

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE
L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA
TERRE ET DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT D'SNV



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : BIOLOGIE

Spécialité/Option : Biologie moléculaire et cellulaire : Immunologie approfondie

Thème

Thyroïdite auto –immune « Basedow & Hashimoto »

Présenté par :

HESSAINIA AMINA

DJEBAIRIA ASYA

DJOUDI MERYEM

Devant le jury composé de :

Président (e) : Mme MESSIAD.S (M.A.A)

Université de Guelma

Examineur : Mme BENDJEDDOU (P.R)

Université de Guelma

Encadreur : Mme SANSRLS (M.C.B)

Université de Guelma

Juin 2015

Dédicaces

Je vous remercie mon **Dieu : un pour** santé et longue vie et la générosité

Mes parents,

Je vous remercie pour votre soutien. Merci de m'avoir supportée dans les moments Particulièrement stressants, surtout ces derniers mois.

remercie Pour m'avoir donné tous les moyens pour en arriver là, je vous doit tout.

A mes frères et sœurs :

-Mon petit frère : Moayed

Pour être le meilleur frère que je n'aie jamais eu, tu sais être chi*** quand il faut...ne changes surtout pas. Un pour l'humour et de la gentillesse

-BASSEM, FATMA, NADA,

Merci de votre soutien et de votre bonne humeur...et bonheur

Walid

Je vous remercie pour votre énergie et votre confiance et vous m'avez encouragée et pour m'avoir donné l'espoir et la générosité et bonheur

A ma belle famille,

Mes oncles et tantes, cousins et cousines,. Vous incarnez la gentillesse et la générosité des Ch'ti si bien que je me sens un peu comme à la maison chez vous. Un grand merci pour m'avoir tout de suite accueilli dans votre famille.

A tout mes amis : NACIRA, RABIAA, NORA, SA3IDA

Vous remercie **Amina et sa famille**

Meryam et sa famille

Asya

DEDICACES



Je dédie cette mémoire à ... 

À ma très chère mère Khadri Nassima

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

À mon Père Hssainia Hassane

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as

consentis pour mon éducation et ma formation.

A mon très cher fiancé Mouhamed

Quand je t'ai connu, j'ai trouvé l'homme de ma vie, mon âme soeur et la lumière de mon chemin.

Ma vie à tes cotés est remplie de belles surprises.

Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études.

Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour.

Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.

A mes très chers frères Amine, Bessame et Mondere

les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous.

Je vous dédie ce travail avec tous mes voeux de bonheur, de santé et de réussite.

A ma très chère sœur Arij

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

*A tous les membres de ma famille, petits et grands
Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon
Affection*

A mes chères ami(e)s

*Hadjer Bougra, Tebani Somaya, Khadri Hoyem,
Boussaha Khadidja.*

A mes chers collègues

Assya et sa famille et Meryem et sa famille.

Amina Hessainia

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail avant tout à la mémoire de mon père. et à ma chère mère.

A mon frère et sœur

Mon unique conseil pour vous est d'emprunter la trace de vos parents car il incarnent le modèle de la réussite, du courage et de la gentillesse.

A mon oncle et mes tantes

J'apprécie beaucoup en vous le lien familial garni du respect et de la concorde

Vous êtes sans doute des anges sur terre dansant la valse à deux temps : un pour l'humour et l'autre pour le bon sens.

Je le dédie A Amina et sa famille

A Asya et sa famille

A Hannane, Sara, Alaa, Ritage, Razane, Amira , Hajar , bilal , Hichem, Mendar , Mohamed , Kawtar , jalal , et tous les autres.

Meriem

Résumé :

Les pathologies thyroïdiennes sont fréquentes et très souvent d'origine auto-immune, la prévalence de ces maladies auto-immunes de la thyroïde est de l'ordre de 5% dans la population générale, avec une large prédominance féminine, le rôle de l'auto-immunité dans ces affections a été démontré dans les années 50, avec la mise en évidence d'anticorps anti-thyroïde : anti thyroglobuline, anti thyroperoxydase et anti récepteur de la TSH dans le sérum des malades. Depuis, les spécificités de ces anticorps ont été identifiées, leurs techniques de détection se sont perfectionnées, leurs rôles et leur intérêt clinique ont été précisés, avant d'aborder ces différents points, nous ferons un bref rappel sur l'anatomie et le rôle de la glande thyroïdienne.

Mots – clés

Auto-immunité, anticorps thyroïdiennes, anticorps anti-thyroïde, anti thyroglobuline, anti récepteur de la TSH, anti thyroperoxydase, thyroïdite.

Summary :

The Thyroid disorders are common and very often auto immune origin. The prevalence of the auto immune thyroid disease is in the order of 5% in the general population, with a large female dominated , the role of the autoimmunity in those affections has been demonstrated in the 50, along with the detection of anti-thyroid antibodies : anti thyroglobulin, anti thyroid peroxidase and anti TSH receptor in the serum of patients, since, the specificities of these antibodies have been identified, their detecting techniques have been perfected, their roles and their clinical interest have been clarified. Before addressing these points, we will make a brief reminder about the anatomy and thyroid gland role.

Key words:

Thyroid autoimmunity, thyroid autoantibodies , thyroid peroxidase , thyroglobulin, thyrotropin receptor antibodies , thyroiditis.

الملخص :

اضطرابات الغدة الدرقية شائعة وغالبا ما يكون أصلها عائدا إلى اضطرابات المناعة الذاتية. انتشار أمراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية هو في حدود 5% من عموم السكان، مع هيمنة واسعة من الجانب النسائي، هذا وقد برهن على دور المناعة الذاتية في هذه الأمراض في سنوات الخمسينات، مع الكشف عن الأجسام المضادة للغدة الدرقية: جسم مضاد للثيروغلوبولين، جسم مضاد للثيروبيروكسيداز و جسم مضاد لمستقبلات هرمون الغدة الدرقية المحفز في مصل المرضى. ومنذ ذلك الحين تم التعرف على خصوصيات هذه الأجسام المضادة، صقل تقنيات الكشف عنها و توضيح أدوارها وأهميتها السريرية. قبل الشروع في معالجة هذه النقاط، سنقوم بلمحة موجزة عن موقع و دور الغدة الدرقية

الكلمات المفتاحية:

المناعة الذاتية، الأجسام المضادة للغدة الدرقية، الأجسام المضادة ضد الغدة الدرقية، جسم مضاد للثيروغلوبولين، جسم مضاد لمستقبلات هرمون الغدة الدرقية المحفز، جسم مضاد للثيروبيروكسيداز، الغدة الدرقية.

Liste d'abréviation :

AC : Anticorps.

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

Ag : Antigène.

ADCC : cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps.

A lb : Albumine.

AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique.

ARN : Acide Ribonucléique.

ARNm : Acide Ribonucléique messenger.

ATP : Adénosine Triphosphate.

ATS : antithyroïdiens de synthèse.

CD40 : Cluster of Differentiation.

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité.

CMH I : Complexe Majeur d'Histocompatibilité de type I.

CMH II : Complexe Majeur d'Histocompatibilité de type II.

CO₂ : Dioxyde de carbone.

CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4.

DAG : Diacylglycérol.

DIT : diiodotyrosines.

DLA : Dog Leukocyte Antigen.

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay.

FT3 : Concentration en Triiodothyronine libre.

FT4 : Concentration en Thyroxine libre.

HT : Hormones Thyroïdiennes.

GAD: Glutamic Acid Decarboxylase.

GD: Graves' disease.

GH : Growth Hormone (hormone de croissance).

HCC : Hémagglutination passive au Chlorure de Chrome.

HDL: High-Density Lipoprotein.

HLA: Human Leukocyte Antigen (CMH humain).

I: Iodur.

IAA : Insulin Auto-Anti-bodies.

IFN : Interféron.

Ig : Immunoglobuline.

IL : Interleukine.

K : Chromosome.

LB : Lymphocyte B.

LDL: Low-Density Lipoproteins.

LMP : Large Multifunctional Proteosome.

LT: Lymphocyte T.

LTa2 : Lymphocyte T auxiliaire de type 2.

LTc : Lymphocyte T cytotoxique.

MIT : monoiodotyrosines.

NIS : Symport Na⁺/I.

PM : Poids Moléculaire.

PTPN22 : Protein Tyrosine Phosphatase-22.

RIA : RadioImmuno Assay.

R-TRH : Récepteur de la TRH.

T3: Triiodothyronine.

T4: Thyroxin.

TAP: Transport of Antigen Processing.

TBG: Thyroid Binding Globulin.

TBPA: Thyroid Binding Pre Albumin.

TG: Thyroglobuline.

TPO: thyroperoxydase.

TRH: Thyreotropin Releasing Hormone.

TSH: Thyroid Stimulating Hormone.

TT3 : Concentration en Triiodothyronine totale.

TT4 : Concentration en Thyroxine totale.

TTR : Transthyrétine.

Sommaire

Chapitre 1 :

I-Rappale anatomo-histologique de la thyroïde.	P02
II-Les hormones thyroïdiennes.	P06
-Régulation de la fonction thyroïdiennes.	P09
-Roles des hormones thyroïdiennes.	P11
- Le catabolisme et l'élimination des hormones thyroïdiennes.	P15

Chapitre 2 :

I-Généralités ,définitions.	P17
II- Afectins thyroïdiennes auto-immunes.	P18
1-Hyperthyroïdies.	P19
-Maladie de BASEDOW.	P21
2-Hpothyroïdies.	P25
-La throidite d'hashimoto.	P27
-Atrophie thyroïdienne idiopathique.	P30
-Hypotyroïdies iatrogène.	P31
III- Les auto-Ag thyroïdienne.	P31
IV- Les auto-Ac anti-thyroïdiennes.	P34
V- Facteurs de prédisposition.	P36

Chapitre 3 :

I-Diagnostic et traitement.	P38
-Imagerie.	P38
-La scintigraphie.	P38
-L'échographie.	P40
- Diagnostic biologique.	P42
II- Traitement.	P49
III- Intérêt clinique des dosages d'Ac anti thyroïdiennes.	P51

Liste des figures et tableaux.

-Fig 1 : Anatomie de la thyroïde.	P2
- Fig 2 :Structure schématique d'un follicule thyroïdien.	P4
- Fig 3 :Mécanisme de régulation des hormones thyroïdiennes.	P11
- Fig 4 :Pathogénie des maladies thyroïdiennes auto-immune.	P17
- Fig 5 :Exophtalmies basedowiniennes.	P23
- Tab 1 : Les principaux auto-Ag thyroïdiennes.	P32
- Tab 2 : Facteurs génétiques de susceptibilité au déclenchement des thyroïdites auto-immune.	P37
- Tab 3 : Diagnostic biologique.	P42
- Tab 4 : Spécialités contenant des hormones thy.	P49
- Tab 5 : Anti- thyroïdiennes de synthèse.	P50

Sommaire

Chapitre 1 :

I-Rappale anatomo-histologique de la thyroïde.	P02
II-Les hormones thyroïdiennes.	P06
-Régulation de la fonction thyroïdiennes.	P09
-Roles des hormones thyroïdiennes.	P11
- Le catabolisme et l'élimination des hormones thyroïdiennes.	P15

Chapitre 2 :

I-Généralités ,définitions.	P17
II- Afectins thyroïdiennes auto-immunes.	P18
1-Hyperthyroïdies.	P19
-Maladie de BASEDOW.	P21
2-Hpothyroïdies.	P25
-La throidite d'hashimoto.	P27
-Atrophie thyroïdienne idiopathique.	P30
-Hypotyroïdies iatrogène.	P31
III- Les auto-Ag thyroïdienne.	P31
IV- Les auto-Ac anti-thyroïdiennes.	P34
V- Facteurs de prédisposition.	P36

Chapitre 3 :

I-Diagnostic et traitement.	P38
-Imagerie.	P38
-La scintigraphie.	P38
-L'échographie.	P40
- Diagnostic biologique.	P42
II- Traitement.	P49
III- Intérêt clinique des dosages d'Ac anti thyroïdiennes.	P51

Introduction :

Les maladies thyroïdiennes auto-immunes sont fréquentes. Elles représentent 30% des maladies spécifiques d'organes et un large spectre de manifestations cliniques parfois totalement opposées telles que, par exemple, l'hypothyroïdie ou thyroïdite de Hashimoto et l'hyperthyroïdie ou maladie de Basedow (**Orgiazzi et Madec, 1986**). Le seul élément commun à toutes ces formes de maladies est la présence d'infiltrat lymphocytaire intra-thyroïdien. Cet infiltrat est le plus souvent associé à de forts titres d'anticorps circulants spécifiques d'auto antigènes thyroïdiens. La maladie auto-immune intervient en général sur un terrain génétique prédisposé et peut être induite par des facteurs environnementaux.

Les dysendocrinies thyroïdiennes sont des affections endocriniennes les plus fréquentes chez l'homme. L'objectif de cette mémoire est de comparer, à la fois, la part des processus auto-immuns dans l'étiopathogénie de ces dysendocrinies chez les maladies thyroïdiennes auto – immunes mais également les mécanismes pathophysiologiques mis en jeu, et enfin les facteurs prédisposant au développement de ces maladies auto-immunes spécifiques d'organe.

Ce mémoire, présentera dans une première partie un rappel sur le système thyroïdien, ensuite la deuxième partie nous regarderons ses différentes pathologies de la thyroïdite auto immune chez l'homme : leur dysfonctionnement. La troisième partie, basée sur l'exploration des patients atteinte thyroïdienne, met en évidence leur diagnostic et leur traitement.

1ere partie :
1ere partie :

Le système thyroïdien
Le système thyroïdien

I-Rappels anatomo-histologiques de la glande thyroïde :

1. Anatomie la glande thyroïde : (Hazard et Perlemuter,2000 ; Leclère *et al.*,2001)

La thyroïde est une glande située dans la partie antéro-inferieure du cou, en avant des six premiers anneaux de la trachée, sous le cartilage, elle est constituée par deux lobes latéraux ovoïdes, réunis par un isthme du quel se détache parfois un lobe intermédiaire ou pyramide de l'alouette, ce qui lui donne globalement la forme d'un H ou d'un papillon.

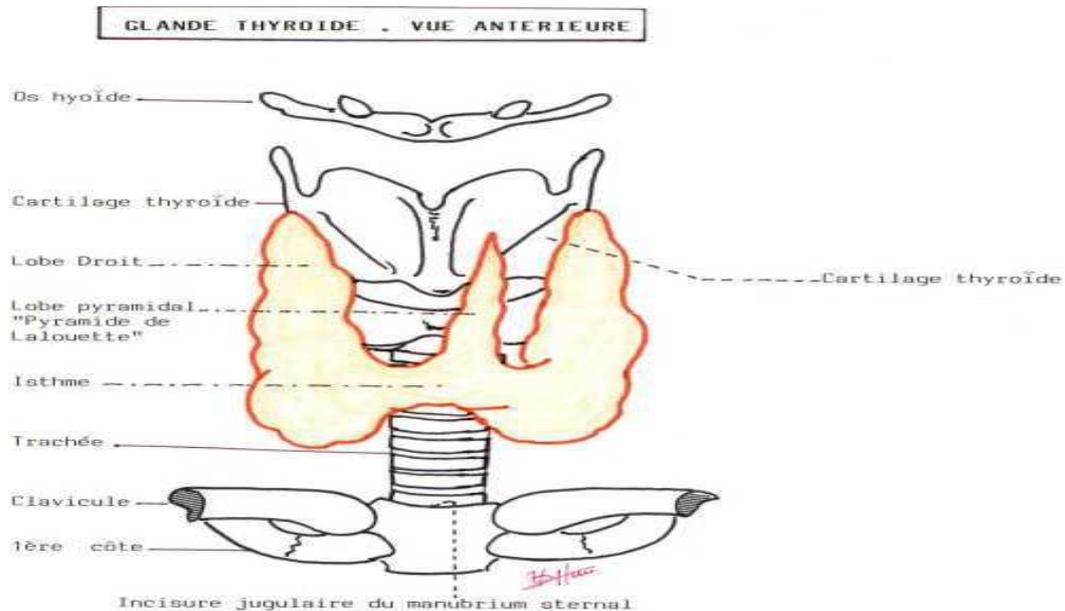


Figure 1. Anatomie de la thyroïde (Gallois,2008).

C'est une glande de petite taille, de 5 à 6 cm de hauteur et d'environ 2 cm de largeur et d'épaisseur, son poids moyen est de 30g, son parenchyme est brun-rougeâtre, de consistance molle, entouré d'une capsule et d'une gaine ou loge thyroïdienne de type musculo aponévrotique, lorsqu'il y a thyroïdectomie, c'est entre la capsule et la loge que l'on incise, mais c'est également dans cet espace que l'on retrouve la terminaison des artères thyroïdiennes et l'origine des veines, les nerfs laryngés supérieurs et inférieurs (= récurrents) ainsi que les glandes parathyroïdes, les nerfs laryngés inférieurs ou récurrents sont les nerfs moteurs des cordes vocales, ils peuvent être abimés lors d'une chirurgie de la thyroïde.

2. Vascularisation :

La thyroïde est richement vascularisée, on retrouve deux artères supérieures provenant de la carotide externe, et deux artères inférieures issues du tronc artériel thyro-bicervicascapulaire. (Chevrel et Fontaine, 2012), dans 8 à 10% des cas, on retrouve une artère moyenne, issue de la crosséaortique ou du tronc brachio-céphalique, les veines sont regroupées en 3 groupes :

- Les veines thyroïdiennes supérieures.
- Les veines thyroïdiennes moyennes.
- Les veines thyroïdiennes inférieures.

3. Innervation : (Nguyen, 2014)

• Sympathique :

Le tronc sympathique cervical a 3 ganglions cervicaux, il est très postérieur, il va donner des rameaux qui suivent les artères et pénètrent le parenchyme thyroïdien, sans ce système végétatif, la thyroïde ne peut pas fonctionner, cette innervation sympathique est nécessaire pour la trophicité de la glande et pour sa sécrétion hormonale.

• Parasympathique :

Le parasympathique est constitué par le nerf vague (X), latéral par rapport à l'artère carotide interne puis commune, il pré-croise l'artère subclavière droite et donne une branche récurrente en formant une anse qui passe en arrière sous l'artère subclavière droite → nerf laryngé récurrent, le nerf X va assurer l'innervation parasympathique de la thyroïde qui ralentit les sécrétions de la glande, il innerve aussi les muscles du larynx en se plaçant en arrière, dans l'angle oeso-trachéal (*pointillés sur le schéma*), c'est le nerf de la phonation.

4. Histologie: (Normand, 2009)

La thyroïde est constituée de lobules, eux-mêmes divisés en 20 à 40 follicules, ce follicule thyroïdien, ou vésicule, est l'unité anatomique et fonctionnelle, on en trouve environ trois millions dans une glande adulte (*Figure2*).

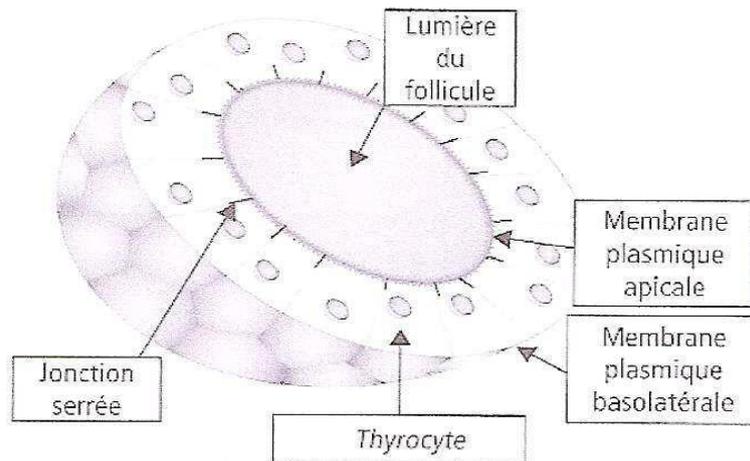


Figure 2. Structure schématique d'un follicule thyroïdien. (Normand, 2009)

Ces follicules sont constitués d'une paroi épithéliale délimitant un espace rempli par une substance amorphe appelée colloïde, deux types de cellule composent l'épithélium:

- Les cellules folliculaires proprement dites, ou thyrocytes, responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes.
- Les cellules C ou para folliculaires sécrétant la thyrocalcitonine.

❖ **Les cellules folliculaires : (Martini *et al.*,2009; Marieb,2006)**

Ces cellules forment un épithélium simple, pose sur une lame de tissu conjonctif, leur pôle apical présente des microvillosités pénétrant dans la colloïde, le pôle basal est lui en contact avec le réseau sanguin, cette différence entre les deux pôles permet de définir les thyrocytes comme des cellules polarisées. Cette polarité est visible également au niveau des organites intracellulaires : le noyau est localise dans la partie basale de la cellule, entouré de réticulum endoplasmique, avec un appareil de Golgi encore au-dessus, orienté vers les microvillosités du pôle apical.

De plus, comme pour toute cellule sécrétoire, le réticulum endoplasmique rugueux et l'appareil de Golgi sont particulièrement développés, les cellules folliculaires sont maintenues entre elles par des jonctions serrées ou *tight junctions*, délimitant un compartiment étanche appelé lumière folliculaire, ces jonctions ne sont retrouvées que du côté apical, ce sont ces cellules qui synthétisent les hormones thyroïdiennes.

Leur taille et leur morphologie varient selon l'activité de la glande :

- Une cellule plate est relativement inactive, rencontrée lorsqu'il y a beaucoup de colloïde dans la lumière folliculaire.
- Une cellule cubique est au contraire en état d'activité (la cellule cylindrique est Rencontrée plus rarement, signe d'une hyperactivité).

❖ **Fonction :**

Les cellules folliculaires produisent les hormones thyroïdiennes appelées thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3). Pour fabriquer ces hormones, les cellules folliculaires ont besoin d'iode, un minéral que l'on trouve dans certains aliments et dans le sel iodé, ces hormones thyroïdiennes contrôlent la fréquence cardiaque, la température du corps et le métabolisme (vitesse à laquelle le corps transforme la nourriture en énergie).

❖ **Les cellules C ou para folliculaires :**

Ces cellules sont beaucoup moins nombreuses que les thyrocytes (moins de 0,1% de parenchyme thyroïdien), non concernées par l'activité thyroïdienne, elles ne sont pas en contact avec le colloïde, mais touchent les capillaires, elles secrètent une hormone appelée calcitonine, qui a une action hypocalcémies, ce taux de calcitonine est utilisé comme un marqueur spécifique du cancer médullaire de la thyroïde.

❖ **Le colloïde :**

La colloïde est une masse pâteuse jaune plus ou moins abondante selon l'activité de la glande, contenue dans la lumière folliculaire, elle constitue une réserve d'hormones thyroïdiennes, est donc inaccessible aux cellules immunitaires et donc potentiellement immunogène car les antigènes séquestrés dans la colloïde, n'ont pas fait l'objet d'une acquisition de tolérance, le volume de thyrocyte augmente en cas d'hyperactivité et deviennent prismatiques contrairement la diminution du colloïde, en cas d'hypoactivité thyroïdienne, les thyrocytes diminuent de taille alors que la colloïde augmente de volume et devient acidophile, la colloïde est constitué à 95% de thyroglobuline, polypeptide macromoléculaire très riche en résidus tyrosyls, synthétisée par thyrocytes* (**Beuve et al., 2001**), la thyroïde contient également d'autres cellules moins courantes qui servent de soutien structural, appelées cellules stromales, ainsi que des cellules du système immunitaire appelées lymphocytes.

II- Les hormones thyroïdiennes :

❖ Structure des hormones thyroïdiennes :

Les hormones produites par la glande thyroïde sont dérivées d'un acide aminé, la tyrosine, et sont donc caractérisées par la présence des groupements acide (COOH) et amine primaire (NH₂), elles contiennent également deux noyaux phénols, appelés anneaux interne et externe, les six atomes de carbone qui constituent ces noyaux sont numérotés de 1 à 6 (ou 1' à 6' dans l'anneau externe dans le sens antihoraire, sur les anneaux sont branchés trois ou quatre atomes d'iodes, sont ainsi produites la thyroxine (ou T₄ ou 3, 5, 3', 5' tétra-iodo-thyronine) et la 3, 5, 3' tri-iodo-thyronine (ou T₃), la T₃ n'est produite par la thyroïde qu'en quantité réduite (20%), elle provient essentiellement de la désiodation de l'anneau externe de la T₄ par les tissus cibles périphériques (foie, rein, muscle, cerveau) , cette production périphérique s'adapte aux conditions physiologiques (**Murray *et al.*, 1993**).

