTINHO A., KAZATCHKINE M., AVRAMEAS S. — Natural autoantibodies. *Cur. Opinion Immunol.*, 1995, 7, 812-18.
- [26] RODIEN P., MADEC A.M., RUF J., RAJAS F., BORNET H., CARAYON P., *et al.* — Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease: relationship to antithyroid peroxidase antibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81, 2595-600.
- [27] REBUFFAT S.A., NGUYEN B., ROBERT B., CASTEX F., PERALDI-ROUX S. — Antithyroid peroxidase antibody-dependent cytotoxicity in autoimmune thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 93, 929-34.
- [28] REES SMITH B., MCLACHLAN S.M., FURMANIAK J. — Autoantibodies to the thyrotropin receptor. *Endocr. Rev.*, 1988, 9, 106-21.
- [29] HANSEN P.S., BRIX T.H., IACHINE I., KYVIK K.O., HEGEDÜS L. — The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity: a study of healthy Danish twins. *Eur. J. Endocrinol.*, 2006, 154, 29-38.
- [30] BRIX T.H., HEGEDUS L. — Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. *Clin. Endocrinol.*, 2012, 76, 457-64.
- [31] DAVIES T.F., LATIF R., YIN X. — New Genetic Insights from Autoimmune Thyroid Disease. *J. Thy. Res.*, 2012, article ID 623852, 6 pages, doi:10.1155/2012/623852.

- [32] HUBER A., MENCONI F., CORATHERS S., JACOBSON E.M., TOMER Y. — Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanism. *Endocr. Rev.*, 2008, 29, 697-725.
- [33] CHU X., PAN C.M., ZHAO S.X., LIANG J., GAO G.Q., ZHANG X.M., *et al.* — For the China Consortium for the Genetics of Autoimmune Thyroid Disease. A genome-wide association study identifies two new risk loci for Graves' disease. *Nature Genet.*, 2011, 43, 897-901.
- [34] BRENT G.A. — Environmental Exposures and Autoimmune Thyroid Disease. *Thyroid*, 2010, 20, 755-61.
- [35] DUNKELMANN S., WOLF R., KOCH A., KITZNER C., GROTH P., SCHUEMICHEN C. — Incidence of radiation-induced Graves' disease in patients treated with radioiodine for thyroid autonomy before and after introduction of a high-sensitivity TSH receptor antibody assay. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2004, 31, 1428-34.
- [36] AGATE L., MARIOTTI S., ELISEI R., MOSSA P., PACINI F., MOLINARO E., *et al.* — Thyroid autoantibodies and thyroid function in subjects exposed to Chernobyl fallout during childhood: evidence for a transient radiation-induced elevation of serum thyroid antibodies without an increase in thyroid autoimmune disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 93, 2729-36.
- [37] LAURBERG P., JØRGENSEN T., PERRILD H., OVESEN L., KNUDSEN N., BÜLOW PEDERSEN I., *et al.* — The danish investigation on iodine intake and thyroid disease, DanThyr: status and perspectives. *Eur. J. Endocrinol.*, 2006, 155, 219-28.
- [38] PRUMPEL M.F., WIERSINGA W.M. — Smoking and Risk of Graves' Disease. *JAMA*, 1993, 269, 479-82.
- [39] BARTALENA L., MAROCCI C., TANDA M.L., MANETTI L., DELL'UNTO E., BARTOLOMEI M., *et al.* — Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. *Ann. Intern. Med.*, 1998, 129, 632-5.
- [40] CARLÉ A., BÜLOW PEDERSEN I., KNUDSEN N., PERRILD H., OVESEN L., RASMUSSEN L.B., *et al.* — Smoking cessation is followed by a sharp but transient rise in the incidence of overt autoimmune hypothyroidism — A population-based case-control study. *Clin. Endocrinol.*, 2012, [Accepted Article], doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04455.x.
- [41] EFFRAIMIDIS G., TIJSSEN J.G.P., WIERSINGA W.M. — Discontinuation of Smoking Increases the Risk for Developing Thyroid Peroxidase Antibodies and/or Thyroglobulin Antibodies: A Prospective Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, 94, 1324-28.
- [42] COVER T.L., ABER R.C. — *Yersinia enterocolitica*. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, 16-24.
- [43] KONDRASHOVA A., VISKARI H., HAAPALA A.M., SEISKARI T., KULMALA P., ILONEN J., *et al.* — Serological evidence of thyroid autoimmunity among schoolchildren in two different socioeconomic environments. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 93, 729-34.
- [44] MIZOKAMI T., WU LI A., EL-KAISSI S., WALL J.R. — Stress and thyroid autoimmunity. *Thyroid*, 2004, 14, 1047-55.
- [45] LAZARUS J.H. — Lithium and thyroid. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, 23, 723-33.
- [46] TOMER Y., MENCONI F. — Interferon induced thyroiditis, *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, 23, 703-12.
- [47] WEETMAN A.P. — Immune reconstitution syndrome and the thyroid. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, 23, 693-702.
- [48] NIEPMNISZCZE H., PITOIA F., KATZ S.B., CHERVIN R., BRUNO O.D. — Primary thyroid disorders in endogenous Cushing's syndrome. *Eur. J. Endocrinol.*, 2002, 147, 305-11.