Les cellules claires des follicules thyroïdiens sécrètent une troisième hormone, la calcitonine, qui intervient dans l'homéostasie phosphocalcique, les hormones thyroïdiennes iodées interviennent dans de nombreux processus métaboliques et la perturbation de la fonction thyroïdienne, par le biais de ces HTI, est responsable en grande partie de la symptomatologie des affections thyroïdiennes auto-immunes (**Vigreux , 2009**).

La glande thyroïde produit 2 hormones thyroïdiennes :

La T₄ ou thyroxine ou tétraïodothyronine la T₃ ou triiodothyronine, elles ont en commun une même structure organique la thyronine, elles ne diffèrent que par leurs nombres d'atomes d'iodes. (Figure 1: en annexe).

1. Synthèse des hormones thyroïdiennes : (Figure 2 annex)

Les hormones thyroïdiennes agissent sur presque toutes les cellules de l'organisme, elles servent à adapter toutes les organes aux conditions extérieures, c'est la seule glande qui a besoin de l'iode pour fabriquer ces hormones l'iode que vous avalez, provenant des aliments, est capté uniquement par votre thyroïde, avec le système nerveux, les hormones assurent la coordination et la synthèse des fonctions de tous les systèmes physiologiques.

Les hormones thyroïdiennes régulent.

- 1) l'utilisation d'oxygène et l'activité du métabolisme basal.
- 2) le métabolisme cellulaire.
- 3) la croissance et le développement.

-Apport d'iode:

L'organisme ne possède pas de réserve d'iode, l'iode alimentaire se trouve sous forme d'iode organique qui se transforme en iodure (iode minéral) directement assimilée au niveau de l'estomac, l'iode est retrouvé dans l'eau de boisson, les poissons, les crustacés et les laitages mais surtout dans le sel iodé, l'iode peut également être récupéré à partir des mécanismes de dés iodation périphérique et intra thyroïdienne, l'élimination de l'iode se fait dans les urines (60%) et le lait maternel, le reste est capté au niveau du pôle basal des thyrocytes ou par d'autres tissus à un moindre degré (glandes salivaires, muqueuse gastrique, placenta, glandes mammaires, etc.) (Leclère et al., 2001) ; Gallois, 2008).

Environ 50 µg d'iode sont sécrétés quotidiennement dans les hormones thyroïdiennes iodées, avec une incorporation intestinale moyenne de 25-30% de l'iode ingéré, les besoins quotidiens en iode sont de 150 à 200 µg chez l'adulte, lors d'une grossesse, les besoins augmentent à 200 µg/j, l'enfant, lui, devrait absorber entre 70 et 150 µg d'iode par jour (Nagayama *et al.*, 1991) .

.-Captation d'iode :

Elle se fait activement et de manière saturable grâce à la pompe à iodure située au niveau du pôle basal qui est en contact avec les capillaires sanguins, cette pompe est appelée NIS (symporteur Na^+/I^-), dans les conditions d'apport normal en iode, cette pompe établit un gradient de concentration de 20 à 40, ce gradient peut être multiplié par 20 quand la glande est stimulée par la TSH (hormone antéhypophysaire, la thyroïd-stimulating hormone), cette pompe peut être inhibée par le brome Br^- , les ions sulfocyanures SCN^- et les ions perchlorate ClO_4^- .

Deux cations de sodium Na^+ sont nécessaires pour l'entrée d'un ion iodure I^- , les Na^+ retournent ensuite dans le milieu extracellulaire grâce à une pompe Na^+/K^+ , et les I^- sont soit transférés dans la lumière folliculaire, soit diffusent à l'extérieur de la cellule, le transporteur NIS est réutilisé, comme les ions iodure sont utilisés dans la lumière

folliculaire au niveau de la membrane apicale, leur passage pourrait se faire grâce à un gradient de concentration, un transporteur particulier, la pendrine, a quand même été identifiée, mais on n'en connaît encore pas son rôle exact, arrive dans la lumière folliculaire, l'iodure est incorporé à une protéine, la thyroglobuline (Leclère *et al.*, 2001) ; Gallois, 2008).

-Formation de la thyroglobuline :

Les hormones thyroïdiennes, thyroxine (T4) et tri-iodothyronine (T3) sont libérées à partir d'une glycoprotéine de 660 kDa, la *thyroglobuline* synthétisée par les cellules épithéliales et accumulées dans la colloïde, cette protéine est un homodimère de sous-unités glycoprotéiques chargées de résidus thyrocytes (Akamizu *et al.*, 2000), on peut la considérer comme une prohormone thyroïdienne car c'est l'iodation de ses résidus thyrocytes terminaux qui est à l'origine de la formation des hormones thyroïdiennes proprement dites, sa synthèse se fait dans les polyribosomes, sa glycosylation a lieu dans l'appareil de Golgi, elle est ensuite transférée dans des vésicules et libérée au niveau du pôle apical par exocytose (Leclère *et al.*, 2001).

-Stockage des hormones thyroïdiennes :

Le stockage des hormones thyroïdiennes se fait dans la cavité colloïde. Cette dernière constitue une réserve thyroïdienne en hormones pour environ 2 mois, permettant de pallier aux variations des apports.

-La désiodation et recyclage de l'iodure:

L'organification des iodures est inhibée de façon compétitive par d'autres anions monovalents, comme le perchlorate, ou par des dérivés soufrés tels que la thio-urée, le thio-uracile, le propylthiouracile et le méthimazole, qui font partie des substances anti-thyroïdiennes de la classe des thio-urées.

Les MIT et les DIT sont désiodés grâce à l'iodotyrosine déshydrogénase, l'iode est capté activement par une pompe et rejoint les iodures nouvellement absorbés, les thyroglobulines contiennent suffisamment de T3 et de T4 pour assurer un état euthyroïdien sans nouvelle synthèse d'hormones pendant environ 2 mois (Murray *et al.*, 1993).

-Libération des hormones thyroïdiennes iodées :

La thyroglobuline iodée contenant les hormones T3 et T4 est capturée par endocytose par le thyrocyte et forme des compartiments intracellulaires dans lesquels elle est en contact avec des enzymes lysosomales, les hormones T3 et T4 sont libérées dans le cytoplasme par protéolyse, les MIT et les DIT sont rapidement désiodés par une iodotyrosine désiodase.

Les hormones passeraient du cytoplasme aux capillaires sanguins par diffusion passive ou grâce à des protéines transporteuses encore non identifiées, dans le plasma, les hormones sont liées à des protéines de liaison, principalement à la *Thyroxine Binding Protein* TBG, mais aussi à l'albumine et à la pré-albumine, les fractions libres représentent moins de 1% des quantités totales de T3 et T4, la quantité de tétraïodothyronine (T4) synthétisée est trois fois plus importante que celle de la triiodothyronine (T3) alors qu'elle est beaucoup moins active, la thyroïde en produit entre 85 et 125 µg par jour.

La T4 est en réalité un précurseur de la T3, avec une demi-vie beaucoup plus longue (environ 7 jours contre 36h), au niveau des organes, 20% de la T3 utilisée est d'origine thyroïdienne, le reste provenant de la désiodation de la T4 (Normand, 2009) ; Leclère *et al.*, 2001) ; Hazard et Perlemuter, 2000).

-Transport des hormones thyroïdiennes :

Les hormones thyroïdiennes sont transportées de la glande au tissu en association réversible avec des protéines plasmatiques, thyroxine binding globulin (TBP), pré-albumine au transthyrétine (TTR) et albumine, cette forme constitue un réservoir circulant et tampon qui maintient le taux d'hormones thyroïdiennes stable dans le sang, seule la forme libre de l'hormone pénètre dans la cellule, la majeure partie des hormones thyroïdiennes circule dans le sang fixée à des protéines de transport d'origine hépatique, les 3 globulines principales intervenant dans ce transport sont la Thyroid Binding Globulin (TBG), la Thyroid Binding Pré Albumine (TBPA) et l'albumine Fixant respectivement 60, 17 et 11% de la T4 totale, le reste circule librement dans le plasma ou lié à d'autres protéines de transport (Gallois, 2008) ; Normand, 2009).

2. La régulation de la fonction thyroïdienne :

Le principal système de régulation est représenté par l'axe thyroïdien, il est complété par un système d'autorégulation thyroïdienne, par ailleurs, le statut nutritionnel influence également la fonction thyroïdienne et en particulier le catabolisme des hormones (Normand, 2009) ; Hazard et Perlemuter, 2000) ; Gallois, 2008).

-Mécanismes régulateurs extra-thyroïdiens :

Au sein des noyaux para ventriculaires de l'hypothalamus se trouvent des neurones spécialisés qui sont capable de sécréter une neuro-hormone : la TRH (Thyrotropin Releasing Hormone ou Thyroïdolibérine), la TRH est un tri-peptide hypothalamique dérivé d'un précurseur, la prépro-TSH, qui se fixe sur des récepteurs membranaires spécifiques (R-TRH) présents de manière ubiquiste dans le cerveau, mais également avec une forte densité sur les cellules hypophysaires, hypothalamiques, ces récepteurs sont couplés à des protéines G ; la liaison de la TRH à son récepteur entraîne la production des messagers intracellulaires (inositol triphosphate, IP3 et diacylglycérol, DAG) et l'augmentation du Ca²⁺ cytosolique(Horita et Carino, 1987).

Au niveau de l'hypophyse, cette neuro-hormone agit à la fois sur les cellules hypophysaires sécrétant la prolactine et sur les cellules thyroïdiques du lobe antérieur de l'hypophyse, ces dernières, sécrètent une autre hormone sous l'action de la TRH : il s'agit de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone ou thyroïdostimuline), il est à noter qu'une exposition prolongée des cellules thyroïdiques à la TRH entraîne le phénomène de désensibilisation (downregulation) par internalisation des récepteurs membranaires (R-TRH) (Ludgate et Vassart, 1995).

La sécrétion pulsatile de TSH, par un processus d'exocytose, est favorisée par l'augmentation du Ca²⁺ cytosolique (provoquée par la fixation de la TRH sur son récepteur membranaire spécifique), une fois sécrétée, la TSH (hydrosoluble) circule dans le sang sous forme libre et est métabolisée dans le foie et les reins ce qui lui confère un temps de demi-vie court entre 50 et 80 minutes (Murray *et al.*, 1993); Beck-peccoz *et al.*, 2005).

Les effets de la TSH sur les cellules cibles sont permis par sa liaison avec un récepteur spécifique (R-TSH), ce récepteur est situé principalement sur la membrane basolatérale des thyrocytes, le récepteur de la TSH appartient à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G (comme R-TRH), la liaison spécifique de la TSH à son récepteur sur le segment N-terminal entraîne l'activation d'une protéine G* par le biais du

segment C-terminal (intracellulaire), la transduction du signal emprunte principalement le voie de l'adénosine mono-phosphate cyclique (AMPC), mais également celle de l'inositol triphosphate (IP3) et peut-être celle de l'arachidonate chez l'homme(Ludgate et Vassart, 1995); Vassart *et al.*, 1991) ; Beck-peccoz *et al.*, 2005).

-Mécanismes régulateurs intra-thyroïdiens :

La thyroïde est capable de réguler, à la fois, la capture des iodures et la synthèse des hormones thyroïdiennes iodées par des mécanismes régulateurs indépendants de la thyroïdostimuline (TSH) dont l'effet Wolff-Chaikoff* qui résulte d'une augmentation de la concentration intracellulaire en iodures, il provoque une diminution de l'iodation de la thyroglobuline et donc une diminution de la synthèse de T3 et T4 en inhibant, entre-autre, l'étape limitante de l'oxydation des iodures. Les thyrocytes s'adaptent à une carence en iode par l'augmentation du ratio T3/T4 qui est initialement de 1/4 (Murray *et al.*, 1993).

L'état nutritionnel :

Conditionne le niveau de dés-iodation périphérique, en cas de jeûne, de dénutrition ou d'hyper-catabolisme, la 5' désiodase est inhibée avec diminution des taux sanguins de T3 et augmentation de ceux de T3 reverse (Pcem2 – mi6 –, 2006, 2007).

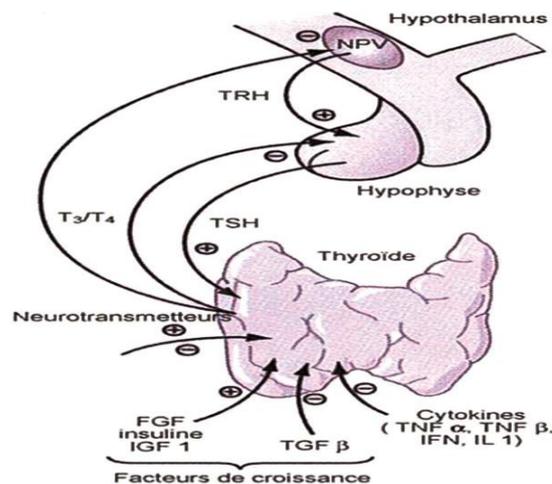


Figure 3 : Mécanisme de régulation des hormones thyroïdiennes.

3. Rôles des hormones thyroïdiennes :

*Les hormones thyroïdiennes ont un rôle général d'accélérateur des métabolismes de l'organisme, mais aussi des effets spécifiques au niveau de différents tissus.

-Mode d'action :

Les HT (T3 et T4) traversent la membrane plasmique. T4 est désiodée à l'intérieur de la cellule en T3 active ou rT3 inverse, la T3 active se fixe sur une protéine de transport et migre dans le cytosol vers le noyau cellulaire, la T3 se fixe sur un récepteur nucléaire, elle agit de cette façon sur les synthèses protéiques, généralement les hormones thyroïdiennes agissent sur le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines.

-Au niveau nucléaire :

Les HT (T3 et T4) traversent la membrane plasmique, T4 est désiodée à l'intérieur de la cellule en T3 active qui se diffusent dans la cellule cible et se lie de façon réversible un récepteur intranucléaire, ce récepteur a une affinité 4 fois plus grande pour T3 que pour la T4, cette liaison modifie la structure du récepteur le rendant capable de se lier à l'ADN du génome qui sera suivie par la synthèse d'ARNm (4 à 20 heures de latence), qui est traduit dans les ribosomes cytoplasmique est produit des protéines spécifiques, il peut s'agir d'enzymes qui favorisent l'activité métabolique, de protéines structurale ou bien de protéines qui seront libérées par la cellule cible (24 à 30 heures de latence) (**Zhou et al., 2002**).

-Au niveau de la mitochondrie :

La mitochondrie est considérée comme la cible préférentielle des hormones thyroïdiennes, il existe un site de fixation de la T3 sur la membrane interne de la mitochondrie, ce site serait une adénine nucléotide translocase transportant l'ADP vers l'intérieur de la mitochondrie et rejetant l'ATP dans le cytoplasme, il n'est pas exact qu'à doses physiologiques, les hormones thyroïdiennes agissent comme découplant de la phosphorylation oxydative, mais elles accroissent la production et la dégradation de l'ATP (**Zhou et al., 2002**).

3.1-Effets des hormones thyroïdiennes :

Les effets des hormones thyroïdiennes sont très complexes et sont surtout connus par les conséquences de leur déficience. Elles agissent à plusieurs niveaux(**Dellatre et al., 2003**).

A- Effets sur la croissance (essentiellement sur l'os et le cerveau) :

Les HT sont indispensables à la **maturation du système nerveux central et au développement de l'arborisation dendritique**, la déficience thyroïdienne entraîne un retard considérable dans le développement de l'arborisation dendritique des neurones du SNC aussi bien des pyramidales du cortex cérébral, que des cellules de Purkinje du cervelet, les HT ont un rôle fondamental dans la myélinisation des fibres nerveuses, le développement des axones et des dendrites, un retard de développement du système nerveux central n'est guère rattrapable. **Croissance staturopondérale**, une déficience avant la naissance donne un défaut d'ossification mais l'enfant naît avec une taille normale, une déficience après la naissance entraîne un défaut de développement staturopondéral.

B- Effets sur la régulation de la température :

Un des effets les plus remarquables des hormones thyroïdiennes est leur capacité d'augmenter la consommation d'oxygène et la production de chaleur, comme plus de 90% de la consommation totale en oxygène de l'organisme a lieu dans les mitochondries, ces organites ont été très tôt considérés comme une cible possible pour les hormones thyroïdiennes, il n'est pas nécessaire qu'il existe un découplage entre oxydations phosphorylantes et respiration pour qu'une quantité importante de chaleur soit produite au cours de l'oxydation d'un substrat, il existe in vivo deux sources potentielles de chaleur, l'une immédiate : l'hydrolyse de l'ATP et l'autre primaire : l'oxydation des substrats par la chaîne respiratoire mitochondriale.

C- Effets métaboliques

1- Métabolisme glucidique :

Presque toutes les étapes du métabolisme des glucides sont stimulées par les hormones thyroïdiennes, notamment la rapidité de capture du glucose par les cellules, l'accroissement de la glycolyse et de la néoglucogenèse, diminution de la glycogénogenèse hépatique, l'augmentation de la vitesse d'absorption par le tube digestif et même l'augmentation de la sécrétion d'insuline et donc des effets de celle-ci sur le métabolisme des glucides, les HT ont en définitif, une action hyperglycémiant.

2- Métabolisme protidique :

Les HT activent la synthèse protéique à dose physiologique, l'hyperthyroïdie s'accompagne d'une fonte musculaire avec augmentation du catabolisme protéique et élévation de la créatininurie.

3- Métabolisme lipidique :

Presque tous les composants du métabolisme des lipides sont activés par les hormones thyroïdiennes, toutefois, les réserves en graisses de l'organisme sont réduites plus que tout autre constituant des tissus parce que les graisses sont la principale source d'énergie au long cours, en particulier, il y a mobilisation des lipides du tissu adipeux, ce qui a pour conséquence l'augmentation de la concentration d'acides gras libres du plasma, en outre, il y a accélération considérable de l'oxydation des acides gras dans les cellules.

4- Métabolisme phosphocalcique :

Les HT* augmentent la synthèse et la résorption osseuses, la densité osseuse diminue au cours de l'hyperthyroïdie, et augmente en hypothyroïdie.

D- Effets sur les différents systèmes de l'organisme

1- Effet sur la fonction musculaire :

Alors qu'un léger excès d'hormones thyroïdiennes facilite la contraction des muscles, l'excès considérable cause l'affaiblissement des muscles en raison du catabolisme protéique, à l'opposé, le manque d'hormones thyroïdiennes est responsable de ralentissement de la contraction et de la réponse des muscles à un stimulus.

2- Effet sur l'appareil cardiovasculaire

-Débit cardiaque et perfusion des tissus :

Du fait de l'augmentation du métabolisme des tissus, la consommation d'oxygène est plus importante que normalement, ceci est cause de vasodilatation et d'augmentation de la perfusion dans la plupart des tissus de l'organisme, le débit sanguin de la peau, notamment, est accru pour éliminer le surcroît de chaleur, conséquence de l'augmentation des débits périphériques, le débit cardiaque est lui aussi augmenté, atteignant jusqu'à 60% au-dessus de sa valeur normale en cas d'excès d'hormones thyroïdiennes par contre le débit cardiaque peut être abaissé de moitié en cas d'hypothyroïdie grave.

3- Effet sur le tube digestif :

Outre l'augmentation de l'appétit et de la prise alimentaire, il y a production accrue des sucs digestifs et augmentation de la motricité du tube digestif sous l'effet des hormones thyroïdiennes, ceci entraîne souvent la diarrhée, à l'opposé, l'insuffisance en hormones thyroïdiennes est cause de constipation.

4- Effets sur le système hématopoïétique :

L'excès d'hormones thyroïdiennes provoque une leucopénie, une neutropénie et une thrombopénie alors que l'hypothyroïdie provoque une anémie macrocytaire par défaut de production.

-Effets sur le rein :

Les HT augmentent le taux de filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal, cependant, en cas d'excès, elles diminuent la capacité de concentration hydrique du rein, elles maintiennent donc une diurèse hydrique, l'hypothyroïdie s'accompagne d'opsiurie, parfois associée à une hyponatrémie de mécanisme non connu (sécrétion d'ADH ?).

4. Le catabolisme et l'élimination des hormones thyroïdiennes :

Le catabolisme des hormones thyroïdiennes se déroule principalement dans le foie, il se déroule en deux phases : la première dénature l'hormone et la prépare pour la deuxième phase, à savoir sa conjugaison avec des groupements glucuronate ou sulfate, cette conjugaison, en augmentant l'hydro solubilité des hormones thyroïdiennes, facilite l'élimination biliaire ou urinaire.

Après l'élimination biliaire, les hormones thyroïdiennes conjuguées se retrouvent dans l'intestin pour être éliminées par voie fécale, dans le tube digestif, une hydrolyse les libère des groupements glucuronate ou sulfate, 10 à 30 % des hormones éliminées peuvent ainsi être réabsorbés chez l'homme.

Il existe d'autres voies métaboliques du catabolisme des hormones thyroïdiennes, la désamination oxydative puis la décarboxylation aboutit à l'élimination fécale et urinaire de dérivés acétiques (acide tri-iodoacétique (Triac) et tétra-indolacétique (Tétrac) d'une part, et de tri-iodothyronamine et de tétra-iodothyronamine d'autre part, ces déchets du catabolisme peuvent subir une iodation permettant à l'organisme de recycler l'iode, il est important de souligner que ces mécanismes de catabolisme et d'élimination ne

concernent que la forme libre des hormones, c'est-à-dire non liée aux protéines plasmatiques(Dellatre *et al.*, 2003).

2eme partie

Les pathologies de la thyroïde.

I. Généralités, définitions :

Le système immunitaire a été créé pour protéger l'hôte contre les organismes pathogènes et les mécanismes extrêmement complexes de reconnaissance, de réponse, d'élimination et de mémoire ont évolué pour remplir ce rôle, le système immunitaire agit également pour garantir la tolérance aux antigènes du soi (Aanstoot *et al.*, 1996); Adams et Purves, 1956), l'auto-immunité résulte d'une rupture des mécanismes physiologiques qui sont responsables du maintien de la tolérance aux antigènes du soi (Ring et Lakkis, 1999), plusieurs facteurs doivent coïncider pour le développement de l'auto-immunité, ils incluent au minimum une prédisposition génétique, des lymphocytes naïfs réactifs aux auto-antigènes et un événement déclenchant qui entraîne l'activation des lymphocytes T et/ou B (Christen et Herrath, 2004).

Il existe un continuum entre l'auto-réactivité nécessaire au fonctionnement normal du système immunitaire et l'auto-réactivité pathologique, l'exagération ou l'altération qualitative d'un phénomène naturel induit une pathologie (Bottazzo *et al.*, 1974), le processus auto-immun implique une interaction entre la cellule présentatrice d'antigène, le lymphocyte B-cellule productrice d'anticorps, le lymphocyte T CD4+, et la cellule cible, le schéma fonctionnel de l'auto-immunité s'applique au cas particulier des pathologies thyroïdiennes auto-immunes (figure 4), l'auto-antigène est, dans ce cas, thyroïdien, et la cellule cible est le thyrocyte.

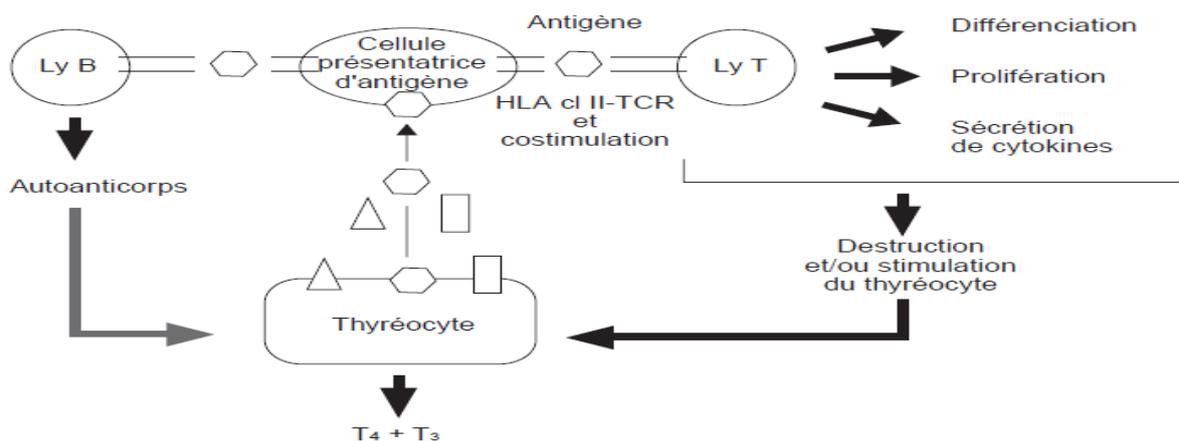


Figure4 : Pathogénie des maladies thyroïdiennes auto-immunes (Braley-mullen *et al.*, 1999)

II. Affections thyroïdiennes auto-immunes :

Normalement, le système immunitaire reconnaît tous les antigènes extérieurs à l'organisme et les élimine alors qu'il ne développe aucune réaction contre ses propres constituants (antigènes du "soi" ou auto-antigènes), cependant, tout mécanisme physiologique comporte un risque d'erreur : les mécanismes de reconnaissance du soi ne font pas exception à cette règle, les maladies auto-immunes, telles que les dysthyroïdies auto-immunes, résultent d'une combinaison de plusieurs phénomènes immunologiques qui conduisent, au final, à la rupture de la tolérance périphérique aux antigènes du "soi" et donc à une réponse auto-immune.

La pathologie thyroïdienne auto-immune est une pathologie auto-immune Spécifique d'organe les plus fréquente dans la population générale, présente chez 5 à 10% de la population (**Brennan *et al.*, 2004**); **Brent, 1994**) pouvant se rencontrer à tout âge et en particulier chez l'adulte, avec une prévalence plus importante chez la femme (**Groussin et Bertherat, 2007**), l'auto-immunité thyroïdienne est principalement responsable de la thyroïdite de Hashimoto, entraînant un goitre (hypertrophie thyroïdienne) eu thyroïdien ou hypothyroïdien pouvant évoluer en atrophie thyroïdienne (**Hayi, 1985**), la maladie de Basedow (aussi appelée maladie de Graves ou de Graves-Basedow) associant un goitre avec hyperthyroïdie et fréquemment une orbitopathie (**Giordano *et al.*, 1997**) et enfin certaines hypothyroïdies primaires pouvant être rattachées à un processus auto-immun chronique (**Groussin et Bertherat, 2007**)(Tableau I voir annexe).

Même si les tableaux cliniques des diverses maladies auto-immunes thyroïdiennes humaines diffèrent (Tableau II voir annexe), les mécanismes physiopathologiques sont proches, il y a souvent survenue chez plusieurs membres de la même famille des différentes facettes de la maladie thyroïdienne, et chez certains individus la maladie de Basedow peut être associée à la thyroïdite de Hashimoto, soulignant la proximité physiopathologique de ces différentes entités (**Groussin et Bertherat, 2007**).

Le concept d'auto-immunité thyroïdienne est né en 1956 par la découverte des anticorps anti-thyroglobuline (anticorps anti-Tg) humains, et l'induction chez le lapin de lésions thyroïdiennes par immunisation contre la thyroglobuline (**Orgiazzi et Madec 1986**), depuis, d'autres anticorps antithyroïdiens ont été mis en évidence (ils seront détaillés par la suite) possédant des propriétés cytotoxiques, activatrices ou inhibitrices sur les thyrocytes,

il semblerait donc que, chez l'homme, l'orientation vers l'une ou l'autre de thyroïdopathie auto-immune dépende du type et des concentrations circulantes ou tissulaires des anticorps "antithyroïdiens" prédominants, il a été également observé une infiltration lymphoïde de la glande, qui caractérise l'atteinte thyroïdienne auto-immunitaire, lors de goitres multinodulaires ou au pourtour de foyer de cancers différenciés ; dans ces cas, cependant, l'infiltration est limitée et focale, il s'agit donc là de formes frontières d'atteintes thyroïdiennes auto-immunes.

La prédominance féminine des maladies thyroïdiennes auto-immunes n'est pas complètement expliquée, en dehors des facteurs hormonaux, les œstrogènes modulant tant la production que la fonction des cellules immunitaires et la production de cytokines, une hypothèse récente insiste sur le rôle des facteurs épigénétiques dans la prédominance de l'auto-immunité thyroïdienne dans le sexe féminin, parmi lesquels le biais d'inactivation de l'X (**Buschard et Fredman, 1996**), la fréquence des pathologies thyroïdiennes auto-immunes 5 fois plus importante chez les patientes porteuses d'un syndrome de Turner est un argument supplémentaire pour l'implication du chromosome X dans l'apparition d'une auto-immunité thyroïdienne (**Braley-mullen et al., 1999**).

1. HYPERTHYROÏDIÉS

Les hyperthyroïdies se caractérisent par des taux élevés d'hormones thyroïdiennes associés à secrétant de la TSH), est définie par une concentration en TSH inférieure à 0,1mU/L, si cette mesure est associée à un taux de tétraïodothyronine au-dessus des normales (taux de la T4serique libre compris normalement entre 10 et 23 pmol/L), l'hyperthyroïdie est dite « franche », sinon elle est « sub-clinique » ou « infra-clinique ».

La cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie est la maladie de Graves*-Basedow. Sa prévalence générale est de 2 %, elle touche 10 femmes pour 1 homme, et survient préférentiellement chez la femme jeune, il existe une prédisposition génétique pour cette maladie, caractérisée par la fréquence des phénotypes HLA-B8 etDR3 (risques relatifs respectivement de 2,5 et 3,7), elle est fréquemment associée à d'autres affections auto-immunes : maladie de Biermer*, diabète de type I*, syndrome de Gougeront-Sjögren *, vitiligo*, aux signes cliniques habituels d'hyperthyroïdie s'ajoutent des manifestations particulières : un goitre homogène, vasculaire et indolore ;une ophtalmopathie, inconstante

mais spécifique, associant exophtalmie, rétraction palpébrale et œdème des paupières , une dermopathie, également spécifique mais rare : le myxœdème pré tibial (**Lorcy et Klein, 2005**).

1.1 Fréquence et facteurs de risques :

- Elle frappe huit femmes pour un homme et, le plus souvent, se manifeste chez les personnes âgées de 20 à 40ans.
- La fréquence de la maladie semble plus élevée dans les familles chez lesquelles on a déjà diagnostiqué un cas.
- -Le stress : il peut précipiter la maladie de Basedow.

1.2 Cause :

- Maladie de Basedow ou de Graves ou goitre exophtalmique ou thyrotoxicose : maladie auto-immune au cours de laquelle des anticorps stimulent excessivement la thyroïde et s'attaquent parfois aux tissus situés derrière les yeux ainsi qu'à la peau des pieds et des mollets.

-Nodules* Thyroïdiens : Les nodules sont de petites masses qui se forment sur la glande thyroïde, en solitaire ou en groupe, il en existe plusieurs types, si un nodule produit des hormones thyroïdiennes, il arrive que cela entraîne un état d'hyperthyroïdie.

-La prise de certains médicaments riches en iode (hypotenseurs et médicaments pour le cœur) un trouble de fonctionnement de l'hypophyse (**Spaulding et Lippes, 1985**).

1.3 Symptômes et signes cliniques :

L'excès d'hormones thyroïdiennes se traduit cliniquement par des symptômes neuromusculaires (asthénie, nervosité, tremblements au niveau des doigts, de la langue et de la tête, anxiété, faiblesse et fonte musculaires), un amaigrissement contrastant avec un appétit conservé voire augmenté, des troubles digestifs (diarrhée motrice et vomissements), des troubles cardiaques (ou cardiomyopathie : palpitations, tachycardie*, hypertension artérielle), des signes respiratoires (intolérance à l'effort, dyspnée), une polydipsie/polyurie, des troubles osseux, une infertilité, une intolérance à la chaleur (thermophobie) ainsi que des troubles cutanés (**Thirion et al., 2006**), le volume de la glande thyroïde est fréquemment augmenté de façon symétrique et homogène formant un goitre, la surface de la thyroïde reste lisse.

1.4 Maladie de Basedow (Infra clinique) (Figure 3 annex)

1.4.1. Définition :

La maladie de Basedow (ou de Graves-Basedow) doit son nom à Carl Von Basedow et Robert Graves qui ont étudié cette affection à la fin des années 30, la maladie de Basedow est une thyroïdite auto-immune qui affecte près de 0,5% de la population mondiale et est la principale cause d'hyperthyroïdie (Thirion *et al.*, 2006), elle est caractérisée par une hyperthyroïdie associée à un goitre et dans la moitié des cas à une ophtalmopathie* (ou orbitopathie) en raison de la présence d'auto-anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH ayant un effet thyroostimulant.

La majorité des cas de maladie de Basedow survient chez l'adulte de 20 à 50 ans, il y a une nette prédisposition féminine puisque l'incidence est 7 à 10 fois supérieure chez les femmes que chez les hommes, elle touche aussi les fumeurs (Thirion *et al.*, 2006).

Les anticorps anti-TPO sont également souvent positifs, en histologie, les follicules sont hypertrophiés, le réseau vasculaire bien représenté et il existe un infiltrat inflammatoire lymphocytaire, plus ou moins important, l'échographie* retrouve un goitre modéré hypoechogène*, avec un parenchyme homogène, avec une hypervascularisation diffuse en mode Doppler (Braley-mullen *et al.*, 1999).

Il s'agit d'une maladie auto-immune, caractérisée par des immunoglobulines thyro stimulantes produites par des lymphocytes B à l'intérieur même de la thyroïde, les plus courantes sont les *anticorps anti récepteurs de la TSH* car elles entrent en compétition avec la TSH au niveau de ses récepteurs membranaires, ces immunoglobulines de type G sont responsables de l'hypertrophie des thyrocytes*, leur dosage permet d'établir le diagnostic, mais leur taux n'est pas corrélé à l'intensité des signes cliniques, ces anticorps anti-récepteurs de la TSH ne sont pas les seules immunoglobulines responsables de cette pathologie, il existe par exemple également des *anticorps anti-thyroglobuline*, Wémeau, (2010) cette maladie peut être déclenchée par :

- un stress ou un traumatisme psychologique.
- un coup, surtout sur la loge thyroïdienne.
- une surcharge en iode.

- une modification hormonale telle que la grossesse.

Elle évolue habituellement par poussées, même si les formes frustes peuvent parfois se résoudre spontanément, la sensibilisation des lymphocytes **T** aux antigènes intra thyroïdiens donne naissance à des auto anticorps* (à partir de lymphocytes **B** activés) dirigés contre ces antigènes, la production d'anticorps capables de se fixer sur les récepteurs de la **TSH** et de les activer est habituellement proportionnelle aux signes cliniques de thyrotoxicose, la thyroïde auto-immune est infiltrée de manière caractéristique par des lymphocytes **T**, tant **CD8+** que **CD4+**, ces cellules **T**, expriment une variété de récepteurs de cellules **T**, plus restreinte que celle que l'on trouve sur les cellules **T** circulantes du même patient, ce qui implique que cette diversité moindre des cellules **T** intra thyroïdiennes est due à la concentration des cellules **T** spécifiques de peptides dérivés de la thyroïde.

Le facteur de stimulation est donc une immunoglobuline (IgG), qui se fixe sur le récepteur de la TSH, et entraîne une activité d'hypersécrétion en activant le système Adénylcyclase- AMPc, ces anticorps sont dénommés TSI* (thyroid stimulating Immunoglobuline) ou Tsab*(thyroid stimulating antibodies) (Willem, 2010).

1.4.2. Association basedowienne

- Ophtalmopathie basedowienne :

L'ophtalmopathie (ou orbitopathie) est présente chez 50% des patients atteints de la maladie de Basedow, elle est liée à un œdème et une inflammation des muscles périorbitaires de manière bilatérale symétrique, elle associe exophtalmie, rétraction de la paupière et œdème périorbitaire, elle peut persister malgré un traitement efficace de l'hyperthyroïdie et peut se compliquer d'une atteinte cornéenne et d'une névrite optique compressive (Orgiazzi et Madec, 1986).

-l'exophtalmie :

L'exophtalmie est une orbitopathie rencontrée dans 30 à 80% des cas, l'âge et le sexe masculin étant des facteurs de risque, le goitre est habituellement diffus, indolore, sans signes compressifs ni adénopathies, l'augmentation d'hormones thyroïdiennes provoque un amaigrissement rapide du patient malgré un appétit conserve ou augmente, le

rythme cardiaque s'accélère, des palpitations s'ajoutent à la légère tachycardie (**Hazard et Perlemuter, 2000**)

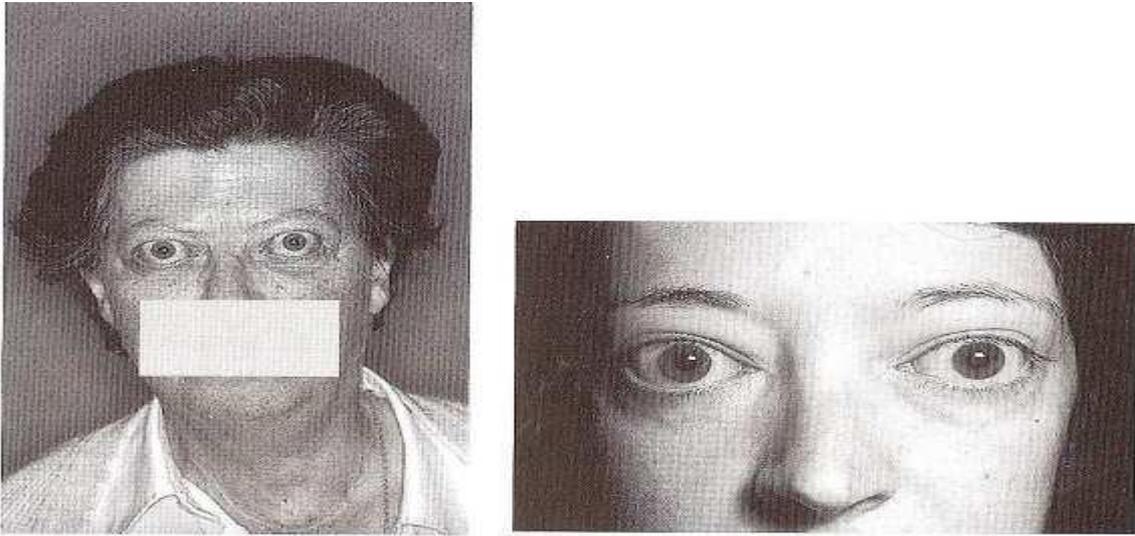


Figure 5 : Exophtalmies basedowiennes. (Hazard et permuter, 2000)

-Myxœdème pré tibial :

Dans 1 à 2% des cas, les patients souffrants de la maladie de Basedow présentent également une atteinte cutanée sous la forme d'un myxœdème chronique (à ne pas confondre avec le myxœdème hypothyroïdien) ; ce nombre atteint les 15% chez ceux souffrant d'une ophtalmopathie basedowienne, le myxœdème pré tibial peut parfois recouvrir entièrement le dessus de pied en ne laissant apparaître que les orteils., le signe du godet est absent en raison de l'infiltrat lymphoplasmocytaire responsable de l'œdème, le myxœdème pré tibial est plus convenablement appelé dermopathie thyroïdienne puisqu'elle peut se localiser au niveau des mains, des bras, des épaules, des poignets, des oreilles et de la face (**Leonhardt et Heymann, 2003**).

1.4.3 Résistance à l'apoptose des thyrocytes lors de maladie de Basedow :

A l'instar de la maladie de Hashimoto et des thyroïdites lymphocytaires canine et féline, la maladie de Basedow est également une thyroïdite caractérisée par une infiltration lymphoplasmocytaire de la glande dont l'origine est encore non entièrement élucidée, cependant lors de maladie de Basedow, les thyrocytes ne subissent pas d'apoptose malgré

l'expression simultanée des récepteurs membranaires Fas et Fas-L, des mécanismes anti-apoptotiques favoriseraient la survie des thyrocytes dans la thyroïdite de Basedow, en effet, l'infiltrat inflammatoire serait principalement de type Th2 (nombreux lymphocytes T auxiliaires de type 2 et lymphocytes B) favorisant l'immunité humorale. Les LTa2 sécrètent moins d'IL-2, TNF- α et IFN- γ mais plus d'IL-4, IL-5 et IL-10 que leurs homologues de type1, ce qui permet la maturation des lymphocytes B et une réponse immunitaire essentiellement à médiation humorale, il semble aujourd'hui que la mort des thyrocytes lors de thyroïdite auto-immune ne soit pas la conséquence uniquement d'une perturbation de la voie apoptotique Fas /Fas-L mais qu'elle résulte plutôt d'interactions complexes entre l'expression de gènes pro- et anti-apoptotiques, les études immunohistochimiques de thyroïdes d'individus atteints de maladie de Basedow ont montré que la sécrétion d'IL-1 β par les cellules inflammatoires était augmentée (**Eguchi k, 2001**), l'IL-1 β stimule l'expression de Fas et diminue celle de Fas-L par les thyrocytes ; elle réduirait potentiellement la résistance des thyrocytes à l'apoptose via les récepteurs Fas/Fas-L mais pourrait stimuler la prolifération des thyrocytes *in vivo* (comme c'est le cas *in vitro*), c'est pourquoi l'IL-1 β pourrait jouer un rôle important dans la prolifération et l'apoptose des thyrocytes.

La cascade apoptotique peut aussi être modulée par l'expression de molécules anti-apoptotiques appartenant à la famille des Bcl-2 (le gène Bcl-2 tient son nom des lymphomes à cellules B où sa surexpression sur les lymphocytes inhibe leur apoptose), en effet, il a été observé que le gène Bcl-2 était surexprimé par les thyrocytes de basedowiens (alors que sous-exprimé lors de thyroïdite de Hashimoto) (**Quarantino, 2004**).

1.4.4 L'hyperthyroïdie iatrogène :

La plupart de ces hyperthyroïdies ont pour origine une administration de médicaments iodés: amiodarone (Cordarone®), produits de contraste iodés (DotaremR®, IopamironR®...), antiseptiques iodés (Bétadine®)...

Deux mécanismes ont été mis en cause : (**Christen et Von Herrath, 2004**)

- Un apport brutal et excessif d'iode sur une pathologie thyroïdienne sous-jacente.
- Une toxicité de l'iode entraînant une lyse des thyrocytes. En revanche, le lithium (Teralithe®), ou encore les interférons (α surtout comme le Viraferon®) peuvent également engendrer des hyperthyroïdies, mais le mécanisme n'est pas encore compris.

La thyrotoxicose dite factice peut être classée dans les hyperthyroïdies iatrogènes, puisqu'elle est causée par la prise d'hormones thyroïdiennes dans le but de perdre du poids, la glande reste de petite taille, souple, avec un taux de thyroglobuline effondré voire nul.

2. HYPOTHYROÏDIES : (Figure 4 annex)

Les hypothyroïdies auto-immunes ont souvent un caractère familial, plus souvent encore que la maladie de Graves-Basedow, elles peuvent faire partie de syndromes poly endocriniens auto-immuns où elles sont associées à des atteintes auto-immunes d'autres glandes endocrines. Elles réalisent deux tableaux principaux : la thyroïdite de Hashimoto et le myxœdème *primitif. La thyroïdite de Hashimoto touche la femme d'âge moyen thyroïde, des tableaux plus rares d'hypothyroïdie auto-immune peuvent être rencontrés :

- auto anticorps bloquant le récepteur de la TSH.
- après thyroïdectomie subtotale pour maladie de Graves-Basedow.
- après traitement par des cytokines (interférons*, interleukine 2*).

L'hypothyroïdie se définit comme une insuffisance d'hormones thyroïdiennes, c'est le dysfonctionnement le plus fréquent de cette glande, son diagnostic se fait par le dosage de la TSH, lors d'un examen de routine ou suite à des signes cliniques, les valeurs de référence du taux plasmatique de TSH sont comprises entre 0,3 et 6mU/L soit 1,8 à 36 pmol/, c'est seulement en cas d'élévation anormale de la TSH que l'on dose éventuellement l'hormone T4 libre, qui est habituellement comprise entre 10 et 23 pmol/L.

Cette carence hormonale concerne les femmes dans la très grande majorité des cas (sex-ratio de 1/10), souvent avec des antécédents familiaux, la moyenne d'âge de survenue est de 60 ans, mais on observe un pic d'incidence au moment de la ménopause, on différencie l'hypothyroïdie manifeste, de l'hypothyroïdie frustrée, cette dernière est définie par une concentration plasmatique anormalement élevée de TSH avec une valeur de T4 libre normale, dans ce cas, elle est asymptomatique ou presque, il faut quand même préciser que la TSH peut augmenter pour de rares raisons autres qu'une hypothyroïdie, comme par exemple un adénome thyroïdien, cela en fait un marqueur fiable (**An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. 2007**).

2.1 Fréquence et facteurs de risque :

- Les femmes et les personnes âgées de plus de 50 ans sont les plus touchées.
- Les personnes qui ont des antécédents familiaux de la maladie de la thyroïde ou de la maladie auto-immune (diabète de type 1*, etc.)
- La grossesse peut causer une affection auto-immune transitoire de la glande thyroïde.
- Le tabagisme durant l'allaitement.
- Carences nutritionnelles d'iode, sélénium, zinc. Avant les années 1920, la carence en iode était la principale cause d'hypothyroïdie, depuis qu'on ajoute de l'iode au sel de table, cette carence est devenue rare dans les pays industrialisés.
- Un excès d'iode.
- La prise de certains médicaments : Par exemple, le lithium (troubles psychiatriques) et l'amiodarone* (problèmes cardiaques).

2.2 Causes :

- Traitement du goitre exophtalmique par iode radioactif ou par thyroïdectomie.
- Stade terminal de la thyroïdite chronique d'Hashimoto.
- Défaut congénital (absence de la glande thyroïde à la naissance).
- Ablation chirurgicale de la glande thyroïde (traitement du cancer de la thyroïde).
- Affection de l'hypophyse ou de l'hypothalamus.
- Thyroïde post-partum.
- Infection bactérienne ou virale de la glande.

2.3 Symptômes et signes cliniques :

Les symptômes sont liés au ralentissement du métabolisme, ils dépendent de la gravité de la déficience en hormones thyroïdiennes et apparaissent de manière progressive. Certaines Personnes ne présentent aucun symptôme; le bilan sanguin permettra alors d'établir un diagnostic :

- Un manque d'énergie et de la fatigue.
- Une frilosité.
- Un gain de poids.
- Un rythme cardiaque ralenti.
- Constipation.
- Une peau pâle et sèche.
- Des cheveux secs, perte de cheveux.

- Une confusion, une difficulté à se concentrer et des pertes de mémoire.
- Voix plus grave et plus enrrouée.
- Apparition d'un goitre : augmentation de volume de la glande thyroïde; n'indique pas toujours la présence d'une affection.

2.4 La thyroïdite d'Hashimoto(Chronique)

2.4.1. Définition :

La thyroïdite de Hashimoto (ou maladie de Hashimoto) est une thyroïdite chronique auto-immune, cette thyroïdite a été décrite pour la première fois en 1912 par Haraku Hashimoto, un chirurgien japonais (**Willem, 2010**).

Il n'existe pas de classification internationale des maladies thyroïdiennes auto-immunes permettant de définir clairement la thyroïdite de Hashimoto, certaines définitions sont fondées sur l'étude anatomopathologique de la thyroïde : certains auteurs distinguent la thyroïdite lymphoplasmocytaire (caractérisée par une infiltration lymphoplasmocytaire de la glande) et la thyroïdite de Hashimoto (caractérisée par la présence d'une atrophie, d'une fibrose et de cellules éosinophiles dans la thyroïde).

Comme la maladie de Basedow, c'est une maladie auto-immune, **la thyroïdite de Hashimoto (TH)** est la plus fréquente des thyroïdites lymphocytaires chroniques, sa définition, non consensuelle, repose sur l'association d'un goitre et d'auto-anticorps antithyroïdiens, avec ou sans hypothyroïdie et sur le plan histologique par une infiltration lymphocytaire avec atrophie, fibrose et des cellules éosinophiles, l'évolution se fait vers une atrophie de la glande, souvent plusieurs années après l'apparition de l'hypothyroïdie. Sur le plan échographique l'inflammation se traduit par une hypo-échogénicité du parenchyme ; l'échographie n'est pas indispensable au diagnostic. Quarante pour cent des **goitres des adolescents** seraient dues à une thyroïdite de Hashimoto, plus souvent chez les femmes, surtout entre 30 et 60 ans ; est le deuxième trouble endocrinien rencontré lors de la **bv grossesse**, après le diabète gestationnel.