DISCUSSION

M. Bernard CHARPENTIER

Dans la mesure où vous avez un système avec des anticorps agonistes et antagonistes, et donc les séquences peptidiques reconnues, ne pensez-vous pas que c'est un mobile idéal pour tester l'interférence par les petits peptides synthétiques ?

Le système dorénavant en développement des « petites molécules » ou « petits peptides » synthétisés pour interférer — positivement, négativement ou de façon neutre — avec le récepteur de la TSH (voir : Gershengorn MC, Neumann S.J., Update in TSH receptor agonists and antagonists. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012, 97, 4287-92) vient effectivement compléter, à côté des anticorps anti-récepteur de la TSH monoclonaux, l'arsenal des outils de dissection des interactions moléculaires entre le récepteur, natif ou muté, et ses ligands. Pour l'instant, il ne semble pas que les expériences d'interactions entre ces divers ligands aient apporté encore de nouvelles connaissances, mais le domaine est très ouvert et prometteur, dans la perspective évidente de développements thérapeutiques potentiels.

M. Claude JAFFIOL

Quel est le rôle immunomodulateur de la TSH ? Où en est-on de la compréhension des facteurs pathogéniques de l'orbitopathie basedowienne ?

Aucune étude, pour l'instant, n'a directement répondu à cette hypothèse. La TSH endogène peut être elle-même un auto-antigène, comme indiqué par l'existence possible d'auto-anticorps anti-TSH, mais ces cas sont absolument exceptionnels. Dans la maladie de Basedow ou la thyroïdite lymphocytaire, il ne semble pas exister de situations qui pourraient suggérer un effet immuno-modulateur de la TSH endogène. En revanche, comme vous le suggérez, la survenue d'une hypothyroïdie, en général iatrogène, avec élévation du taux circulant de la TSH, chez un patient basedowien, favorise l'émergence ou l'aggravation de l'orbitopathie. L'interprétation de ce phénomène est encore incertaine : rôle direct de la TSH, qui agirait comme les anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH exprimé par les adipocytes intra-orbitaires ? Il est difficile de répondre dans la mesure où le mécanisme du rôle de ces anticorps dans l'orbitopathie reste imprécis bien qu'il existe une corrélation entre leur titre et l'activité inflammatoire ou la sévérité de l'orbitopathie. Mais l'étiopathogénie de l'orbitopathie basedowienne et le rôle de l'expression intra-orbitaire du récepteur de la TSH restent, pour l'instant, relativement obscurs.

L'Académie de médecine doit-elle se préoccuper de la carence iodée de la grossesse ?