Quand ils se présentent ,75% des patients sont eu thyroïdiens, 20% sont hypothyroïdiens et les 5% restants sont hyperthyroïdiens et ont une maladie qui ressemble étroitement à la maladie de Graves (Hashitoxicose), environ 50% des patients passent finalement en hypothyroïdie à la suite de la destruction de la thyroïde (**Chastain, 1982**)

2.4.2 pathogénie :

La thyroïdite de Hashimoto dépend de cellules T sensibilisées spécifiquement aux antigènes thyroïdiens, la contribution d'anticorps stimulant la croissance thyroïdienne étant incertaine, le goitre résulte de la combinaison d'un infiltrat lymphocytaire marqué et d'une hypertrophie de la glande, l'infiltrat cellulaire consiste surtout en cellules T CD8+ ET CD4+ et en quelques cellules **B** qui peuvent former des follicules lymphoïdes, ces cellules expriment des marqueurs d'activation et diverses cytokines peuvent être détectées dans le tissu enflammé, les thyrocytes meurent probablement par apoptose, que les cellules cytotoxiques déclenchent par l'intermédiaire de Fas, des cellules T qui répondent aux antigènes thyroïdiens (en particulier la peroxydase thyroïdienne et la thyroglobuline) peuvent être détectées dans le sang et la glande.

2.4.3 Destruction sélective des cellules folliculaires lors de thyroïdite chronique auto-immune :

Dans la forme classique de la thyroïdite de Hashimoto (avec goitre) et de la thyroïdite lymphocytaire, le tissu thyroïdien normal, composé de structures folliculaires, est progressivement détruit, déstructuré et remplacé par un infiltrat formé de cellules lymphocytaires organisées en centres germinaux lymphoïdes (**Woolf, 1985**), l'infiltrat est formé à la fois par les lymphocytes T et B.

L'origine de cette destruction sélective de la glande thyroïde est la conséquence d'une rupture de la tolérance centrale et périphérique du fait de facteurs génétiques et environnementaux, les mécanismes immuno-pathologiques font intervenir aussi bien l'immunité cellulaire que l'immunité humorale, il semble néanmoins probable que les auto-anticorps n'aient pas un rôle pathogénique majeur dans les thyroïdites auto-immunes chroniques (comme dans la majorité des maladies auto-immunes) ; à l'inverse les lymphocytes T joueraient un rôle important dans la destruction des cellules épithéliales thyroïdiennes, les thyrocytes expriment de nombreux antigènes dont le récepteur de la TSH (RTSH), la thyroperoxydase (TPO = l'antigène majeur des microsomes thyroïdiens), la thyroglobuline (Tg) et, plus récemment, le symport Na⁺/I⁻ (NIS) et la mégaline qui sont d'autant de molécules potentiellement immunogènes (**Duron et al., 2004**).

Les lymphocytes T sont vraisemblablement au premier plan des mécanismes d'activation des cellules B et T auto-réactives effectrices, avec la mise en évidence de plusieurs types de clones LT CD4⁺ (LT auxiliaires) spécifiques pour certains antigènes tels que la thyroglobuline (Tg) et plus récemment la thyroperoxydase (TPO) (**Thirion et al., 2006**), les cellules Th1 prédominent et des clones de lymphocytes T, capables de lyser *in vitro* les cellules thyroïdiennes autologues, ont pu être caractérisés chez des patients atteints de thyroïdite de Hashimoto, des anomalies de régulation immunitaire ont également été rapportées avec une diminution des lymphocytes T CD8⁺ (LT cytotoxiques) circulants, une diminution des fonctions suppressives est observée *in vitro* (**Spencer et al., 1998**).

Ensuite, il a été mis en évidence une expression inappropriée de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de type II (CMH II) et de molécules de co-stimulation par les thyrocytes (qui ne sont pas exprimées sur les thyrocytes normaux). La présentation d'auto-antigènes par les molécules du CMH de type II provoque une activation des lymphocytes infiltratifs qui se différencient en lymphocytes Th1 sécréteurs de cytokines ce qui maintient le processus auto-immun, de plus, l'IL1 β , cytokine produite par les cellules présentatrices d'antigènes, joueraient un rôle important dans la destruction des thyrocytes en induisant l'expression de molécules de co-stimulation qui constituent un puissant signal nécessaire à l'activation des lymphocytes auto-réactifs (**Salmaso et al., 2002**).

Enfin, il existe également des signaux aptogènes, l'activation de la voie apoptotique Fas/Fas Ligand est, en effet, un mécanisme habituel des processus pathologiques autoimmuns, cette voie majeure de l'apoptose cellulaire implique l'interaction entre un récepteur membranaire Fas porté par la cellule cible et son ligand Fas-L porté par la cellule cytotoxique, cette voie apoptotique jouerait un rôle important dans le contrôle du volume thyroïdien (**Ludgate et Jasani, 1997**).

En effet, c'est l'équilibre entre l'action trophique de la TSH et l'apoptose des thyrocytes (qui, à l'état normal, expriment Fas mais très peu Fas-L) qui permet le maintien du volume de la glande, dans la thyroïdite de Hashimoto, la disparition des thyrocytes résulterait d'un déséquilibre entre la régénération cellulaire restée normale et une apoptose fortement augmentée, l'expression aberrante des Fas-L par les thyrocytes, probablement due à la synthèse de cytokines par les cellules Th1, induit leur apoptose

fratricide (apoptose induite par les thyrocytes adjacents), l'interleukine IL1 β , qui induit l'expression de Fas sur les thyrocytes, participe aussi à l'activation de cette voie apoptotique, l'expression de Fas-L par les thyrocytes et celle de Fas par les lymphocytes infiltratifs pourraient aboutir à la destruction lymphocytaire, en fait, les lymphocytes infiltratifs résistent à l'apoptose en surexprimant la protéine anti-apoptotique Bcl2 et peuvent accroître indirectement l'apoptose des thyrocytes par la production de cytokines pro-apoptotiques (IFN- γ , TNF- α , IL2 et IL8), d'autres voies apoptotiques sont probablement impliquées, cependant cette voie Fas/Fas-L semble particulièrement importante dans le mécanisme physiopathologique à l'origine de la destruction des thyrocytes dans la thyroïdite de Hashimoto (*Giordano et al., 1997*).

2.4.4 Désordres auto-immuns associés aux thyroïdites auto-immunes :

Les thyroïdites auto-immunes peuvent être associées à d'autres atteintes auto-immunes d'organes comme la maladie de Biermer* (174), le vitiligo*, la maladie coeliaque*, la myasthénie*, le syndrome de Gougerot-Sjögren* ou la polyarthrite rhumatoïde*, elles peuvent également être associées à d'autres atteintes auto-immunes endocrines comme l'insuffisance surrénalienne primaire (maladie d'Addison*), le diabète sucré de type 1* ou l'insuffisance ovarienne. Cette association se rencontre plus fréquemment dans le cadre de la polyendocrinopathie auto-immune de type 2, aussi appelée syndrome de Schmidt, qui est le syndrome immunoendocrinopathique le plus fréquent chez l'homme (*Loukili et al., 2004 ; Leonhardt et Heymann, 2003*).

2.5 Atrophie thyroïdienne idiopathique (myxoedème) :

Le terme myxoedème décrit la forme grave d'hypothyroïdisme dans laquelle un dépôt de substances mucineuses épaisse la peau et les tissus sous-cutanés, mais on l'utilise souvent pour désigner l'hypothyroïdisme en général, quelle qu'en soit l'origine l'atrophie thyroïdienne idiopathique, comme la thyroïdite de Hashimoto, est plus fréquente chez les femmes, les biopsies de la glande montrent un infiltrat lymphocytaire, de la fibrose et de l'atrophie, les anticorps antithyroïdiens habituels sont présents pratiquement dans la même proportion de patient que dans la thyroïdite de Hashimoto.

2.5.1 pathogénie :

De l'atrophie thyroïdienne idiopathique est intéressante : dans la maladie de Graves, des anticorps stimulent le métabolisme des thyrocytes ; dans le goitre* simple et de hashimoto, des anticorps stimulent la croissance, alors que dans l'atrophie thyroïdienne idiopathique, des anticorps bloquent à la fois la croissance et le métabolisme, parfois, les anticorps bloquant la croissance surviennent en absence d'anticorps bloquant la fonction, ces derniers paraissent être des anticorps primaires qui réagissent avec les récepteurs de la TSH ou avec d'autres sites membranaires, la raison de leur production étant inconnu, les anticorps maternels bloquant la croissance peuvent jouer un rôle dans l'échec du développement thyroïdien in utero, menant ainsi au crétinisme hypothyroïdien.

La maladie thyroïdienne auto-immune montre que l'état clinique dépend de l'équilibre entre les effets des cellules T sensibilisées et des autoanticorps contre les antigènes cibles, à cet égard, elle sert de modèle pour d'autres affections endocrines auto-immunes.

2.6 Les hypothyroïdies d'origine iatrogène :

Elles se rencontrent après des traitements chirurgicaux ou médicamenteux :

- Après post-thyroïdectomie totale ou partielle, dans le premier cas, elle sera définitive, imposant une hormonothérapie substitutive, dans le deuxième, l'effet est variable selon le volume thyroïdien restant. Il faut donc doser régulièrement la TSH, même plusieurs mois après la chirurgie.
- Après traitement par iode radioactif, une hypothyroïdie transitoire peut survenir dans les semaines qui suivent, ou au contraire définitive, jusqu'à plus de 10 ans après le traitement, les dosages réguliers de la TSH sont aussi indispensables.
- Après radiothérapie de la région cervicale (cancer ORL par exemple), l'hypothyroïdie est possible encore des années après, on réalise un dosage annuel de la TSH.
- Après traitement par l'amiodarone (Cordarone®), dont un comprimé apporte plus de 500 fois la quantité d'iode journalière recommandée, elle disparaît généralement après l'élimination de la surcharge iodée.
- Sous traitement par le lithium (troubles maniaco-dépressifs), dans environ 10% des patients, surtout chez les femmes, le lithium inhibe la lyse de la thyroglobuline et diminue donc la production d'hormones thyroïdiennes, il n'y a pas de contre-indication à associer traitement hormonal substitutif et lithium. (**Leonhardt et Heymann, 2003**).

II. Les auto-antigènes thyroïdiens :

La différents auto antigènes impliqués dans les maladies auto-immunes thyroïdiennes sont la thyroglobuline (Tg), la thyroperoxydase (TPO), le récepteur de la TSH (R-TSH) et le transporteur de l'iodure (NIS : Na⁺/I⁻ Symporter), leur localisation, leur poids moléculaire, leur fonction et la fonction des anticorps qui leur sont associés sont rassemblés dans le tableau 1.

Antigène	Fonction	PM	Sites	Fonction anticorps
TPO	Enzyme	100 kD	Pôle apical Cytoplasme	Cytotoxicité par complément + ADCC
Tg	Pro-hormone	600 kD	Pôle apical Pôle basal Colloïde Sérum	Antihormones
R-TSH	Récepteur	85 kD	Pôle basal	Stimul. ou inhib. synthèse T3 + T4 répllication cellulaire
NIS	Transporteur de l'iodure	69 kD	Pôle basal	Blocage transporteur

Tableau 1 : Les principaux autoantigènes thyroïdiens (Mayer et Orgiazzi)

1. La TSH ou thyrotropine :

Est une glycoprotéine constituée de deux chaînes polypeptidiques et de glucides (22%), elle est synthétisée et sécrétée par l'antéhypophyse, son poids moléculaire est d'environ 30 000, elle agit sur des récepteurs membranaires liés aux protéines G de la cellule épithéliale thyroïdienne en activant l'adénylcyclase et probablement la phospholipase C, la stimulation du récepteur de la thyrotropine augmente la captation d'iode et la synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes T3 et T4 par activation de

l'expression de la thyroglobuline et de la peroxydase thyroïdienne, d'autre part elle favorise la prolifération cellulaire pouvant conduire à la formation d'un adénome thyroïdien.

2. La thyroglobuline (Tg) :

Est une macromolécule (660 kDa) qui sert de support à la synthèse des hormones thyroïdiennes, produite uniquement par les thyrocytes, elle est également retrouvée dans la substance colloïde dont elle est le constituant essentiel, son immun réactivité est conditionnée par sa glycosylation et son degré d'iodation, elle comporte une quarantaine des épitopes potentiels regroupés en six domaines, la thyroglobuline reconnue par des auto-anti-corps anti-Tg au niveau d'un nombre limité d'épitopes, elle joue un rôle clé dans la biosynthèse des hormones thyroïdiennes, a peu près 75% du contenu total de protéine dans le follicule thyroïdien se compose de TG (**Mayer et Orgiazzi, 2000**).

3. La thyroperoxydase TPO :

Représente une des cibles principales des auto-antigènes concernant les maladies auto-immunes de la thyroïde. Cela fait quelques années qu'on a montré son identité avec "l'antigène microsomal", la thyroperoxydase est une protéine transmembranaire localisée essentiellement au pôle apical des thyrocytes, l'est une enzyme clé de la synthèse des hormones thyroïdiennes : elle assure l'oxydation de l'iodure capté dans le sang par les thyrocytes, sa fixation sur les résidus tyrosines de la thyroglobuline (organification de l'iode), et le couplage de résidus iodotyrosines en iodothyronines, son activité enzymatique est catalysée par un groupement hémique, deux formes différentes de la TPO sont produites par épissage alternatif : TPO1 (101 kDa) et TPO2 (107 kDa), toutes deux sont reconnues par l'auto anticorps, elles présentent deux à six épitopes linéaires ou conformationnels (**Mclachlan et Rapoport, 1992; Toubert, 2001**), la thyroperoxydase connue auparavant comme l'antigène microsomal, est une hémoprotéine dont le groupe prosthétique est vraisemblablement la protoporphyrine, elle possède 2 à 6 épitopes reconnus par les anticorps anti-TPO, il existe deux iso formes de TPO, la TPO et la Tg partagent des épitopes communs, la production recombinante de la TPO élimine les problèmes de pureté qui ont été trouvés dans les productions de l'antigène microsomal, ces productions ont été contaminées avec la thyroglobuline, un autre antigène thyroïdien important (**Kohno et al., 1988**).

4. Le récepteur de la TSH (RTSH) :

Est une grosse protéine de 764 acides aminés (90 kDa), il appartient à la famille des récepteurs couplés aux protéines G, qui comportent 7 segments transmembranaires, il est exprimé sur les faces basolatérales des thyrocytes mais aussi sur le tissu orbitaire rétrobulbaire, sur des lymphocytes et sur des cellules adipeuses, l'expression du RTSH par des fibroblastes pré-adipocytaires crétrobulbaires est probablement à l'origine de l'ophtalmopathie basedowienne de forme soluble du récepteur a également été mise en évidence dans les sérum, l'auto anticorps anti-RTSH le récepteur de la TSH a été clone, il agit par activation de la protéine Gs et stimulation de l'adenylate cyclase cellulaire, il possède un domaine avec 7 segments transmembranaires caractéristiques des récepteurs couples aux protéines G, par ailleurs c'est un hétérodimère comportant deux sous-unités α et β reliées par des ponts disulfures (**Weetman, 2001; Doniach et al, 1956**).

5. Le transporteur de l'iodure :

Le symporteur de l'iodure ou symporteur Na^+/I^- (NIS) a été identifié plus récemment, il est responsable du transport de l'iodure de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule réalisant ainsi le captage de l'iodure a la base de la cellule.

Est une grosse protéine membranaire exprimée au pôle basal des thyrocytes, mais aussi dans d'autres tissus (muqueuse gastrique, glandes salivaires, glandes mammaires), des auto anticorps anti-NIS peuvent inhiber le captage de l'iode, ils ont été retrouvés, avec des fréquences variables, dans le sérum de patients atteints de maladie de Graves-Basedow ou de thyroïdite de Hashimoto (**Laurberg et al., 1998; Morris et al., 1997**).

III. Les auto-anticorps antithyroïdiens :

Les mécanismes lésionnels impliquant des auto-anticorps peuvent être regroupés en quatre groupes:

- Action pathogène directe de l'auto-anticorps.
- Lyse cellulaire par activation du complément.
- Formation et dépôt d'immuns complexes.
- Lyse cellulaire par le biais des cellules immunitaires.

1- Anticorps Anti-Récepteur De La Tsh :

Les auto-anticorps anti-RTSH sont surtout des IgG1, ils reconnaissent essentiellement des épitopes conformationnels répartis le long du domaine extracellulaire responsable de la fixation de l'hormone. En fonction de leurs effets, mesurés dans des tests d'activité biologique, ils ont été désignés par différents acronymes, les anticorps les plus fréquents, qui stimulent l'activité des thyrocytes, initialement appelés LATS, sont aujourd'hui désignés par les termes de TSAb ou TSI, ils reconnaissent le plus souvent des épitopes localisés vers l'extrémité N-terminale (autour des acides aminés 34-37, 40, 42-45 et 52-56), les anticorps bloquants sont appelés TBAb ou TSBAb, ils reconnaissent plutôt des épitopes proches de l'extrémité C-terminale (acides aminés 296-306 et 387-395), la mise au point de tests d'inhibition de liaison de la TSH à son récepteur a permis de détecter des anticorps se liant au RTSH sans distinction de leurs effets activateurs ou inhibiteurs de la fonction thyroïdienne : ce sont des TBII, encore appelés TBIAb, des anticorps bloquants et des anticorps stimulants sont parfois mis en évidence chez un même malade, de façon concomitante ou successive (Nagayama *et al.*, 1991; Akamizu *et al.*, 2000).

2 - Les anticorps antithyroperoxydase (anticorps anti-TPO) :

L'utilisation de coupes au cryostat de thyroïde humaine ou de primate a permis de mettre en évidence, par immunofluorescence indirecte dans le sérum de malades atteints de diverses pathologies thyroïdiennes, des anticorps marquant le cytoplasme des thyrocytes, les antigènes reconnus sont retrouvés dans la fraction microsomale de ces cellules, et ces anticorps ont longtemps été désignés par le terme d'anti-microsomes thyroïdiens, en 1985 la thyroperoxydase (TPO) a été identifiée comme la cible majeure de ces anticorps et, depuis, on ne s'intéresse plus qu'à ces anticorps anti-TPO, les anticorps anti-TPO sont essentiellement des IgG, ils reconnaissent un nombre limité d'épitopes. Ils peuvent exercer un effet toxique direct en inhibant l'activité de l'enzyme, ou entraîner la lyse des thyrocytes soit en activant le complément soit par un mécanisme d'ADCC (Czarnocka *et al.*, 1985).

3 - Les anticorps anti-thyroglobuline (anticorps antiTg):

L'anti -Tg ont été la première auto anticorps anti thyroïde identifiés par immunofluorescence indirecte, ce sont surtout des IgG, ils n'ont pas d'effet cytotoxique et ne sont pas responsables de pathologies transitoires chez le nouveau-né, ils peuvent former

avec la Tg des complexes immuns fixés in situ ou circulants, mais leur rôle pathogène n'est pas clairement établi, ils reconnaissent en général un nombre limité d'épitopes qui diffèrent de ceux qui sont utilisés dans les dosages immunologiques de la Tg. Selon le statut du patient (âge, sujet sain ou porteur de telle ou telle pathologie thyroïdienne ou d'une autre maladie auto-immune), la spécificité de ces anticorps peut différer, et des cartes épitopiques associées à ces différentes pathologies ont été décrites, enfin des anticorps reconnaissant des déterminants antigéniques communs à la Tg et à la TPO (anticorps "anti-TGPO") ont été décrits (**Bouanani et al., 1991; HENRY et al., 1990**).

4 - Les anticorps anti-transporteur de l'iodure (anticorps anti-NIS) :

Des anticorps anti-NIS ont été détectés chez 22% des basedowiens et chez 0 à 24% des patients ayant une thyroïdite de Hashimoto selon les études menées mais leur implication physiopathologique reste à préciser la fréquence de ces anticorps ne semble pas corrélée avec la sévérité et la progression des maladies auto-immunes de la thyroïde, ce qui a été attribué à la méthodologie utilisée pour la détection de ces anticorps, en effet, l'inhibition de la capture des iodures par les anticorps anti-NIS sériques retrouvés varie selon la technique de dosage utilisée, par ailleurs, il semble également que les différentes techniques permettent la détection d'épitopes linéaires sans tenir compte de leur conformation spatiale indispensable à leur action biologique fonctionnelle, les nombreux travaux souvent contradictoires publiés sur ces dosages traduisent la complexité de leur interprétation dans les maladies auto-immunes thyroïdiennes, au total, il semble à l'heure actuelle que le NIS ne joue pas un rôle majeur dans l'auto-immunité thyroïdienne (**Roti e et al., 1992**).

5 - Autres auto anticorps antithyroïdiens *Anticorps anti-T3, anti-T4* :

Ces anticorps, très rares, peuvent être responsables d'artefacts dans les dosages des analyses correspondants (dans un sens ou dans l'autre : surestimation ou sous-estimation), ils ne semblent pas avoir d'effet sur l'activité biologique de ces hormones, leur présence est suspectée devant des discordances entre le bilan hormonal et la clinique, ils sont mis en évidence par des tests de liaison avec des hormones marquées à l'iode 125, les complexes formés sont précipités par le polyéthylène glycol, la radioactivité est mesurée sur le culot, et les résultats sont exprimés en pourcentages de liaison (**Kohno et al., 1988**).

V. Facteurs de prédisposition

1 - Prédilection génétique :

Une fréquence excessive de maladies thyroïdiennes auto-immunes dans certaines familles a été mise en évidence suggérant le rôle de la génétique.

Facteurs de susceptibilité	Thyroïdite de Hashimoto	Maladie de Basedow
Présentation antigénique CMH Gènes LMP et TAP	Allèles HLA-B8, -DR3, DR4, DR5, -DQA1*0201/*0301, -DQB1*0201 et -DQB1*0301 (Caucasiens), -DR9 (Chinois), -DR8 (Coréens), -DRB1*04 et -DQB1*03 (Brésiliens) Haplotypes HLA-DRB1*1404-DQA1*0104-DQB1*05 (Indiens) -DRB1*0901-DQA1*0302-DQB1*0303 (Japonais) Allèles menant à la substitution d'une histidine par un résidu arginine en position 60 de la LMP2	Allèles HLA-DR3, -DRB1*0304, -DQB1*02, -DQB1*0301/4, DQA1*0501 (Caucasiens) et -DR5 Allèles TAP1*0301, TAP2*0101 et TAP2*0401
Prolifération Lymphocytaire Gène CTLA-4 Gène CD40 (GD-2) Gène BTK Gène FOXP3 Gènes "immuno-modulateurs"	Polymorphisme C60T Pas d'association Association démontrée Gènes IL-1, IFN- γ et PTPN22 (polymorphisme R620W) Locus 5q31-q33 (code pour différentes cytokines)	Polymorphismes C60T et T17A Polymorphisme C/T dans la séquence de Kozak : Génotype CC (Caucasiens, Japonais, Coréens) Association démontrée Association démontrée Gènes IL-1, IFN- γ (allèle 5), IL-16, PTPN22 (R620W)
Immunogénicité antigénique Gène Tg Gène R-TSH Locus GD-1 (K : 14q31)	Polymorphisme au niveau de l'exon 33	Polymorphisme au niveau de l'exon 33 ? (résultats contradictoires) Association démontrée
Autres Locus HT-1 (K : 13q32) Locus HT-2 (K : 12q22) Anomalies chromosomiques	Association démontrée chez Caucasiens Association démontrée chez Caucasiens Syndrome de Turner, Syndrome de Down, syndrome de microdélétion 22q11 (deux cas)	Association démontrée chez Caucasiens Association démontrée chez Caucasiens Syndrome de Turner, Syndrome de Down, syndrome de microdélétion 22q11 (deux cas)

	décrits dans la littérature)	décrits dans la littérature)
--	------------------------------	------------------------------

Tableau 2 : Facteurs génétiques de susceptibilité au déclenchement des thyroïdites auto-immunes

Eléments soulignés : rôle “protecteur”

Abréviations : CD40 Cluster of Differentiation ; CMH : Complexe Majeur d’Histocompatibilité ; CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4 ; DLA : Dog Leukocyte Antigen ;

GD : Graves’ Disease ; HLA : Human Leukocyte Antigen ; IL : Interleukine ; IFN : Interféron ; K : Chromosome ; LMP : Large Multifunctional Proteosome ; PTPN22 : Protein Tyrosine

Phosphatase-22 ; R-TSH : Récepteur de la Thyroestimuline ; TAP : Transport of Antigen Processing ; Tg : Thyroglobuline.

2. agents de l’environnement :

En cause restent mal connus, certaines observations suggèrent un rôle possible du virus HTLV-1, cette infection est relativement fréquente au Japon, mais très rare dans d’autres parties du monde, et il est improbable qu’elle puisse expliquer tous les cas de thyroïdite de Hashimoto, l’irradiation, par exemple après la catastrophe de Chernobyl, est associée à une incidence accrue d’auto-immunité thyroïdienne, mais on ignore dans quelle mesure une étiologie de ce type intervient dans les formes sporadiques, la haute prévalence d’une auto-immunité thyroïdienne latente dans les populations occidentales, suggère soit que les facteurs environnementaux seraient très largement répandus dans la population soit qu’il existe des facteurs externes non spécifiques, ce qui est conforme au concept actuel d’après lequel les réponses auto-immunes se développeraieent après toute altération de l’organe cible quel que soit le processus inflammatoire responsable.

- Sexe et âge :

De façon générale, la prévalence des auto anticorps chez les sujets sains augmente avec l’âge chez la femme mais pas chez l’homme ; un pic de fréquence est observé vers l’âge de 60 ans. (Leonhardt et Heymann, 2003).

-Statut iodé :

La prévalence des maladies thyroïdiennes auto-immunes est faible dans les zones de carence iodée, elle augmente après supplémentation iodée, les habitants des régions ayant

un apport alimentaire élevé en iode présentent une prévalence élevée d'hypothyroïdies infra cliniques associées à la présence d'anticorps antithyroïdiens. (**Ring et Lakkis, 1999**).

-Autres facteurs iatrogènes :

Certaines thérapeutiques médicamenteuses peuvent induisent des dysthyroïdies, en particulier, le lithium est responsable de maladies de Basedow ou de Hashi-toxicoses, souvent réversibles a l'arrêt du traitement, il en est de même avec l'utilisation de cytokines telles que l'interféron dans les traitements des hépatites chroniques, des pathologies hématologiques, de certaines tumeurs solides ainsi que de la sclérose en plaque (**Rotondi et al., 2000; Koh et al., 1997**).

3eme partie

Exploration

I. Diagnostic et traitement des dysendocrinies thyroïdiennes auto-immunes

1. Diagnostic des atteintes :

1.1. Imagerie :

L'imagerie de la glande thyroïde offre le choix entre 2 examens : un examen morpho-fonctionnel, la scintigraphie qui peut se réaliser selon plusieurs modalités, et un examen morphologiques, de façon schématique, les examens d'imagerie sont demandés lors du diagnostic d'une affection thyroïdienne, soit pour explorer un trouble fonctionnel (hyper ou hypothyroïdie), soit pour explorer un trouble morphologique (nodule thyroïdien).

Dans l'exploration d'une dysthyroïdie, les examens d'imagerie viennent *après* que le trouble a été affirmé grâce aux examens biologiques, devenus très performants, l'imagerie est facultative et généralement limitée à la scintigraphie en cas d'une atteinte primaire et aide essentiellement au diagnostic étiologique, l'imagerie éventuelle des dysthyroïdies secondaires (d'origine hypophysaire ou hypothalamique) sort du cadre de ce cours, par contre en cas de trouble morphologique, les examens d'imagerie viennent en première intention, ils guident et permettent d'optimiser les autres examens complémentaires : notamment ponction avec étude cytologique, l'imagerie joue évidemment un rôle majeur, l'imagerie thyroïdienne et cervicale est complétée par des examens du thorax, du squelette et d'autres organes selon les points d'appel cliniques et la forme histologique du cancer. (**Duron et Coll, 2006**).

1.1.1. La scintigraphie :

Historiquement, la scintigraphie a été la première méthode d'imagerie thyroïdienne. Bien que la définition de l'image, considérablement améliorée par rapport aux origines, reste inférieure à celle des autres méthodes modernes, la scintigraphie est un examen utile grâce à son double aspect morphologique et fonctionnel, mais a été supplantée par l'échographie et la cytoponction dans l'exploration des nodules thyroïdiens.

La scintigraphie thyroïdienne se réalise au moins trois heures après administration d'iode 123, à l'aide d'une gamma-caméra munie d'un collimateursténopé, le patient est immobile (mais peut respirer et déglutir), en décubitus dorsal, le cou en hyper-extension.

Le cartilage thyroïde, la fourchette sternale et toute anomalie palpable doivent être localisés sur le cliché par le médecin isotopiste à l'aide d'une petite source radioactive, le plus souvent, plusieurs clichés sont réalisés sous diverses incidences ou pour couvrir un champ

plus vaste (région sous-maxillaire, partie haute du thorax), l'examen dure environ 15 mn, la mesure à plusieurs temps du taux de fixation de l'iode pour dessiner une « courbe de fixation », n'est plus indiquée qu'en de très rares circonstances (estimation de l'activité thérapeutique à administré pour le traitement d'une hyperthyroïdie par l'iode 131), les dosages hormonaux ont rendu cette pratique obsolète.

1.1.1.2 Résultats :

La scintigraphie thyroïdienne n'est pas utile pour le diagnostic de la thyroïdite de Hashimoto, mais si elle est réalisée, elle se caractérise par une capture normale ou augmenté du traceur et un aspect typique en "damier", en effet, certaines zones du parenchyme restent fonctionnelles, et ont une capture du traceur normale ou augmentée, alors que d'autres zones hypo- ou non fonctionnelles apparaissent "froides".

✓ *Dysthyroïdies*

- *Dans l'hyperthyroïdie*, la scintigraphie aide de façon souvent décisive au diagnostic étiologique : hyperthyroïdie diffuse de la maladie de Basedow, absence de fixation encas d'hyperthyroïdie avec surcharge iodée, de thyroïdite subaiguë ou de thyrotoxicose factice, la scintigraphie peut aider au diagnostic dans certaines situations telles que l'absence d'ophtalmopathie, de titres en anticorps anti-récepteur TSH peu élevés ou d'une association avec un goitre nodulaire, dans la maladie de Basedow, la scintigraphie à l'iode révèle un volume thyroïdien augmenté associé à une hyperfixation diffuse du traceur au niveau de la glande.

- *Dans l'hypothyroïdie*, la scintigraphie n'a guère d'intérêt que chez l'enfant y compris le nourrisson (l'irradiation est très faible si on utilise l'iode 123, l'échographie est souvent difficile). Elle permet d'objectiver la présence de thyroïde en place potentiellement fonctionnelle ou de localiser une ectopie, de suspecter un trouble de l'hormonogénèse (épreuve au perchlorate de potassium).

- La thyroïdite de Hashimoto

-Valeur diagnostic :

Deux séries ont confirmé l'aspect scintigraphique très variable dans la thyroïde de Hashimoto, l'aspect scintigraphique n'est pas spécifique il montre une fixation plus ou moins hétérogène, le captation du traceur peut être normale abaissée ou élevée, il existe parfois des

nodules chauds et l'association avec des nodules hypo fixant est fréquente (**McLachlan et Rapoport, 1992**).

- Indication :

La scintigraphie a un intérêt dans les formes nodulaires où elle permet de préciser le caractère fonctionnel ou non du nodule.

- ✓ *Douleurs de l'aire thyroïdienne*

Elles sont souvent en rapport avec une *thyroïdite subaiguë* dont l'aspect scintigraphique est une hypofixation globale ou plus rarement localisées, en l'absence de surcharge iodée, une échographie peut être réalisée avant ou à la place de la scintigraphie car elle peut montrer un aspect hypoéchogène global évocateur ou objectiver d'autres anomalies douloureuses (hémorragies intrakystiques...).

1.1.2 L'échographie :

Par rapport à la scintigraphie, l'échographie a l'avantage d'être un examen non irradiant et plus répandu donc plus facile à obtenir, elle donne une analyse morphologique de la thyroïde alors que la scintigraphie donne une image fonctionnelle, elle permet de visualiser également les structures extra-thyroïdiennes (adénopathies en particulier), elle présente cependant trois inconvénients : elle est très opérateur-dépendante, elle accède mal au médiastin supérieur, les renseignements obtenus sont purement morphologiques, sans données fonctionnelles, elle ne doit jamais être demandée « pour voir » chez un patient euthyroïdien dont l'examen clinique ne trouve pas d'anomalie : ceci expose à la découverte de micronodules chez 50% de la population, qui inquiètent les patients et dont on ne sait plus que faire.

1.1.2.1 Technique :

Il faut utiliser des sondes de haute fréquence (au moins 7,5 MHz) afin d'avoir une bonne résolution, ce qui limite la visibilité des structures profondes, l'idéal est d'associer une sonde à barrette linéaire (pas de déformation) et une sonde sectorielle (creux sus-claviculaire), même position du patient que pour la scintigraphie, il faut réaliser des coupes longitudinales et transversales et bien étudier les rapports avec les vaisseaux, l'examen est compliqué par les cicatrices de cervicotomie.

1.1.2.2 Résultats :

La thyroïde normale est hyper-échogène par rapport aux tissus voisins, chaque lobe mesure 30 à 50 mm de long, 20 à 25 mm de large et 15 à 20 mm d'épaisseur, l'échographie est rarement nécessaire mais peut être utile lorsque la palpation cervicale révèle des formations nodulaires afin de les caractériser (192).

✓ Dysthyroïdies

- Valeur diagnostic :

La maladie de Hashimoto a un aspect assez typique en échographie, on observe un goitre, une accentuation de la lobulation secondaire à l'hyperplasie, visible par des incisures créant une rétraction du parenchyme prédominant à la face postérieure des lobes, le parenchyme est souvent globalement hypoéchogène et contient des zones hyperplasiques pseudo-nodulaires hyperéchogènes, la vascularisation est hétérogène, l'écho structure hypoéchogène et hétérogène permet de diagnostiquer une thyroïdite. Intéressant sur le plan diagnostique si absence d'Ac, sinon, sert à faire l'inventaire morphologique : taille, nodules

Dans la thyroïdite de Hashimoto, l'échographie montre une augmentation de volume avec une hypoéchogénicité diffuse chez une proportion variable de patients suivant les séries (18 à 77%) (Rasmussen, 1985), l'hypoéchogénicité est associée au développement d'une hypothyroïdie (Rasmussen, 1996), un aspect de micronodulation a aussi été décrit sur une série de 57 patient, la valeur diagnostique de l'hypogénicité est admise mais elle ne peut être évaluée avec précision faute de série comparative (Orgiazzi, 2000).

1.2. Diagnostic Biologique :

Les examens biologiques à la disposition du praticien sont nombreux en pathologie thyroïdienne, le risque est de les prescrire sans stratégie, ce qui amène généralement à les multiplier et expose aux faux positifs. Rappelons que tout résultat de biologie est entaché d'une incertitude, un résultat, même quantitatif sortant des limites - que doit indiquer le laboratoire - ne signifie pas forcément que le sujet est pathologique, comme tout examen clinique ou d'imagerie, un examen biologique possède des faux positifs et faux négatifs (Carayon, 2002).

	Hypothyroïdie	Hyperthyroïdie
--	---------------	----------------

Bilan thyroïdien	<ul style="list-style-type: none"> • TSH ↑↑ • T4L ↓↓ 	<ul style="list-style-type: none"> • TSH < 0,1 mU/L • T4L ↑↑
NFS	<ul style="list-style-type: none"> • Macrocytose avec polyglobuline, parfois anémie • Neutropénie 	<ul style="list-style-type: none"> • Microcytose avec polyglobuline • Neutropénie
Bilan biochimique	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Cholestérol • ↓ Glycémie • ↑ Uricémie • ↓ Na+(dilution) • ↑ PAL osseuses*, CPK*, LDH*, ASAT* • ↑ PRL (galactorrhée) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Cholestérol • ↑ Glycémie • ↑ Calcémie et calciurie • ↑ PAL osseuses • Perturbation du bilan hépatique • Albumine ↓
Auto-anticorps	<ul style="list-style-type: none"> • Dosage d'auto-anticorps : anti-TPO, anti-Tg • Dosage des TGB, TBPA 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosage d'auto-anticorps : anti R-TSH, anti-TPO • Dosage des TGB, TBPA • Dosage des thyroglobuline

Tableau 3 : Diagnostic biologique des hypo – hyperthyroïdies.

1.2. 1. Diagnostic d'une thyroïdite chronique auto-immune :

Le bilan thyroïdien, lorsque l'on suspecte une hypothyroïdie, comprend généralement des dosages hormonaux (TSH, T4 totale et T4 libre) et des sérologies "anti-thyroïdiennes" (dosage des anticorps anti-thyroglobuline, anti-Tg, anti-thyroperoxydase, anti-TPO, et parfois anti-hormones thyroïdiennes, anti-T3 et anti-T4). En effet, le dosage de la T3 n'est pas pertinent lorsque l'on suspecte une hypothyroïdie car la grande majorité de la T3 (> 80%) provient de la désiodation périphérique de la T4.

1.2.1.1 Diagnostic de l'hypothyroïdie primaire

1.2.1.1.1 Dosages hormonaux (Figure 5 annex)

• Dosages des T4 totales :

Le dosage des T4 totales (TT4) s'effectue par méthode radio- ou enzymo-immunologique (RIA = Radio Immuno Assay ou ELISA = Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), les valeurs usuelles, bien que propres à chaque laboratoire, sont généralement comprises entre 51,5 et 128,7 nmol/l, Sachant que de nombreux facteurs "extra-thyroïdiens" peuvent diminuer la concentration sérique en hormones thyroïdiennes et que les auto-anticorps anti-T4 augmentent artificiellement la concentration en T4, l'interprétation de la thyroxinémie seule reste délicate lorsqu'elle est proche de la limite inférieure : en effet, il peut s'agir d'un individu euthyroïdien souffrant d'une "hypothyroïdie fonctionnelle" (ou "euthyroidsick syndrom") ou d'un hypothyroïdien possédant des auto-anticorps anti-T4, lorsque l'on suspecte fortement une hypothyroïdie malgré une thyroxinémie dans les valeurs usuelles, il convient de doser la T4 libre (fT4) ainsi que les anticorps anti-hormones thyroïdiennes (Kempainen *et al.*, 1996; Nachreiner *et al.*, 2002).

• Dosage de la TSH :

La TSH peut être dosée par compétition (RIA ou ELISA) ou par immuno-métrie (IRMA, IEMA), la thyroïdite de Hashimoto, sont des affections chronique s'évoluant souvent sur plusieurs années avant de se traduire cliniquement par une hypothyroïdie (lorsque plus de 75% de la glande est détruite), on comprend donc l'intérêt de doser la TSH sérique puisqu'elle permet de mettre en évidence l'existence d'une hypothyroïdie sub- ou infra-clinique lorsque sa concentration est augmentée malgré des concentrations sériques en T4 totale (TT4) et T4 libre (fT4) dans les valeurs usuelles, la concentration de TSH sérique peut cependant être augmentée chez certains patients euthyroïdiens souffrant de cirrhose-hépatique ou de maladie d'Addison (insuffisance surrénalienne primaire), à l'inverse, la concentration en TSH sérique peut être diminuée, et ainsi se situer dans les valeurs usuelles malgré une hypothyroïdie primaire, lors de traitement à base de dopamine ou de diabète acido-cétosique (Sawin, 1985 ; Van berle, 1990).

Entrent en compétition avec les auto-anticorps sériques circulants vis-à-vis de l'antigène marque à l'iode 125 ; la radioactivité mesurée est inversement proportionnelle à la concentration des auto-anticorps sériques, dans le deuxième cas, un complexe immun se forme entre un réactif 1 composé de l'antigène thyroïdien fixe à une phase solide et les auto-anticorps circulant à doser, ce complexe est ensuite révélé par un réactif 2 constitué soit d'anticorps anti-immunoglobulines humaines porteurs d'un signal, soit de protéine A porteuse aussi du signal, le signal peut être radioactif, enzymatique ou luminescent, une bonne

technique dépend largement de la qualité de l'antigène utilisé dans le dosage, les immuno dosages sensibles et spécifiques utilisent des préparations de TPO hautement purifiée ou de la TPO native, ces méthodes doivent remplacer les tests de recherche d'anticorps anti-microsomiaux non sensibles semi-quantitatifs par hémagglutination, la préparation internationale de référence est le MRC 66/387, cette préparation est disponible au National Institute of Biological standards and controls (Royaume-Uni), elle est utilisée comme standard primaire, les trousse commerciales utilisent ensuite des standards secondaires qui varient suivant les méthodes, la spécificité du dosage peut varier aussi du fait de la contamination par d'autres antigènes thyroïdiens tels que la thyroglobuline par exemple ou bien par la variation de la structure tridimensionnelle de la TPO, l'utilisation de TPO humaine recombinante élimine les risques de contamination mais ne résout pas le problème de différences dans la structure de TPO dépendante de la méthode d'extraction de l'enzyme (**Demers et Spencer, 2002**), les valeurs de référence varient suivant la technique utilisée, le plus souvent elles sont : inférieure à 60 kU/L, la prévalence des anticorps anti-TPO est de l'ordre de 95% pour la thyroïdite de Hashimoto, les anticorps anti-TPO sont présents à titre faible chez environ 10% de la population générale adulte (**Toubert, 2001**), le dosage des anticorps anti-TPO est préconisé dans le cadre du diagnostic de maladie thyroïdienne auto-immune ; ces anticorps seraient la première anomalie apparaissant lors du développement de l'hypothyroïdie secondaire à la thyroïdite de Hashimoto (**Demers et Spencer, 2002**), ils sont prescrits aussi chez les sujets à risque atteints en particulier de polyendocrinopathie auto-immunes, de trisomie 21, ils sont prédictifs du risque de thyroïdite induite par des thérapeutiques telles que l'interféron α , du risque d'hypothyroïdie pendant la grossesse et de thyroïdite du post-partum par ailleurs, il existe un risque accru d'avortements spontanés chez des femmes ayant ces anticorps anti-TPO (**Glinoeur, 1999**), enfin, certains auteurs proposent de doser les anticorps anti-TPO chez les patientes en début de grossesse : des publications montrent que les coefficients intellectuels d'enfants nés de mères atteintes d'hypo-thyroïdie modérée étaient inférieurs à ceux d'enfants nés de mères sans pathologie thyroïdienne connue. (**Herbomez, 2004**).

-AntiTg :

Il existe aussi de nombreuses méthodes de dosage de ces anticorps comme c'est le cas pour les anticorps anti-TPO, elles reposent sur les mêmes principes de dosage, la préparation internationale de référence est le MRC 65/93, l'utilisation de ce standard ne garantit pas que différentes méthodes soient comparables quantitativement ou qualitativement, cette variabilité

inter-méthodes reflète aussi les différences qualitatives dans l'affinité et la spécificité épitopique des échantillons sériques doses, par ailleurs certaines techniques de dosage des anticorps anti-Tg peuvent être perturbées par des valeurs de thyroglobuline sérique très élevées, la prévalence des anticorps anti-thyroglobuline lors des maladies auto-immunes est très inférieure à celle des anticorps anti-TPO: de l'ordre de 25 à 40% dans la maladie de Basedow, 40 à 75% dans les thyroïdites. Les valeurs de référence dépendent de la technique de dosage utilisée ; elles sont en général : inférieure à 60 kU/L. (**Spencer *et al.*, 1998; Toubert, 2001**).

Il existe deux types d'indications de dosage des anticorps anti-Tg :

- La validation d'un dosage de thyroglobuline, puisque les anticorps anti-Tg interfèrent avec le dosage de Tg. Plus récemment certains auteurs) rapportent que ces anticorps anti-Tg pourraient même être utilisés comme « substituts » de l'antigène thyroglobuline pour suivre les patients atteints de cancers différenciés de la thyroïde (**McLachlan et Rapoport, 1992**).
- Dans le cas de maladies auto-immunes avec anticorps anti-TPO négatifs. (**Rasmussen, 1996**).
- Enfin l'étude des épitopes reconnus par ces anticorps anti-Tg montre qu'il sera en différents chez les sujets encore euthyroïdiens et chez les sujets malades cliniquement, ce qui n'est pas le cas pour les anticorps anti-TPO (**McLachlan et Rapoport, 1992**).

1.2.2. Diagnostic de l'hyperthyroïdie auto-immune

1.2.2.1. Diagnostic de la maladie de Basedow :

L'hypothèse d'une maladie de Basedow survient lorsque les observations cliniques mettent en évidence une hypertrophie symétrique de la thyroïde avec une surface lisse et des signes d'hyperthyroïdie parfois associés à une ophtalmopathie infiltrative et à un myxœdème pré-tibial, l'hyperthyroïdie primaire peut être confirmée par dosage des hormones thyroïdiennes (T4 et T3 libres) et de la TSH : les concentrations des hormones thyroïdiennes sont généralement augmentées avec une concentration en TSH effondrée (**Van Herle, 1990**).

Chez le patient présentant une hyperthyroïdie, le diagnostic de maladie de Basedow repose sur l'association d'un goitre diffus vasculaire (souffle audible à l'auscultation de la thyroïde), d'une ophtalmopathie éventuelle et de la présence d'auto-anticorps anti-récepteur de la TSH stimulants. Dans 80% des cas, le diagnostic peut être posé sans le dosage des anticorps anti-R-TSH.

-Anticorps anti récepteur de la TSH :

Responsables de la maladie de BASEDOW Leur dosage (par activation de l'adényl-cyclase ou par une méthode plus simple dite TBII : Thyrotropin Binding Inhibiting Immunoglobulin) est utile pour confirmer la nature basedowienne d'une hyperthyroïdie.

✓ techniques

Il existe plusieurs méthodes de détection des anticorps anti R-TSH : soit des méthodes de type quantitatif «radiorécepteur», soit des méthodes biologiques.

- Les méthodes de type quantitatif Le principe repose sur la compétition entre les anticorps sériques anti R-TSH et de la TSH marquée, vis-à-vis de son récepteur, ce type de technique met en évidence une inhibition de liaison de TSH par des facteurs appelés TBII (TSH-binding inhibitory immunoglobulin) et ne fait pas la différence entre anticorps « bloquants » et anticorps « stimulants », le standard international de référence utilise est le 90/672. Les valeurs de référence pour ce type de dosage sont : inférieur à 1,0 kU/L.

-Les méthodes de type dosage biologique elles permettent de mettre en évidence les effets biologiques mesures in vitro sur des cellules thyroïdiennes humaines en culture ou bien de lignée FRTL5 de cellules thyroïdiennes de rat ou sur lignée CHO transfectée exprimant le récepteur de TSH, les anticorps stimulants sont donc détectés par mesure de l'accumulation d'AMPc au niveau de ces cellules et les anticorps bloquants par mesure de l'inhibition de synthèse de l'AMPc.

La prévalence des anticorps anti R-TSH est de l'ordre de 60 à 90% dans le cadre du diagnostic de la maladie de Basedow, les anticorps sont hétérogènes dans les sérums de patients atteints de cette pathologie et contiennent souvent les deux activités bloquante et stimulante, le titre de ces anticorps reflèterait plutôt l'intensité ou la durée des réactions inflammatoires intra thyroïdiennes auto-immunes, associée à un indicateur tel que le volume du goitre, le taux d'anticorps anti R-TSH peut permettre d'évaluer un fort risque ou un faible risque de rechute dans les 5 années suivant un traitement 12 à 24 mois par antithyroïdiens de synthèse(Vitti *et al.*, 1997), chez la femme enceinte, ils sont d'une importance capitale dans le cas :

- D'une patiente eu-thyroïdienne après traitement radical (chirurgie ou iode radioactif) pour maladie de Basedow avant la grossesse
- Ou bien d'une patiente ayant un traitement en cours par antithyroïdiens de synthèse, les anticorps seront dosés respectivement au premier et au troisième trimestre de grossesse, le but de cette surveillance est de prévenir le risque d'hyper ou d'hypothyroïdie néonatale du fait du

passage de ces anticorps à travers la barrière placentaire. Il sera intéressant de faire la distinction « bloquants » ou « stimulants » pour ces anticorps anti R-TSH. (Laurberg *et al.*, 1998).

- *Anticorps anti thyroperoxydase (TPO) (ex anticorps anti microsomaux) :*

Que l'on peut retrouver dans la maladie de Basedow La prévalence des anticorps anti-TPO est de l'ordre de 70% dans le cas de la maladie de Basedow.