Oui, l'Académie de médecine doit, solennellement et de façon urgente, se préoccuper de la carence iodée de la grossesse. En témoignent deux études toute récentes, conduites dans des pays de niveau de santé élevé, le Royaume-Uni et l'Australie, qui montrent la réalité d'un déficit cognitif chez les enfants, étudiés à l'âge de 8-9 ans, nés de mère dont l'iodurie était inférieure à 150 µg/L pendant la grossesse (Bath SC et al., Effect of

inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Lancet* 2013 ; 382: 331-37 ; Hynes KL *et al.*, Mild iodine deficiency during pregnancy is associated with reduced educational outcomes in the offspring: 9-Year Follow-up of the Gestational Iodine Cohort. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013, 98, 1954-1962). L'apport souhaitable d'iode pendant la grossesse est de 250 µg par jour et les rares études françaises récentes montrent que cet apport n'est pas assuré dans la majorité des cas. Une étude épidémiologique d'envergure, devant conduire à une recommandation officielle d'apport d'iode supplémentaire pendant la grossesse est une nécessité urgente.

M. Emmanuel-Alain CABANIS

Comme chacun, j'ai écouté attentivement l'exposé de votre expérience et vous en remercie. Dès 1973, l'accès aux premières coupes de scanners RX (en Belgique et Italie) nous a permis de démontrer l'existence du Plan Neuro-Oculaire (PNO), plan horizontal de la tête contenant les 2 cristallins, les 2 têtes des nerfs optiques et les 2 canaux optiques, en position primaire du regard dans le tunnel de la machine. L'IRM confirmera, 10 ans plus tard, la dimension verticale. En premier lieu, la biométrie oculo-orbitaire normale (distances, indices, angles) est remarquablement stable et symétrique (D-G) chez l'adulte emmétrope. En second lieu, une exophtalmométrie objective (extérieure vs appui de cutané de l'exophtalmomètre de Hertel) en résulte, avec 3 grades d'exophtalmie, de I à III (exorbitisme), uni- ou bilatérale, relative ou absolue. En troisième lieu, l'augmentation volumétrique des compartiments graisseux intra-orbitaires, extra- ou intra-côniques est le primum movens, avant toute infiltration des muscles du cône. Souvenir du Pr Gilbert Dreyfus, membre de cette maison, qui l'avait évoqué, ayant donné nous-même le nom de « Syndrome de De Saint-Yves » (1722, oculiste de Saint-Côme décrivant l'issusue de graisse isolée à l'incision palpébrale, 120 ans avant Robert Graves et Karl von Basedow) à ce constat de scanner RX et IRM, souvent biologiquement négatif en dosages T3 et T4, dans le sang et les larmes, ces travaux ont l'honneur d'être couronnés par l'Académie nationale de médecine en 1982.

Qu'a-t-on appris, aujourd'hui, sur ces étranges lipocytes dans les orbitopathies dysthyroïdiennes ?

L'équipement cellulaire du tissu — ou plutôt de l'organe — rétro-bulbaire, avec ses fonctions spécifiques de « coussinet » au sens mécanique du terme, de « mileu intérieur » et de nutrition, est particulier du fait de l'activité spécifique des fibroblastes orbitaires en terme de production de cytokines et de réactivité aux cytokines, ainsi que de la plasticité du contingent adipocytaire que montrent toutes les études *in vitro*. S'ajoute à cela l'expression par les adipocytes intra-orbitaires du récepteur de la TSH, le lien actuellement retenu entre le site primaire de l'autoimmunité basedowienne et son site secondaire, véritable « métastase immuno-inflammatoire » qu'est l'orbitopathie. Mais le récepteur de l'IGF-1 pourrait aussi être impliqué, de même que des « fibrocytes », fibroblastes provenant de la moëlle osseuse, exprimant le récepteur de la TSH, anormalement abondants au cours de la maladie de Basedow et qui pourraient contribuer à l'inflammation intra-orbitaire. Plus globalement, il se pourrait que la maladie de Basedow ait une composante de type maladie systémique.