- *Anticorps anti thyroglobuline :* Dans la maladie de Basedow, après thyroïdectomie,

Leur présence gêne l'interprétation du dosage de thyroglobuline, ces deux classes d'anticorps peuvent se doser par hémagglutination passive mais aussi par radio immunologie, méthode beaucoup plus sensible. L'indication du dosage est l'hypothyroïdie, la prévalence des anticorps anti-thyroglobuline lors des maladies auto-immunes est très inférieure à celle des anticorps anti-TPO (14, 19) : de l'ordre de 25 à 40% dans la maladie de Basedow.

- Taux de TSH circulante bas : avec les dosages actuels, ceci doit attirer l'attention, faire pratiquer un dosage de T3L (ou T4L) et pratiquer une scintigraphie puisque l'hyperthyroïdie périphérique s'associe toujours à une baisse de la TSH circulante. Ce pendant il existe d'autres causes de diminution de la TSH : dépression, sujet âgé en mauvais état général, traitement par les corticoïdes.. A part, puisque la clinique est toute différente, l'insuffisance thyroïdienne, circonstance assez rare où la TSHémie peut être normale, on complètera par un dosage de la T4 libre.

- *Le dosage de T3 libre n'a d'intérêt que pour confirmer l'hyperthyroïdie sur un taux élevé.*

Il est plus sensible (nodules chauds) et plus spécifique (en particulier en cas de sur charge iodée) que le dosage de T4L mais est de réalisation plus délicate (concentration très faible). Un taux bas de T3L n'a pas de valeur diagnostique et s'observe au cours du jeûne et dans toute pathologie où un hypo métabolisme est favorable.

- *Le dosage de T4L est employé pour confirmer l'hyperthyroïdie et pour en savoir l'importance.*

1.3. Biopsie thyroïdienne et cytoponction à l'aiguille fine :

La biopsie thyroïdienne reste la meilleure méthode diagnostique de l'hypothyroïdie puisqu'elle est la seule à avoir une valeur diagnostique quasiment égale à 100%, la thyroïde est atrophiée ce qui rend sa recherche chirurgicale délicate, de plus, il convient de procéder à une héli-thyroïdectomie afin d'avoir suffisamment de tissus pour une interprétation correcte, la cytoponction à l'aiguille fine est nécessaire dans certains cas pour l'étude cytologique de

certaines zones suspectes cliniquement en cas de goitre très fibreux et très ferme, d'augmentation rapide de volume, de zones suspectes à l'échographie, et cela surtout si leurs caractéristiques se modifient au cours du temps ou en cas de nodules "vrais", l'interprétation cytologique peut être délicate en cas de présence de cellules oncocytaires de Hürthle (cellules oxyphiles), aussi présentes dans certains cancers vésiculaires. (Feldman et Nelson, 2004).

On peut alors cytoponctionner ou biopsier les formations nodulaires afin de confirmer le diagnostic (Miller, 1985).

II. traitement

1. Traitement des thyroïdites chroniques auto-immunes :

Le traitement est uniquement symptomatique dans la plupart des cas, il faut compenser la carence en hormones thyroïdiennes, cette thérapeutique devra être suivie à vie. (Duron et Coll, 2006).

1.2. Les molécules : (Glinoe, 1999).

Molécule	Nom commercial	Posologies journalières Usuelles
Levothyroxine ou L-T4	LevothyroxR L-ThyroxineR	1,3 a 2,5 µg/kg/j
Liothyronine ou L-T3	CynomelR	2 a 3 cp/j, soit 50 a 75 µg/j
L-T4 et L-T3	EuthyralR	En moyenne 1cp/j soit 100µg/j de T4 et 20µg/j de T3
Tiratricol	TeatroisR	2 a 5 cp/j, soit 0,70 a 1,75 mg

Tableau 4 : Spécialités contenant des hormones thyroïdiennes.

1. 3. Adaptation et surveillance de la posologie :

Les besoins hormonaux dépendent surtout du poids du patient, et sont diminués chez les personnes âgées. Après une thyroïdectomie totale, la lévothyroxine est prescrite dès le départ à une dose d'environ 1,6 µg/kg/j, soit environ 100 µg/j pour une personne de 60 kg.

1.4. Immunothérapie :

La corticothérapie n'a pas d'indication dans ces formes de thyroïdites chroniques d'origine auto-immune, la recherche d'immunothérapies spécifiques au traitement des thyroïdites auto-immunes sont prometteuses, plusieurs stratégies sont exploitées : des agents

bloquant ou activant certains récepteurs des cellules T tels que des anticorps monoclonaux pourraient cibler spécifiquement les processus auto-immuns sans pour autant altérer la réponse immunitaire vis-à-vis des antigènes exogènes (potentiellement pathogènes).

Les résultats *in vitro* montrent que cette immunothérapie induit une suppression des cytokines Th1 (de la réponse à médiation cellulaire) qui se traduit *in vivo* par une diminution des titres en auto-anticorps “antithyroïdiens”(Ac anti-Tg, anti-T3 et anti-T4) étant donné la réduction de la prolifération des cellules T auto-réactives. Une meilleure connaissance des mécanismes apoptotiques intervenant dans les thyroïdites auto-immunes pourrait permettre l'utilisation d'approches thérapeutiques modulant l'apoptose thyroïdienne, dans le cas de la thyroïdite de Hashimoto une thérapeutique anti-apoptotique pourrait être bénéfique.

D'un autre côté, les efforts faits ces dernières années pour caractériser finement la région immuno-dominante de la thyroperoxydase devraient permettre, à terme, de dessiner des peptides à visée thérapeutique capables, en conjonction avec une immunothérapie ciblée visant à générer des cellules T régulatrices, de moduler ou bloquer la réponse auto-immune antithyroïdienne chez l'homme(Rebuffat *et al.*, 2005).

2. Traitement de l'hyperthyroïdie auto-immune(Duron et Coll, 2006).

2.1. Traitement la maladie de Basedow :

<i>Molécule</i>	<i>Nom commercial</i>	<i>Poso. journalières Usuelles</i>	<i>Conseils</i>
Thiamazole	ThyrozolR	2,5 a 40 mg	Plusieurs prises journalières si fortes doses, prise unique le matin en entretien.
Carbimazole	Neo-mercazoleR	2,5 a 60 mg	
Benzylthiouracile	BasdeneR	25 a 600 mg	
Propylthiouracile	ProracylR	25 a 600 mg	

Tableau 5 : Anti-thyroïdiens de synthèse (ATS).

•Immunothérapie et autres approches thérapeutiques :

De nombreuses études s'intéressent à l'utilisation d'antigènes monoclonaux agissant spécifiquement sur le processus auto-immun sans altérer la réponse immunitaire vis-à-vis des antigènes exogènes, de plus, une thérapeutique ayant un effet pro-apoptotique sur les cellules thyroïdiennes pourrait être envisagée chez les patients basedowiens vu que la cascade apoptotique est altérée chez eux, plusieurs immuno-modulateurs, comme l'anticorps monoclonal anti-CD20, sont à l'étude dans le traitement de l'ophtalmoplastie basedowienne.

En effet, la prise en charge de cette complication de la maladie de Basedow a des résultats décevants dans près d'un tiers des cas : on utilise généralement des glucocorticoïdes, une radiothérapie orbitaire ou la combinaison des deux en raison de leur effet immunosuppresseur. Les d'anticorps monoclonaux anti-CD20 induisent une déplétion transitoire des lymphocytes B susceptible de modifier la phase inflammatoire de l'ophtalmopathie basedowienne.

L'équipe du Dr. Josseaume(**Josseaume et Lorcy, 2008**) a observé une absence de récurrence d'ophtalmopathie chez les patients traités avec ces anticorps anti-CD20 mais ces résultats doivent être confirmés sur de plus larges séries pour être validés, sachant que les symptômes de la maladie de Basedow peuvent être liés à de radicaux libres, les antioxydants pourraient améliorer les manifestations cliniques de la maladie. Plusieurs équipes de recherche ont montré qu'un traitement "antioxydant" (Vitamines C et E, bêta-carotène et sélénium), combiné aux antithyroïdiens, permettait de diminuer les concentrations en hormones thyroïdiennes chez les basedowiens jusqu'à leurs valeurs usuelles de manière plus rapide que lors d'une thérapie antithyroïdienne seule (**Guerra et al., 2000 ; Vrca et al., 2004**).

III. Intérêt clinique des dosages d'anticorps antithyroïdiens

1. Ac anti-RTSH :

Ces anticorps sont retrouvés dans plus de 90 % des cas de maladie de Graves-Basedow, et dans seulement 10 % des thyroïdites de Hashimoto. Néanmoins l'intérêt clinique de leur dosage est limité. En cas de maladie de Graves-Basedow typique, ils ne sont pas nécessaires au diagnostic. Ils ont en revanche un intérêt diagnostique en cas de présentation clinique atypique, notamment d'ophtalmopathie uni- ou bilatérale isolée. Dans quelques rares cas d'hypothyroïdie, ces Ac sont présents à des taux élevés : il s'agit alors d'anticorps bloquants qui doivent être caractérisés par des tests biologiques, les AC anti-RTSH peuvent avoir une valeur prédictive :

- De dysthyroïdie néonatale : les anti-RTSH doivent être régulièrement mesurés chez une femme enceinte atteinte de maladie de Graves-Basedow.
- De dysthyroïdie chez un enfant né de mère présentant une pathologie auto-immune thyroïdienne
- Du risque de rechute de maladie de Graves-Basedow après thyroïdectomie : leur taux diminue rapidement après l'opération ; la rechute est quasi certaine en cas de ré-ascension.

- Du risque de récurrence après traitement par antithyroïdiens de synthèse : un taux faible au début du traitement ou après 6 mois de traitement est en faveur de l'absence de récurrence ultérieure, lorsqu'ils restent élevés à la fin du traitement médical, la rechute est quasi inéluctable et précoce (**Agence Nationale D'accréditation Et d'évaluation En Santé, 2000**).

2. AC anti-TPO et anti-TG :

Selon les techniques utilisées et les valeurs seuils adoptées, les prévalences de ces anticorps varient. Ils sont le plus souvent associés, mais les anti-TPO sont plus fréquents, apparaissent volontiers plus précocement, et leurs titres sont en général plus élevés, de plus la détection des anti-Tg peut être perturbée par la présence concomitante de Tg dans le sérum, aussi la préférence est-elle donnée à la recherche des anti-TPO, la recherche des anti-Tg trouve son intérêt d'une part dans les rares cas de thyroïdite sans anti-TPO, d'autre part et surtout chez les patients porteurs de cancer de la thyroïde. Ils sont en effet présents chez 20 à 25 % de ces malades et leur présence rend impossible l'interprétation des dosages de Tg ; d'autre part la diminution de leur titre après chirurgie et iode radioactif est de bon pronostic alors que la persistance de taux élevés indique la présence de résidus thyroïdiens.

Les anticorps anti-TPO sont retrouvés chez presque tous les malades atteints de thyroïdite de Hashimoto ou de myxœdème primitif, et chez environ 80 % des patients atteints de maladie de Graves Basedow, la recherche des anti-TPO est recommandée par l'ANAES comme examen de deuxième intention (après le dosage de la TSH) pour le diagnostic de l'hypothyroïdie de l'adulte, la présence d'anti-TPO en début de grossesse a une forte valeur prédictive (50 %) d'une thyroïdite du post partum, un certain nombre de traitements peuvent induire l'apparition d'anticorps anti-thyroïde et/ou une dysthyroïdie clinique (hypothyroïdie le plus souvent), les anti-TPO et anti-RTSH doivent être recherchés avant et en cours de traitement pour dépister ces thyroïdites silencieuses. (**Agence Nationale D'accréditation Et d'évaluation En Santé, 2000**).

3. Autres anticorps :

Les anticorps anti-T3, anti-T4 et anti-TSH sont très rares (fréquence de l'ordre de 1%). En dehors de leur influence bien connue sur les résultats des dosages hormonaux, ils peuvent avoir des répercussions cliniques lors de traitements substitutifs, soit en nécessitant des doses très élevées pour normaliser le bilan, soit en entraînant des difficultés d'équilibration au cours du traitement, la prévalence des Ac anti-NIS paraît faible : sans doute moins de 10 %

des maladies de Graves-Basedow et des thyroïdites de Hashimoto, leur mise en évidence ne semble pas utile pour la prise en charge de ces malades(**Carayon, 2002**).

Conclusion :

Les maladies thyroïdiennes auto-immunes sont fréquentes, elles provoquent des modifications de la fonction thyroïdienne par des mécanismes de type humoral ou cellulaire. A l'heure actuelle, seuls les anticorps anti-récepteurs de TSH sont considérés comme pathogènes en particulier lors de la maladie de Basedow ; les autres auto anticorps ne sont que le reflet de l'agression auto-immune. Ils ne sont pas constamment présents lors des maladies thyroïdiennes auto-immunes, l'utilisation des dosages d'auto-anticorps thyroïdiens est très gênée par les problèmes de spécificité. Les études montrent que les résultats varient beaucoup en fonction des techniques ; ceci est dû non seulement à la spécificité des méthodes mais aussi à leur sensibilité ; les préparations d'antigènes utilisées sont variables et les dosages d'anticorps reconnaissent des épitopes différents dans des populations très hétérogènes d'anticorps présents dans le sérum des patients.

Les déficits en hormones thyroïdiennes sont dans la grande majorité des cas liés à une atteinte thyroïdienne primaire ou périphérique et plus rarement causés par un défaut de sécrétion de l'activité de la TSH hypophysaire, ce que l'on appelle l'hypothyroïdie secondaire ou centrale, une hyperthyroïdie est définie par une augmentation des taux sanguins des hormones thyroïdiennes avec un effondrement du taux de TSH, mais les origines sont très diverses, l'efficacité de la prise en charge dépend de la détermination exacte de l'étiologie, l'immunité cellulaire joue un rôle indiscutable dans la pathogénie de ces deux MTAI .

Glossaire:

-Agénésie : Est l'absence de formation d'un organe lors de l'embryogenèse.

-Agents adrénérgiques : Le terme adrénérgique et adrénolytique désignent des substances médicamenteuses qui possèdent d'agir sur les récepteurs équivalents de l'adrénaline. Cette action se fait soit par stimulation adrénérgique soit en freinant (inhibant) et en s'opposant à l'action de l'adrénaline, par une action adrénolytique, comme ceci est obtenu en utilisant par exemple un betabloquant.

-Alanine : Est un des acides aminés que l'on trouve dans les chaînes peptidiques des protéines. Elle est hydrophobe, possède un groupement méthyles latéral, et est le deuxième plus petit acide aminé derrière la glycine.

-Amiodarone : Est un médicament antiarythmique. Utilisé dans le traitement de nombreux troubles du rythme cardiaque, notamment supraventriculaires et/ou dans un objectif antiangineux. C'est souvent le plus efficace des antiarythmiques mais son emploi est limité par ses effets secondaires à long terme.

-Androgène : Est une hormone stéroïdienne, qui stimule ou contrôle le développement et le maintien des caractères masculins chez les vertébrés en se liant aux récepteurs androgènes. Cela englobe aussi l'activité des organes sexuels males secondaires et le développement des caractères sexuels secondaires. Ils sont aussi les précurseurs de tous les oestrogènes, les hormones sexuelles femelles. Le principal androgène, qui est aussi le plus connu est la « testostérone ».

-Anticorps hétérophiles : Sont des anticorps présents dans certains sérums et qui dirigés contre les immunoglobulines animales de réactif. Ces anticorps pourront interférer au cours des différentes étapes immunologiques, en particulier dans les techniques immunométriques lorsque les deux anticorps réactif on la même origine animale. On peut noter également une interférence dans les techniques par compétitions.

-Antigénicité croisée : Si l'antigène A porte les épitopes a ,b ,c les anticorps correspondant seront anti-a, anti-b, anti-c. Si l'antigène B porte au moins, un même épitope que l'Ag A, il pourra y avoir réaction croisée. Cette réaction est aussi possible si l'épitope ne diffère que d'un acide aminé. La partie de l'Ac qui reconnaît l'épitope s'appelle la paratope.

-Antithyroïdiens de synthèse (ATS) : Ce sont des médicaments ralentisseurs de la fabrication des hormones thyroïdiennes. Les ATS (Carbimazole, Propylthiouracile et Benzylthiouracile) agissent par inhibition de la peroxydase et bloquent l'organification de l'iode. Ils n'empêchent pas la sécrétion des hormones thyroïdiennes déjà synthétisées et un délai de 10-15 jours est nécessaire à leur action.

-Anxiété : C'est un trouble émotionnel qui se manifeste par un sentiment d'insécurité.

-Apoptose : Ou **mort cellulaire programmé** le processus par lequel des cellules déclenchent leur auto-destruction en réponse à un signal. C'est l'une des voies possibles de la mort cellulaire, qui est physiologique, génétiquement programmée, nécessaire à la survie des organismes multicellulaires. Elle est en équilibre constant avec la prolifération cellulaire.

-ASAT : Aspartate amino transférase, une enzyme faisant partie notamment du bilan musculaire, cardiaque et hépatique en biologie humaine.

-Athyréose : absence de thyroïde.

-Auto-anticorps : Est un anticorps produit naturellement par un organisme contre un auto-antigène.

-Auto-antigène : Désigne un antigène constitutif des cellules qui induit la production d'auto-anticorps.

-Autosomique récessif : Est une maladie dont la cause vient père mais également de la mère. Ainsi, pour que l'enfant soit malade, à la fois le père et la mère doivent lui fournir l'allèle muté. Si seul un des deux lui transmet l'allèle muté, alors l'enfant ne sera pas malade.

- β -bloquant : Est un médicament utilisé en cardiologie qui bloque l'action des médiateurs du système adrénergique tels que l'adrénaline. Les beta-bloquants prennent la place de ces médiateurs sur les récepteurs β mais ne provoquent pas de réaction de la part du récepteur, ou une réaction moins forte que s'il avait reçu un médiateur. Certains beta-bloquants empêchent l'apparition des médiateurs adrénergiques, et indirectement s'opposent à leurs actions.

-Calcitonine : Hormone produite par les cellules parafolliculaires (cellules C) de la thyroïde. Intervient dans le métabolisme calcique surtout pendant la vie fœtale. Est hypocalcémisante à doses supra physiologiques en augmentant la fixation osseuse du Ca (utilisée en thérapeutique).

-Colloïde : Substance ressemblant à de la colle, synthétisée par les cellules vésiculaires thyroïdienne et stockée dans la lumière des follicules. Contient de la thyroglobuline et les précurseurs des hormones thyroïdiennes.

-Cellules folliculaires : Follicular cells = cellules vésiculaires thyroïdiennes (anglicisme).

-Cellules T régulatrices : (T_{reg}) aident à prévenir l'activation des lymphocytes auto-immuns qui détruisent les cellules de leur propre organisme. Auparavant appelés « T suppresseurs », ils sont très importants pour le maintien de l'homéostasie. Le rôle principal est de réprimer l'activité des cellules de l'immunité, soit auto-immune, soit en fin de réaction immunitaire. Ils se distinguent facilement des autres lymphocytes T : ils portent à leur surface les marqueurs CD4 et CD25.

-Cellule CHO : Lignée cellulaire dérivée de l'ovaire de hamster chinois de l'espèce, *Cricetulus griseus*. L'espèce est un favori pour les études cytogénétiques en raison de son nombre de chromosome petit. La lignée cellulaire a fourni des systèmes modèles pour l'étude des altérations génétiques dans les cultures de cellules de mammifères.

-Chimiotactisme : Réaction d'un organisme unicellulaire provoquée par un facteur chimique, exemple : lors d'une réaction inflammatoire, les cellules sanguines dites phagocytes (comme les Macrophages...) sont attirées sur le site d'inflammation par différentes molécules parmi lesquelles les chimiokines qui sont des cytokines chimiotactiques. Ce phénomène d'attraction est appelé chimiotactisme.

-Chondrocytes : Sont les cellules composant le cartilage. Arrondies et volumineuses (d'un diamètre de 10 à 40 μm). Elles possèdent un noyau volumineux et arrondi, dans la région centrale. Elles synthétisent et dégradent les composants de la matrice extracellulaire du cartilage aussi elles ont des fonctions proches de celles des fibroblastes, cellules principales du tissu conjonctif. Les chondrocytes participent à la synthèse et au maintien du tissu cartilagineux.

-CPK : Créatine phosphokinase : Est une protéine dans le métabolisme énergétique, elle est présente dans de nombreux organes. Elle existe sous trois formes appelées CPK-MB dans le cœur, CPK-BB dans le cerveau et CPK-MM dans les muscles.

-Crétinisme profond : Est une maladie caractérisée par état d'arriération mentale accompagné de troubles somatiques, résultant d'une insuffisance thyroïdienne et manque total d'intelligence.

-Cystéine : Est un acide- α -aminé naturel qui possède un groupement sulfhydryle présent dans la plupart des protéines, bien que seulement en petites quantités. Sa présence dans les protéines est très importante, notamment parce qu'il permet la formation des ponts disulfures.

-Cytochrom C oxydase : Une molécule transporteur d'électrons de la chaîne respiratoire mitochondriale. Elle transmet les électrons à l'accepteur final est l'Oxygène.

-Cytokines : Sont des substances solubles de communication synthétisées par les cellules du système immunitaire ou par d'autres cellules et/ou tissus, agissant sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction.

-Dopamine : Est un neurotransmetteur appartenant aux catécholamines et donc issue de l'acide aminé tyrosine. Dans le système nerveux central, elle agit comme neurotransmetteur en activant les récepteurs dopaminergiques post synaptique.

-Dysthyroïdies : anomalie de la fonction thyroïdienne.

-Echographie : Méthode complètement inoffensive qui emploie les ultrasons et permet et visualiser certaines parties de l'organisme habituellement cachées à la vue. Elles sont essentiellement utilisées en obstétrique (imagerie fœtus), mais également pour effectuer une ponction ou une biopsie, pour visualiser certaines glandes (thyroïde) et la plupart des organes (cœur).

-EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique, sa principale caractéristique est son fort pouvoir complexant par lequel il forme des complexes métalliques très stables, ce qui en fait un poison.

-Effet TSH-Lik : La fraction libre de la T4 diminue légèrement pendant la grossesse, sauf à la fin du 1^{er} trimestre ou elle s'élève, en réponse à l'effet TSH-like de l'hCG.

-Endorphine : Ou endomorphine, ils agissent comme la morphine, mais sont secrétées par l'hypophyse et l'hypothalamus lors d'activité physique intense, excitation, douleur.

-Enképhaline : Est une catégorie de neurotransmetteurs libérés par des neurones lors d'une sensation douloureuse trop intense, ce sont de petites protéines produites par des neurones spécialisés, leur rôle est l'inhibition des potentiels d'action responsables de la propagation du message douloureux jusqu'au cerveau.

-Epitope : La partie d'un Ag qui est reconnue par le paratope (partie d'un Ac). Elle est souvent petite (entre 12 et 18 AA).

-Euthyroïdie : la fonction thyroïdienne est normale.

-Goitre : augmentation de la taille de la thyroïde (dire « goitre thyroïdien » est un pléonasme).

-Granzymes : Sont un des moyens d'action des cellules immunitaire cytotoxique pour lyser leur cible.

-Graves' disease : Maladie de Basedow en anglais

-Haptène_ : Est une molécule de faible poids moléculaire antigénique, c'est-à-dire capable d'être reconnue par le système immunitaire (notamment à travers les anticorps), mais non immunogène ; incapable de l'induire, sauf s'il est couplée une molécule porteuse "protéine", ce qui confère l'immunogénicité de l'haptène.

-hCG : (human chronic gonadotropine) : est une hormone peptidique naturelle, produite par l'embryon aux premiers stades de la grossesse et plus tard par le trophoblaste (partie du placenta) pour aider à contrôler les hormones d'une femme enceinte.

-Héparine : est une molécule qui fait partie des glycosaminoglycanes (GAG). Les oses constitutifs sont : la glucosamines et des acides uroniques. C'est une substance ayant des propriétés anticoagulantes extrêmement puissantes. Elle est fréquemment utilisée pour son action sur la thrombose.

-Homéostasie : état d'équilibre.

-Hormonémies : la présence des hormones dans le sang.

-Hyper-bilirubinémie : augmentation de la quantité de bilibinémie dans le sang (bilirubinémie). La bilirubinémie est un pigment biliaire, de coloration jaune tirant sur le rouge ou le brun, issu de la biliverdine, elle –même issu de l'hémoglobine (constituant principal des

globules rouges, destiné à transporter l'oxygène dans le sang). La bilirubine est le principal colorant de la bile.

-**Hyperémèse** : vomissements continuels, ce terme est souvent employé pour désigner les vomissements incoercibles colorant de la bile.

-**Hypoéchogène** : qui renvoie moins fortement le son que les structures environnantes. En pratique se présente comme des zones foncées, grises sombres, sur l'écran de l'échographe.

-**Interférons** : (IFN) sont des protéines (glycoprotéines de la famille des cytokines) . Ils sont naturellement produits par les cellules du système immunitaire, mais également par d'autres types cellulaires (cellules dendritiques, monoclées, épithéliales, ect) en fonction des sous types. Ils sont produits en réponse à la présence d'une double hélice d'ADN étranger dans l'organisme.

-**Interleukine IL** : sont un groupe de cytokines, ainsi nommées car les première observations semblaient montrer qu'elles étaient exprimées par les globules blancs (leucocytes, d'où – leukin) en guise de moyen de communication (d'où inter-).

-**immunogénicité** : est la capacité d'un antigène de provoquer une réponse immunitaire spécifique.

-**Immuno-histochimie** : l'examen immuno-histochimique (IHC) consiste à révéler sur coupe histologique, par réaction antigène-anticorps, la présence de récepteurs antigéniques cellulaires intra nucléaires, membranaires ou cytoplasmiques.

-**LDH** : lactate Déshydrogénase est une enzyme importante dans le métabolisme des sucres .On la retrouve dans les cellules de différents organes et tissus : rein, cœur, muscles, pancréas, rate, foie, cerveau, poumons, peau, globules rouges, placenta. Une augmentation importante du taux d'LDH est le signe d'une souffrance cellulaire sans indication (à elle seule) sur l'organe atteint. Son dosage est donc couramment associé à d'autres évaluations.

- **Lévothyroxine** : aussi connue sous le nom de L-thyroxine, T4 synthétique ou 3,5,3',5'-tetraiodo-L-thyronine, est une forme synthétique de la thyroxine (hormone thyroïdienne), également utilisée comme médicament. Comme l'hormone est chimiquement de la forme L (au lieu de D, voir téréochimie), elle est métabolisée plus lentement que la thyroxine naturelle, et possède donc une durée de >demi-vie plus longue dans l'organisme.

-lépémie : Taux de lipides dans le sang : normalement 5 à 8 grammes par litre. Cette lipémie augmente pendant la digestion ainsi que dans certaines affections telles que la néphrose lipoïdique, le diabète, les hypothyroïdies, les hypercholestérolémies primaires. Elle diminue dans certaines affections hépatiques comme la cirrhose. Pour certains lipémie est synonyme de lipidémie (taux des graisses du sang) alors que lipémie ne désignerait que le taux des triglycérides.

-L'hypophyse : Produit une hormone qui stimule la thyroïde, la thyrotrophine, la TSH. Sous l'action de celle-ci, la t3 et la t4 sont synthétisées par la fixation d'atomes d'iode à la tyrosine. La sécrétion de la TSH est régie par la thyroïdolibérine, la TRH de l'hypothalamus.

-L'hypothalamus : Produit la TRH. La libération de cette dernière dépend, entre autres facteurs, des concentrations sanguines de TSH, de t3 et de glucose ainsi que de l'activité métabolique de l'organisme

-lupus : est une maladie chronique auto-immune, qui survient lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules de l'organisme et les détruit. Il peut toucher de nombreuses parties du corps, dont les articulations, la peau, les reins, le cœur, etc. C'est la raison pour laquelle on parle de lupus disséminé ou « systémique ». Le lupus peut causer des symptômes aussi différents que des poussées de fièvres inexplicables, des douleurs et un gonflement des articulations, des troubles de la vision et bien d'autres.

-lupus érythémateux disséminé : est une maladie systémique auto-immune chronique. De la famille des connectives. C'est-à-dire touchant plusieurs organes, du tissu conjonctif, qui se manifeste différemment selon les individus.

-lymphocytes Natural killer (NK) : aussi appelé cellules tueuses naturelles ou lymphocytes nuls, sont des cellules de l'immunité innée du mammifère, caractérisé chez l'humain par les marqueurs CD56, CD16 et NK. Ils sont capables de lyser des cellules étrangères à l'organisme de manière indépendante de l'antigène et sans activation préalable, au contraire des lymphocytes T et B. Par leur fonction de lyse, on peut les rapprocher des lymphocytes TCD8+, mais la reconnaissance de la cible des NK est très différente de celle des lymphocytes T. En effet, là où les lymphocytes T reconnaissent et ne s'attaquent qu'aux cellules portant un peptide particulier présenté par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, les cellules NK sont spontanément lytiques envers toutes les cellules.

Cependant, de nombreux mécanismes de régulation empêchent les NK de s'attaquer aux cellules saines.

- **lymphocytes T auxiliaires** : (en anglais T helper ou Th), parfois appelés lymphocytes T CD4+, sont un type original différencié des autres lymphocytes T, non cytotoxique, agissant seulement comme des intermédiaires de la réponse immunitaire. Ils prolifèrent seulement lorsqu'ils sont liés à certains antigènes pathogènes, pour activer quantité d'autres types de cellules qui agiront de manière plus directe sur la réponse, d'où leur autre nom de « cellule auxiliaire » des lymphocytes T. Ils régulent ou « aident » à la réalisation d'autres fonctions lymphocytaires, car ils sécrètent une cytokine, l'interleukine 2 (IL2), qui est une protéine servant de médiateur chimique entre les lymphocytes B et les lymphocytes T, en stimulant leur prolifération.

-**lymphocytes T cytotoxiques** : (ou cellule Tc ou CD8+) est un lymphocyte T (un type de leucocyte) qui présente à sa surface des récepteurs pouvant se lier à des complexes formés par un peptide présenté par une molécule CMH de classe I. Ces cellules sont dites cytotoxiques car elles sont à même de détruire des cellules cibles qui présentent des antigènes spécifiques. Une fois activées par un complexe CMH –antigène, les lymphocytes T cytotoxiques libèrent la perforine, une protéine qui produit des pores dans la membrane plasmique des cellules cibles et provoque leur lyse. Les lymphocytes T cytotoxiques libèrent également le granzyme, une protéase à sérine, capable de pénétrer dans la cible par les pores occasionnés par la perforine et induire une apoptose (mort cellulaire).

-**Maladie Biermer** : La maladie ou anémie de Biermer est caractérisée par une diminution importante des globules rouges dont le volume et la concentration en hémoglobine sont augmentés, par fois associée à une thrombopénie. La cause de cette anémie est la carence en vitamine B12 par défaut d'absorption, elle-même secondaire à une atteinte atrophique de la muqueuse gastrique qui devient incapable de sécréter le facteur intrinsèque. L'origine de cette atteinte gastrique est auto-immune, dirigée contre les cellules de la paroi gastrique et contre le facteur intrinsèque.

- **Maladie coelique** : est une maladie auto-immune, caractérisée par une atteinte de toute ou partie des villosités recouvrant l'intestin grêle. Cette maladie est due à une intolérance au gluten et aux protéines apparentées que l'on trouve dans certaines céréales (blé, seigle, orge, épeautre, avoine). Il en résulte une malabsorption et donc des carences alimentaires. Les

personnes coelique doivent s'abstenir à vie de consommer les produits contenant ces glutens, ce qui permet une régression complété des symptômes de la maladie.

-Maladie d'Addison : insuffisance surrénalienne pendant longtemps, la tuberculose représentant la cause majeur de maladie d'Addison, mais avec l'éradication de cette maladie infectieuse, la cause principale est devenu une attente auto-immune celle –ci fut prouvée par la mis en évidence dans le sérum des maladies d'auto –anticorps anti- corticosurrénale, d'abord par la réaction de fixation du compliment et plupart par immunofluorescence.

-Monodéiodase : enzyme permettant la conversion de T4 en T3. Il en existe 3 types (I : foie, rein, thyroïde ; II : hypophyse ; III : placenta, cerveau).

-Myasthénie : Le terme myasthénie désigne une fatigabilité anormale des muscles volontaires (muscles squelettiques) s'accompagnant d'épuisement progressif de la force musculaire. En neurologie, la myasthénie est une maladie rare (elle touche de 3a5 cas par million d'individus) d'origine auto-immune, c'est–a-dire que l'organisme produit des anticorps contre ses propres constituants.

-Myxœdème : infiltration cutanéomuqueuse observée dans l'insuffisance thyroïdienne. Donne parfois son nom à la maladie.

-NFS : L'hémogramme, numération et formule sanguine (NFS), examen hématologique complet, formule sanguine complète (FSC) ou hémato complet est l'analyse quantitative (numération) et qualitative (formule) des éléments figurés du sang : globules rouges, globules blancs et plaquettes.

- Nodule : tuméfaction, « boule ».

-Nodule « chaud » : fixe plus l'isotope que le parenchyme sain en scintigraphie thyroïdienne.

-Nodule « froid » : fixe moins l'isotope que le parenchyme sain en scintigraphie thyroïdienne.

-Œstrogène : constituent un groupe de stéroïdes, dont la fonction, à l'état naturel, est d'être une hormone sexuelle femelle primaire. Ils sont produits en premier lieu par le développement des follicules des ovaires, le corps jaune (corpus luteum) et le placenta. Certains œstrogènes sont également produits en petites quantités par d'autres tissus tels le foie, la surrénale, les seins et le tissu adipeux.

-Oligodendrocyte : est une des six cellules composant la névroglie composant le tissu de soutien du système nerveux central. Les oligodendrocytes sont alignées le long des axones et correspondent à la partie centrale de forme cylindrique issue du neurone et permettant le transport de l'influx nerveux, et plus particulièrement autour des axones épais du système nerveux central et de leurs prolongements cytoplasmiques. Ils s'enroulent autour de ceux-ci constituant ainsi une enveloppe isolante : la gaine de myéline. La myéline étant la substance lipidique (graisseuse) entourant, isolant électriquement et protégeant les axones entre eux.

-PAL osseuses : La phosphatase alcaline (ou PAL) est une enzyme qui catalyse l'hydrolyse d'une liaison ester monophosphate pour donner un ion phosphate et un groupement hydroxyle libre. Les phosphatases alcalines ont une spécificité de substrat faible et sont capables de retirer des groupements phosphates de nombreuses molécules, comme des nucléotides, des protéines ou autres. Ce processus est appelé déphosphorylation.

-Perforine : La perforine est une protéine cytolytique sécrétée par les lymphocytes TCD8+ et les lymphocytes NK. Lors de l'exocytose, la perforine s'insère dans la membrane plasmique de la cellule cible et forme un canal en se polymérisant.

-Péristaltisme intestinal : Le péristaltisme intestinal, phénomène physiologique, s'observe tout au long du tube digestif. Celui-ci est doué d'une capacité motrice autonome, contrôlée par des mécanismes nerveux et hormonaux. Cette motricité sert à propulser les aliments du pharynx au rectum et permet par son brassage une meilleure absorption des nutriments.

-peroxydase : principale enzyme intervenant dans la synthèse des hormones thyroïdiennes. Est très antigénique

-Propranolol : Est un agent bêtabloquant qu'on emploie pour diminuer la fréquence des crises d'angine de poitrine, pour traiter certaines arythmies cardiaques, pour contrôler l'hypertension artérielle et pour prévenir les crises de migraine.

-Protéines G : sont des protéines qui permettent le transfert d'informations à l'intérieur de la cellule. Elles participent ainsi à un mécanisme appelé transduction du signal. Ces protéines sont appelées « interrupteur moléculaire » pour déclencher ou inhiber des réactions biochimiques dans la cellule.

-Purpura thrombopénique idiopathique : maladie auto-immune consistant en la survenue de lésions cutanées de purpura et d'hémorragies des muqueuses (nez, gencives, organes génitaux). Il est secondaire à la destruction périphérique des plaquettes par auto-anticorps.

-Retard de croissance intra-utérine (RCIU) : est une complication de la grossesse définie par une croissance insuffisante du fœtus (par comparaison à des courbes de croissance ; la RCIU est défini par une croissance inférieure au 10^e percentile, c'est -à- dire un fœtus appartenant au 100% des fœtus les plus petits à âge gestationnel égal).

-Scintigraphie : est un examen fonctionnel mais aussi une technique d'imagerie qui en médecine nucléaire, permet d'explorer tous les organes .Elle utilise un produit que l'on appelle un « radio pharmaceutique », associant un vecteur (basé sur une molécule phosphorée) et un traceur radioactif. Elle est réalisée par un médecin spécialisé, dans un établissement hospitalier (public ou privé) spécialement agréé.

-Syndromes de Gougerot-Sjogren : est un syndrome se déclarant généralement avant 40ans et concernant essentiellement la femme. Il fait suite le plus souvent à une connectivite (le malade fabrique des anticorps contre ses propres tissus), est le résultat d'une infiltration c'est -à- dire d'une pénétration d'une variété de globules blancs : les lymphocytes à l'intérieur des glandes exocrines et une hyperréactivité des lymphocytes B aboutissant à la production

-TBII : Thyrotropin Binding Inhibiting Immunoglobuline : anticorps se fixant sur le récepteur de la TSH et empêchant la liaison (binding) de la TSH normale à ce récepteur d'anticorps à l'intérieur de la circulation sanguine.

-TNF : (Tumor Necrosis Factor) : Le facteur de nécrose tumorale est une importante cytokine impliquée dans l'inflammation systémique et dans la réaction de phase aiguë.

-Thyréocytes : Cellules vésiculaires thyroïdiennes (follicular cells).

-Thyroïdectomie : Extirpation totale ou partielle de la glande thyroïde.

-Thyroïdite : Inflammation de la glande thyroïde. Elle peut être virale ou auto-immune.

-Trithérapie intensive antivirale : se dit de tout traitement médicamenteux comprenant trois principes actifs agissant différemment, l'usage du terme le plus courant, en dehors des milieux spécialisés, reste pour le traitement d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et, plus récemment, de Hépatite C(HVC).

-TSI : Thyroid Stimulating Immunoglobulin : anticorps stimulant le récepteur de la TSH.
Souvent assimilé aux TBII, mais les TBII peuvent être aussi bloquants

-Vitiligo : affection caractérisée par un trouble de la pigmentation de la peau, consistant en l'apparition de plaques décolorées d'un blanc mat, à contours précis, entourées d'une zone où la peau est plus pigmentée que normalement

-Wolff – Chaikoff : chercheurs ayant décrit leur « effet » : blocage de l'organification de l'iode dans la cellule thyroïdienne en cas d'apport massif, puis échappement

Bibliographie :

- 1:** AANSTOOT H.J., KANG S.M., KIM J. Identification and characterization of Glim 38, a glycosylated islet cell membrane antigen, which together with GAD65 and IA2 marks the early phases of autoimmune response in type 1 diabetes. *The Journal of Clinical Investigation*, 1996, **97**, 2772-2783.
- 2:** ADAMS D.D., PURVES H.D. Abnormal responses in the assay for thyrotropin. *Proceedings of the University of Otago Medical School*, 1956, **34**, 11-12.
- 3:** AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'ÉVALUATION EN SANTÉ
Recommandations pour la pratique clinique. Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte. Diagnostic et surveillance biologiques de l'hypothyroïdie de l'adulte. Février 2000. www.anaes.fr .
- 4:** AI J., LEONHARDT J.M., HEYMANN W.R. Autoimmune thyroid diseases: Etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestations. *The Journal of the American Academy of Dermatology*, 2003, **48**, 641-659.
- 5 :** AJJAN RA, FINDLAY C, METCALFE RA. The modulation of the human sodium iodide symporter activity by Grave's disease sera. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1217-21.
- 6:** AKAMIZU T, KOHN LD, HIRATANI H, SAIJO M, TAHARA K, NAKAO K. Hashimoto's thyroiditis with heterogeneous antithyrotropin receptor antibodies: unique epitopes may contribute to the regulation of thyroid function by the antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2116-21.
- 7:** ALLEN E.M., APPEL M.C., BRAVERMAN L.E. The effect of iodide ingestion on the development of spontaneous lymphocytic thyroiditis in the diabetes-prone BB/W rat. *Endocrinology*, 1986, **118**, 1977-1981
- 8:** American Thyroid Association. ATA Hypothyroidism Booklet. Falls Church. VA2003
- 9:** American Thyroid Association. Thyroid Function Tests. 2005
http://www.thyroid.org/patients/brochures/FunctionTests_brochure.pdf Accessed March 2010
- 10 :** ANATOMIE DE LA GLANDE THYROÏDE Tirée de JP Chevrel, C Fontaine, Anatomie Clinique Tête et Cou, Springer Editions Département de la thyroïde - Hôpital Privé de Parly 2 Le Chesnay © 2012
- 11 :** AYADI H., HADJ KACEM H., REBAI A. The genetics of autoimmune thyroid disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2004, **15** (5), 234-239.
- 12 :** BALDE M.C., ADRAR E.H., BECHARA K. Hypokaliémie et paralysie : penser à la thyroïde. *La Revue de Médecine Interne*, 2008, **29**, 155-157.

- 13** : BARBESINO G., TOMER Y., CONCEPCION E.S. Linkage Analysis of Candidate Genes in Autoimmune Thyroid Disease. II. Selected Gender-Related Genes and the X-Chromosome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1998, **83**, 3290-3295.
- 14**: BECK-PECCOZ P., BONOMI M., PERSANI L. Hormone thyroïdienne. *EMC-Endocrinologie*, 2005, **2**, 140-147.
- 15**: BELSHAW B.E., COOPER T.B., BEEKER D.V. The iodine requirement and influence of iodine intake on iodine metabolism and thyroid function in the adult beagle. *Endocrinology*, 1975, **96** 1280-1291
- 16**: BOTTAZZO G.F., FLOTIN-CHRISTENSEN A., DONIACH D. Islet cell antibodies in diabetes mellitus with polyendocrine deficiency. *The Lancet*, 1974, **2**, 1279-1283.
- 17** : BOUANANI M, BATAILLE R, PIECHACZYK M, SALHI SL, PAU B, BASTIDE M. Autoimmunity to human thyroglobulin. Respective epitopic specificity patterns of anti-human thyroglobulin autoantibodies in patients with Sjögren's syndrome and patients with Hashimoto's thyroiditis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1585-93.
- 18**: BRALEY-MULLEN H., SHARP G.C., MEDLING B. Spontaneous autoimmune thyroiditis in NOD.H-2h4 Mice. *Journal of Autoimmunity*, 1999, **12**, 157-165.
- 19**: BRENNAN C.L., HOENIG M., FERGUSON D.C. GLUT4 but not GLUT1 expression decreases early in the development of feline obesity. *Domestic Animal Endocrinology*, 2004, **26**, 291-301. 213
- 20**: BRENT G.A. The molecular basis of thyroid hormone action. *The New England Journal of Medicine*, 1994, **331**, 847-853.
- 21**: BRIX T. No link between X chromosome inactivation pattern and simple goitre in females-evidence from a twin study. Presented at 33rd Annual Meeting of the European Thyroid Association 2008, Thessaloniki, Greece.
- 22**: BUSCHARD K., FREDMAN P. Sulphatide as an antigen in diabetes mellitus. *Diabetes, Nutrition & Metabolism*, 1996, **9** (4), 221-228.
- 23**: BROOME M.R., HAYS M.T., TURREL J.M. Peripheral metabolism of thyroid hormones and iodide in healthy and hyperthyroid cats. *American Journal of Veterinary Research*, 1987, **48**, 1286-1289.
- 24** : CAILLAT-ZUCMAN S. Prédispositions génétiques aux maladies endocrines auto-immunes. *Ann. Med. Interne* 1999, **3**, 221-234.
- 25** : CARAYON P.L'exploration biologique dans le diagnostic et la surveillance des maladie de la glande thyroïde.NationaleAcademy of Clinicat Biochemistry, Washington , USA , 2002,**30**,5-85
- 26** : Centre national des concours d'internat, 2004, www.cnci.univ-paris5.fr, consulté le29/ 01/11.

- 27:** CHASTAIN C.B. Canine hypothyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1982, **181**, 349-357.
- 28:** CHISTYAKOV D.A., SAVOST'ANOV K.V., TURAKULOV R.I. Genetic Determinants of Graves Disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2000, **71**, 66-69.
- 29:** CHISTYAKOV D.A. Thyroid-stimulating hormone receptor and its role in Graves' disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2003, **80**, 377-388.
- 30:** CHRISTEN U, VON HERRATH MG. Initiation of autoimmunity. *Cur Opin Immunol*, 2004, **16** : 759-767.
- 31 :** Collège des enseignants d'endocrinologie, Item 246 : L'hyperthyroïdie, http://www.endocrino.net/download/DCEM/246_1204.pdf, consulté le 26/11/10.
- 32 :** CZARNOCKA B, RUF J, FERRAND M, CARAYON P, LISSITZKY S. Purification of the human thyroid peroxidase and its identification as the microsomal antigen involved in autoimmune thyroid disease. *FEBS Lett* 1985; 190 : 147-52
- 33 :** DELLATRE J, DURAND G, JARDILLIER JC. Biochimie médicale .Flammarion Ed. Paris, 2003 , 352 – 360
- 34:** DEMERS L., SPENCER C. Laboratory Support for the diagnosis and monitoring Of thyroid disease 2002 (www.nacb.org).
- 35:** DEVENDRA D., EISENBARTH G.S. Immunologic endocrine disorders. *Journal of Allergy Clinical Immunology*, 2003, **111** (2), 624-636.
- 36 :** D'HERBOMEZ M. Exploration biologique de l'auto-immunité thyroïdienne. *Biotribune*, 2004, 9, 39-41
- 37:** DIARECT AG • DIAGnostics by RECombinant Technology • Bötzing Str. 29 B • 79111 Freiburg • Germany • orders@diarect.com • www.diarect.com
- 38 :** DIEUDE P. Génétique des maladies systémiques. *Revue du Rhumatisme*, 2007, **74**, 794-799.
- 39:** DIXON R.M., MOONEY C.T. (B) Canine serum thyroglobulin autoantibodies in health, hypothyroidism and non thyroidal illness. *Research in Veterinary Science*, 1999, **66**, 243-246.
- 40 :** DOHAN O., DE LA VIEJA A., PARODER V. The sodium iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. *Endocrine Reviews*, 2003, **24**, 48-77.
- 41:** DONIACH D, ROITT IM, CAMPBELL PN, HUDSON RV. Auto-antibodies in Hashimoto's disease. *Lancet* 1956; ii: 820-1.
- 42:** DURON F., DUBOSCLARD E., BALLOT E. Thyroïdites. *EMC-Endocrinologie*, 2004, **1**, 3-18.

- 43** : EGUCHI K. Apoptosis in auto immune diseases. *Internal Medicine*, 2001, **40**, 275-284.
- 44** : FAESCH S., JENNANE F., IZEMBART I. Thyroïdite et intolérance au gluten : maladies auto immunes extra pancréatiques associées au diabète de type 1. *Archives de pédiatrie*, 2007, **14**, 24-30.
- 45**: FELDMAN E.C., NELSON R.W. Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. 3rd Ed., St. Louis, Missouri (U.S.A.) : Saunders, 2004, 1089 p.
- 46**: FELD-Rasmussen U. Analytical and clinical performance goals for testing autoantibodies to thyroperoxydase, thyroglobulin, and thyrotropin receptor. *Clin. Chem.*, 1996, **42**, 160-163.
- 47**: FELD-RASMUSSEN U., RASMUSSEN AK. Serum thyroglobulin (Tg) in presence of thyroglobulin autoantibodies (TgAb). Clinical and methodological relevance of the interaction between Tg and TgAb in vivo and in vitro. *J. Endocrinol. Invest.* 1985, **8**, 571-576.
- 48**: FERGUSON D.C. Testing for hypothyroidism in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2007, **37** (4), 647-669.
- 49**: FERGUSON D.C. Thyroid Function Tests in the Dog: Recent Concepts. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 1984, **14** (4), 783-808.
- 50**: FRITZ T.E., ZEMAN R.C., ZELLE M.R. Pathology and familial incidence of thyroiditis in a closed Beagle colony. *Experimental and Molecular Pathology*, 1970, **12**, 14-30.
- 51** : GALLOIS M., L'hypothyroïdie : quand la thyroïde se dérègle ?, thèse de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie de Lille 2, 2008.
- 52**: GERSHWIN L.J. Veterinary autoimmunity: autoimmune disease in domestic animals. *Annals of New York Academie of Science*, 2007, **1109**, 109-116.
- 53** : GIORDANO C., STASSI G, DE MARIA R. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto thyroiditis. *Science*, 1997, **275**, 960-963.
- 54**: GLINOER D. Thyroid autoimmunity and spontaneous abortion. *Fertil. Steril.* 1999, **72**, 373-374.
- 55**: GRECO D.S., HARPOLD L.M. Immunity and the endocrine system. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 1994, **24** (4), 765-782.
- 56** : GROUSSIN L., BERTHERAT J. *Pathologie thyroïdienne auto-immune. Revue Francophone des Laboratoires*, 2007, **389**, suppl. 1, 34-36.
- 57**: GUERRA L.N., MOIGUER S., KARNER M. Antioxydants in the treatment of Graves' disease. *IUBMB Life*, 2000, **51** (2), 105-109.
- 58** : GUIGNOT C., L'hypothyroïdie, *Le moniteur* n°14, Cahier II du n°2692 (15/09/07).