M. Claude DREUX

Peut-il exister des phénomènes d'auto-immunité dans les polyendocrinopathies sécrétant des neuropeptides (cancer médullaire de la thyroïde, neurodermatose) ?

Non, pas à ma connaissance.

M. André VACHERON

L'auto-immunité intervient-elle dans la genèse de certains cancers de la thyroïde ? Et comment ?

Dans la genèse, non. En revanche, en cas de cancer différencié de la thyroïde, l'auto-immunité semble bien jouer son rôle, peut-être « physiologique », de gardien de l'intégrité tissulaire. D'une part, les foyers de thyroïdite lymphocytaire sont fréquents au voisinage des nodules cancéreux, d'autre part, l'apparition, ou la réapparition, d'auto-anticorps anti-thyroglobuline circulants au cours de l'évolution d'un cancer de la thyroïde traité par thyroïdectomie totale est considérée comme un signe de récurrence.

M. Edwin MILGROM

Ne pensez-vous pas que l'absence de parallélisme entre l'intensité de la thyrotoxicose et l'importance de l'orbitopathie signifie que ce ne sont pas les anticorps stimulants du récepteur de la TSH qui sont en cause dans l'orbitopathie ?

Effectivement, le degré de l'orbitopathie n'est pas parallèle à celui de la thyrotoxicose. Le lien entre la maladie thyroïdienne autoimmunitaire et orbitopathie apparaît plutôt être représenté — que ce soit au cours de la maladie de Basedow, en pleine hyperthyroïdie, sous traitement moins fréquemment, éventuellement à la faveur d'une phase d'hypothyroïdie, ou après traitement, ou chez un patient atteint de thyroïdite de Hashimoto — par les anticorps anti-récepteur de la TSH, dont le titre est assez bien corrélé à l'orbitopathie (voir ci-dessus). Mais, actuellement, il n'y a pas d'argument fort pour affirmer que les anticorps anti-récepteur de la TSH sont par eux-mêmes la cause de l'orbitopathie, même si l'hypothèse mérite d'être regardée en face.

M. Jean-Luc de GENNES

J'ai reçu une observation familiale privilégiée, peut-être unique, d'un père avec une thyroïdite autoimmune très active avec anticorps très élevés et, trois ans après, de son fils atteint d'un Basedow très grave et avec exophtalmie. J'ai traité avec succès près de vingt exophtalmies des plus graves avec guérison sous corticothérapie intensive (soit par ACTH, soit par corticothérapie). Je revois encore deux ou trois de ces anciens malades chez qui personne ne peut s'apercevoir qu'ils ont eu de telles exophtalmies (idem pour les myxœdème pré-tibial). Enfin on peut s'intéresser pour les rapports mère-enfant de la thyroïdite de Basedow, au phénomène des chimères, cellules de l'enfant circulant chez la mère pendant des années, et qui peuvent intervenir sur leur système immunitaire.

Votre commentaire souligne l'extraordinaire variété de présentations familiales, autant qu'individuelles, des diverses formes de l'autoimmunité thyroïdienne dans toutes ses composantes. Cela souligne, je crois, le flou de nos concepts physio-pathologiques et étio-pathogéniques. L'agrégation familiale de cette pathologie n'est, pour l'instant, portée par aucune base génétique forte et doit se comprendre, probablement, à travers la complexité de regroupements de polymorphismes génétiques de susceptibilité soit à la maladie elle-même soit à l'influence sur la thyroïde ou sur l'autoimmunité de facteurs délétères d'environnement ou de facteurs « endogènes » hormonaux ou autres. Et votre question souligne une inconnue persistante, la ou les raisons de la forte prédominance féminine des maladies thyroïdiennes autoimmunitaires. Le rôle du chimérisme maternel reste à l'étude.