- 59** : GU X.-J., CUI B., ZHAO Z.-F. Association of the interleukin (IL)-16 gene polymorphisms with Graves' disease. *Clinical Immunology*, 2008, **127**, 298-302.
- 60** : HADDOW JE, PALOMAKI GE, ALLAN WC. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549-55.
- 61**: HAY I. D. Thyroiditis: A Clinical Update. *Mayo Clinics Proceedings*, 1985, **60**, 836-843.
- 62** : HAZARD J., Perlemuter L., *Endocrinologie*, 4ème édition, Editions Masson 2000, 484 pages, p.125 à 222.
- 63**: HENRY M, MALTHIERY Y, ZANELLI E, CHARVET B. Epitope mapping of human thyroglobulin. Heterogeneous recognition by thyroid pathologic sera. *Immunol* 1990 ; 145 : 3692-8.
- 64**: HERIPRET D. Diagnostic biologique de l'hypothyroïdie canine. *Pratique Médicale et Chirurgicale des Animaux de Compagnie*, 1997, **32**, 31-42.
- 65** : HEWARD J.M., ALLAHABADIA A., SHEPPARD M.C. Association of the large multifunctional proteasome (LMP2) gene with Graves' disease is a result of linkage disequilibrium with the HLA haplotype DRB1*0304-DQB1*02-DQA1*0501. *Clinical Endocrinology*, 1999, **51**, 115-118.
- 66**: Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb 1;87(2):489-99.
- 67** : HORITA A., CARINO M.A., LAI H. Pharmacology of thyrotropin-releasing hormone. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 1986, **26**, 311-332.
- 68** : IVERSEN L., JENSEN A.L., HØIER R. Development and validation of an improved enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of thyroglobulin autoantibodies in canine serum sample. *Domestic Animal Endocrinology*, 1998, **15** (6), 525-536.
- 69**: JACOBSON E.M., HUBER A., TOMER Y. The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: From epidemiology to etiology. *Journal of Autoimmunity*, 2008, **30**, 58-62.
- 70**: JACOBSON E.M., TOMER Y. The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH receptor, and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: Back to the future. *Journal of Autoimmunity*, 2007, **28**, 85- 98.
- 71** : JEGOU J., RIGAUD J., STRADY C. Encéphalite de Hashimoto : une pathologie auto-immune de présentation neurologique. *La Revue de Médecine Interne*, 2001, **22**, suppl. 1, p. 95S.
- 72**: JONES CA, HOLLOWAY JA, WARNER JO. Fetal immune responsiveness and routes of allergic sensitization. *Pediatr Allergy Immunol*, 2002, *13 (Suppl. 15)* : 19-22.

- 73** : JOSSEAUME C., LORCY Y. Les nouveaux immunomodulateurs dans le traitement de l'ophtalmopathie basedowienne. *Annales d'Endocrinologie*, 2008, **69**, suppl. 1, S29-S32.
- 74** : KEMPPAINEN R.J., BEHREND E.N. Diagnosis of canine hypothyroidism: Perspective from testing laboratory. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2001, **31** (5), 951-962.
- 75**: KEMPPAINEN R.J., YOUNG D.W., BEHREND E.N. Auto antibodies to triiodothyronine and thyroxine in a golden retriever. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 1996, **32** (3), 195-198.
- 76**: KENNEDY L.J., BARNES A., SHORT A. (C) Canine DLA diversity: 3. Disease studies. *Tissue Antigens*, 2007, **69**, suppl. 1, 292-296.
- 77**: KENNEDY L.J., HUSON H.J., LEONARD J. (A) Association of hypothyroid disease in Doberman Pinscher dogs with a rare major histocompatibility complex DLA class II haplotype. *Tissue Antigens*, 2006, **67**, 53-66. 219
- 78**: KENNEDY L.J., QUARMBY S., HAPP G.M. (B) Association of canine hypothyroidism with a common major histocompatibility complex DLA class II allele. *Tissue Antigens*, 2006, **68**, 82-8
- 79** : KLEIN M. Thyroïdites dans Traite d'endocrinologie. Médecine-Sciences Flammarion; 2007.
- 80** : KOCHKAR R., NSIRI B., AOUNI Z. Dysthyroïdie auto-immune infra clinique et diabète. *Immuno- Analyse & Biologie Spécialisée*, 2008, **23** (6), 386-388.
- 81**: KOH LK, GREESPAN FS, YEO PP, Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid*, 1997, **7**, 891-896.
- 82**: KOHNO Y., NAITO N., HIYAMA Y, Thyroglobulin and thyroperoxydase share common epitopes recognized by autoantibodies in patients with chronic auto-immune thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988, **67**, 899-907.
- 83**: KOKARAKI G., DANILIDIS M., YIANGOU M. Major histocompatibility complex class II (DRB1*, DQA1*, and DQB1*) and DRB1*04 subtypes' associations of hashimoto's thyroiditis in a Greek population. *Tissue Antigens*, 2009, **73**, 199-205.
- 84**: LAFRANCHI S. Thyroid hormone in hypopituitarism, Graves' disease, congenital hypothyroidism, and maternal thyroid disease during pregnancy. *Growth Hormone & IGF Research*, 2006, **16**, Suppl. A, S20-S24.
- 85**: LAURBERG P., NYGAARD B., GLINOER D., Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur. J. Endocrinol* 1998, **139**, 584-586

86: LAURBERG P., PEDERSEN KM., HREIDARSSON A. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders : a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*1998, 83, 765-769.

87 : LECLERE J, La thyroïde : des concepts à la pratique clinique, 2ème édition, EditionsElsevier 2001, 617 pages, *passim*.

88: LEE J-Y., UZUKA Y. TANABE S. (B) Prevalence of thyroglobulin auto antibodies detected by enzyme-linked immune sorbent assay of canine serum in hypothyroid, obese and healthy dogs in Japan. *Research in Veterinary Science*, 2004, **76**, 129-132.

89 : Le moniteur des pharmacies n°2421 du 24/11/2001, <http://www.wk-pharma.fr>, consulté le 03/02/11.

90 : LORCY Y., KLEIN M. Troubles cardiovasculaires d'origine thyroïdienne. *EMC-Cardiologie Angéiologie*, 2005, **2**, 127-135.

91 : LOUKILI N.H., NOEL E., BLAISON G. Données actuelles sur la maladie de Biermer. A propos d'une étude rétrospective de 49 observations. *La Revue de Médecine Interne*, 2004, **25**, 556-561.

92 : LUCKE V.M. A histological study of thyroid abnormalities in the domestic cat. *Journal of Small Animal Practice*, 1964, **5**, 351-358.

93 : LUDGATE M., JASANI B. Apoptosis in auto immune and non-auto immune thyroid disease. *The Journal of Pathology*, 1997, **182** (2), 123-124.

94: LUDGATE M.E., VASSART G. The thyrotropinreceptor as a model to illustrate receptor and receptor anti body diseases. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1995, **9** (1), 95-113.

95 : MACHISET MURRAY R.K., GRANNER D.K., MAYES P.A. Harper's Biochemistry, 23ème ed., Norwalk, Connecticut, U.S.A. : Appleton & Lange, 1993, 919 p.

96: MAGNER J.A. Thyroid-Stimulating Hormone: Biosynthesis, Cell Biology, and Bioactivity. *Endocrine Reviews*, 1990, **11** (2), 354-385

97: Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. 2007

98 : MARCOCCI C, VITTI P, CETANI F, C ATALANO F, CONCETTI R, PINCHERA A. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with Micronodulation: ultrasonographic sign of Hashimoto thyroiditis. *J Ultrasound Med* 1996; **15**: 813-9.

99 : MARIEB, E. N. *Essentials of Human Anatomy & Physiology*. (8th Édition). San Francisco,CA:PearsonBenjaminCummings 2006.

100 : MARTINI, F. H., TIMMONS, M. J., &TALLITSCH, R. B. *Human Anatomy*.(6th Édition). San Francisco: Pearson Benjamin Cummings 2009.

- 101** : MASSART C., CORBINEAU E. Transporteurs d'iodures et fonction thyroïdienne. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*, 2006, **21**, 138-143
- 102** : MAYER A, ORGIAZZI J. Auto-immunité et thyroïde. *Encycl Med Chir; Endocrinologie-Nutrition* 2000 (10-002-G-10):13.
- 103** : MAYER A., ORGIAZZI J. Auto-immunité thyroïdienne humaine. In *La thyroïde* ; Elsevier Eds; 2001, 224-232.
- 104**: McLACHLAN SM, RAPOPORT B. The molecular biology of thyroid peroxidase : cloning, expression and role as auto antigen in autoimmune thyroid disease. *Endocr Rev* 1992; 13: 192
- 105**: MCLACHLAN SM. RAPOPORT B. Why measure thyroglobulin auto antibodies rather than thyroperoxidase auto antibodies? *Thyroid*, 2004, 14, 510-520.
- 106** : MICHAELSSON J, MOLD JE, MCCUNE JM. Regulation of T cell responses in the developing human fetus. *J Immunol*, 2006, 176: 5741-5748.
- 107**: MILLER J.M. Evaluation of Thyroid Nodules: Accent on Needle Biopsy. *Medical Clinics of North America*, 1985, **69** (5), 1063-1075.
- 108** : MISRAHI M, COUET J, MILGROM E. Mécanismes de relargage d'une forme soluble du récepteur de la TSH. *Ann Endocrinol* 1997; 58: 365-9.
- 109** : MISRAHI M., LOOSFELT H., ATGER M. Cloning, sequencing and expression of human TSH receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1990, 166, 394-403.
- 110** : MISRAHI M, LOOSFELT H, ATGER M, SAR S, GUIOCHON-MANTEL A, MILGROM E. Cloning, sequencing and expression of human TSH receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 166: 394-403.
- 111**: MORRIS JC, BERGERT ER, BRYANT WP. Binding of immunoglobulin G from patients with autoimmune thyroid disease to rat sodium-iodide symporter peptides: evidence for the iodide transporter as an auto antigen. *Thyroid* 1997; 4: 527-34.
- 112** : MURRAY R.K., GRANNER D.K., MAYES P.A. *Harper's Biochemistry*, 23ème ed., Norwalk, Connecticut, U.S.A. : Appleton & Lange, 1993, 919 p.
- 113** : NACHREINER R.F., BOWMAN M.M., GRAHAM P.A. The prevalence of thyroglobulin antibody is strongly influence by breed: a retrospective study of 41.131 canine thyroid diagnostic test results. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2000, **14**, p. 232.
- 114**: NACHREINER R.F., REFSAL K.R., GRAHAM P.A. Prevalence of serum thyroid hormone auto antibodies in dogs with clinical signs of hypothyroidism. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 2002, **220** (4), 466-471.

- 115:** NAGAYAMA Y, WADSWORTH HL, RUSSO D, CHAZENBALK GD, RAPOPORT B. Binding domains of stimulatory and inhibitory thyrotropin (TSH) receptor auto antibodies determined with chimeric TSH-lutropin/chorionic gonadotropin receptors. *J Clin Invest* 1991; 88: 336-40.
- 116** : National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose tolerance. *Diabetes*, 1979, **28**, 1039-1057.
- 117:** BEUVE S, GUENFOUDI MP, LAZZAROTTI A, DURNETARCHERAY MJ .Les dysfonctionnements thyroïdiens. Lyon Pharmaceutique, 2001,52, 233- 256.
- 118:** NGUYEN A., HORMONOLOGIE-REPRODUCTION – Anatomie de la thyroïde et des parathyroïdes 2014.
- 119:** NOHR SB, JORGENSEN A., PEDERSEN KM, Postpartum thyroid dysfunction
- 120** : Normand Blanchard H., Prise en charge actuelle de l'hyperthyroïdie en France, thèse de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie de Lille 2, 2009.
- 121:** ORGIAZZI J. Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 2000, 29, 2, 339-355.
- 122** : ORGIAZZI J. Facteurs thyrostimulants autres que TSH. *Annales d'endocrinologie*, 1982, **43**, 509-519.
- 123:** ORGIAZZI J., MADEC A-M. Maladies auto-immunitaires de la thyroïde. *Immunoendocrinologie*, 1986, **36**, 3491-3499.
- 124:** ORGIAZZI J. The spectrum of auto-immune thyroid disease (AITD). *Am. Med. Interne* 1999, 150, 294-300.
- 125** : PCEM2 – MI6 – Régulation hormonale et Chronobiologie – Physiologie des hormones – Physiologie de la glande thyroïde Année 2006-2007
- 126:** PETERSON M.E., MELIAN C., NICHOLS R. Measurement of serum total thyroxine, triiodothyronine, free thyroxine, and thyrotropin concentrations for diagnosis of hypothyroidism in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1997, **211** (11), 1396-1402.
- 127:** ALBERT. BECKERS CHAPITRE SUR LA PATHOLOGIE THYROIDIENNE Universitaire du Sart-Tilman Belgique page 39
- 128** : CHRISTIAN V., MAILLET F., RENSON L., UE8 Système NeurosensorielVascularisationetlymphonoeuudsdelatêteet du cou christian.vacher@bjn.aphp.fr franc.maillet@wanadoo.fr. Ronéo n°4. Mercredi 13 février 2013, 13h30-16h30.4 ,5
- 129** : DURON F., Coll. Endocrinologie, Niveau DCEM1 - Examen National Classant Université Pierre et Marie Curie, 2006 – 2007. 15 novembre 2006.19 -32.

- 130** : PUNZI L., BETTERLE C. Thyroïde chronique auto-immune et manifestations rhumatologiques. *Revue du Rhumatisme*, 2004, **71**, 555-564.
- 131** : QUARATINO S. Models of Autoimmune thyroiditis. *Drug Discovery Today: Disease Models*, 2004, **1** (4), 417-423.
- 132**: RAMSEY I.K., EVANS H., HERRTAGE M.E. Thyroid-stimulating hormone and total thyroxine concentrations in euthyroid, sick euthyroid and hypothyroid dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 1997, **38** (12), 540-545.
- 133** : RAND J.S., LEVINE J., BEST S.J. Spontaneous adult-onset hypothyroidism in a cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 1993, **7** (5), 272-276.
- 134** : RASPE E, COSTAGLIOLA S, RUF J, MARIOTTI S, DUMONT JE, LUDGATE M. Identification of the Na⁺/I⁻ cotransporter as a potential auto antigen in thyroid autoimmune disease. *Eur J Endocrinol* 1995 ; **132** : 399-405.
- 135** : RAU H., NICOLAY A., USADEL K.H. et al. Polymorphisms of TAP1 and TAP2 genes in Graves' disease. *Tissue Antigens*, 1997, **49**, 16-22.
- 136** : REBUFFAT S.-A., BRESSON D., PERLDI-ROUX S. Les auto-anticorps antithyroperoxydase : de la construction de banques combinatoires de fragments d'anticorps à la localisation de la région immunodominante de la thyroperoxydase. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*, 2005, **20**, 197-204.
- 137**: RING GH, LAKKIS FG. Breakdown of self-tolerance and the pathogenesis of autoimmunity. *Seminar Nephrol*, 1999, **19**: 25-33.
- 138** : ROITT I., BROSTOFF J., MALE D. Immunologie. 6e Ed., Bruxelles (Belgique): De Boeck & Larcier, 2002, 480 p.
- 139** : ROTI E., GARDIN E., MINELLI R. Prevalence of anti-thyroid peroxydase antibodies in serum in the elderly : comparison with other tests for anti-thyroidic antibodies. *Clin. Chem.*, 1992, **38**, 88-92.
- 140** : ROTONDI M., MAZITTI G., BIONDI B. Long term treatment with interferon-beta therapy for multiple sclerosis and occurrence of Graves' disease. *J. Endocrinol. Invest.* 2000, **3**, 321-324
- 141** : RUF J, FELDT-RASMUSSEN U, HEGEDÛS L, FERRAND M, CARAYON P. Bispecific thyroglobulin and thyroperoxydase auto antibodies in patients with various thyroid and autoimmune diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; **79**: 1404-8
- 142**: TANI H., NABETANI T., SASAI K. Proliferative responses to canine thyroglobulin of peripheral blood mononuclear cells from hypothyroid dogs. *Journal of Veterinary Medicine Science*, 2005, **67** (4), 363-368.
- 143** : SADOUL J.L., MATSUDA M., OGAWA T. Thérapeutique par lithium et hyperthyroïdie : pathologie causée ou facilitée par le lithium ? *Ann. Endocrinol.*, 1994, 54

- 144:** SALMASO C., OLIVE D., PESCE G. Costimulatory molecules and autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity*, 2002, **35**, 159-167.
- 145:** SAWIN C.T. Hypothyroidism. *Medical Clinics of North America*, 1985, **69**, 989-1004.
- 146:** SCHUMM-DRAEGER P.M., LÄNGER F., CASPAR G. Spontaneous Hashimoto-like thyroiditis in cats. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie*, 1996, **80**, 297-301.
- 147:** SCOTT-MONCRIEFF J.C. Clinical signs and concurrent diseases of hypothyroidism in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 2007, **37**, 709-722.
- 148** : SKOPEK E., PATZL M., NACHREINER R.F. Detection of auto antibodies against thyroid peroxidase in serum samples of hypothyroid dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 2006, **67** (5), 809-814.
- 149:** SMANIK PA., LIU Q., FURMINGER TL. Cloning the human sodium iodide Symporter. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1996, 226, 339-345
- 150:** SPAULDING S.W., LIPPES H. Hyperthyroidism: Causes, Clinical Features, and Diagnosis. *Medical Clinics of North America*, 1985, **69**, 937-951.
- 151:** SPENCER CA, TAKEUCHI M., KAZAROSYAN M. Serum thyroglobulin auto anti bodies : prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, 83, 1121-1127.
- 152** : SUZUKI M., KONYA C., GORONZY J.J. Inhibitory CD8+ T cells in autoimmune disease. *Human Immunology*, 2008, **69** (11), 781-789
- 153:** THIRION M., PERCHERON S., MIRA J-P. Thyrotoxicose. *Réanimation*, 2006, **15**, 497-505
- 154:** Thyroid disease in Women, symptoms, treatment and causes.
<http://www.articlesbase.com/diseases-and-conditions-articles/thyroid-disease-in-women-symptoms-treatments-and-causes-1348786.html> Accessed March 2010
- 155:** Thyroid Foundation of Canada. The thyroid gland; a general introduction.
<http://www.thyroid.ca/Guides/HG01.html> Accessed March 2010
- 156:** TOMER Y. Anti-thyroglobulin auto antibodies in autoimmune diseases: cross-reactive or pathogenic? *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 82: 3-11.
- 157** : TOMER Y., BAN Y., CONCEPCION E.S. Common and Unique Susceptibility Loci in Graves and Hashimoto Diseases: Results of Whole-Genome Screening in a Data Set of 102 Multiplex Families. *American Journal of Human Genetics*, 2003, **73**, 736-747.

- 158:** TOMER Y., BARBESINO G., GREENBERG D. The Immunogenetics of Autoimmune Diabetes and Autoimmune Thyroid Disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 1997, **8** (2), 63-70
- 159 :** TOMER Y., GREENBERG D.A., BARBESINO G. CTLA-4 and Not CD28 Is a Susceptibility Gene for Thyroid Autoantibody Production. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001, **86** (4), 1687- 1693.
- 160:** TOMER Y., MENCONI F., DAVIES T.F. Dissecting genetic heterogeneity in autoimmune thyroid diseases by subset analysis. *Journal of Autoimmunity*, 2007, **29**, 68-77.
- 161 :** TONACCHERA M, CETANI F, COSTAGLIOLA S. Mapping thyroid peroxidase epitopes using recombinant protein fragments. *Eur J Endocrinol* 1995 ; 132 : 53-6 1
- 162 :** TOUBERT M.E. Exploration des marqueurs de l'auto-immunité thyroïdienne. In *La thyroïde*; Elsevier Eds; 2001, 289- 292.
- 163 :** TRAMALLONI J . *Dysthyroïdies dans Echographie de la thyroïde*, Masson; 2006, p.113-138.
- 164:** TUNBRIDGE WMG, EVERED DC, HALL R, APPLETON D, BREWIS M, CLARK F. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol*. 1977 Dec; 7(6):481-93.
- 165:** UEDA H., HOWSON J.M., ESPOSITO L. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature*, 2003, **423**, 506-511.
- 166 :** VALOGNES A, IZEMBART M. Fréquence des anticorps anti-T3 et anti-T4. Intérêt de leur dépistage. *Presse Méd* 1992 ; 21 : 217.
- 167 :** VAN HERLE A.J. Clinical tests of Thyroid Function. In: *The Thyroid Gland*, Monte A. Greer. Raven Press, New York, 1990, 345-390.
- 168 :** Vascularisation de la thyroïde, <http://www.humans.be/pages/thyroïde.htm>, consulté le 11/02/11.
- 169:** VASSART G., PARMENTIER M., LIBERT F. Molecular Genetics of the Thyrotropin Receptor. *Trends in endocrinology and metabolism*, 1991, **2** (4), 151-156.
- 170:** VRCA V.B., SKREB F., CEPELAK I. Supplementation with antioxidants in the treatment of Grave's disease; the effect on glutathione peroxidase activity and concentration of selenium. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 2004, **341** (1-2), 55-63.
- 171:** VIELAND V.J., HUANG Y., BARTLETT C. A multilocus model of the genetic architecture of auto immune thyroid disorder, with clinical implications. *The American Journal of Human Genetics*, 2008, **82**, 1349-1356.
- 172:** VIGREUX B, *Dysendocrinies thyroïdiennes et pancréatiques auto- immunes du chien et du chat : Intérêts en pathologie comparée - Mise au point bibliographique*, L'Université Paul- Sabatier de Toulouse, 2009.

- 173** : VITTI P., RAGO T., CHIOVOTO L. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after anti thyroid drug treatment. *Thyroïde*, 1997, 3, 369-373.
- 174** : VLAEMINCK-GUILLEM V .Structure et physiologie thyroïdiennes. *Encycl Méd Chir*, 2003, 10,1320
- 175**: WEETMAN AP. Determinants of autoimmune thyroid disease. *Nature Immunology* 2001; 2: 769-70
- 176**: WEETMAN A.P. Non-thyroid auto antibodies in autoimmune thyroid disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005, **19** (1), 17-32.
- 177**: WEMEAU JL., Les maladies de la thyroïde, Elsevier Masson Paris 2010, 186 pages, *passim*25 à 222.
- 178** : WILLEM J.P, Les pathologies de la thyroïdes, les comprendre, les traiter, Editions du Dauphin 2010, 172 pages, *passim*.
- 179** : WOOLF P.D. Thyroiditis. *Medical Clinics of North America*, 1985, **69** (5), 1035-1048.
- 180**: YEH HC, FUTTERWEIT W, GILBERT P. Micronodulation: ultrasonographic sign of Hashimoto thyroiditis. *J Ultrasound Med* 1996;15: 813-9.
- 181** : ZHANG H., KAUR I., NIESEL D.W. Yersinia enterocolitica Envelope Proteins that are Crossreactive with the Thyrotropin Receptor (TSHR) also have B-cell Mitogenic Activity. *Journal of Autoimmunity*, 1996, **9**, 509-516.
- 182**: ZHOU, T.; TAYLOR, M. M.; DEVITO, M. J.; CROFTON, K. M. Developmental exposure to Brominateddiphenyl ethers results in thyroid hormone disruption. *ToxicolSci*. 66: 105- 16; 2002

Annex:

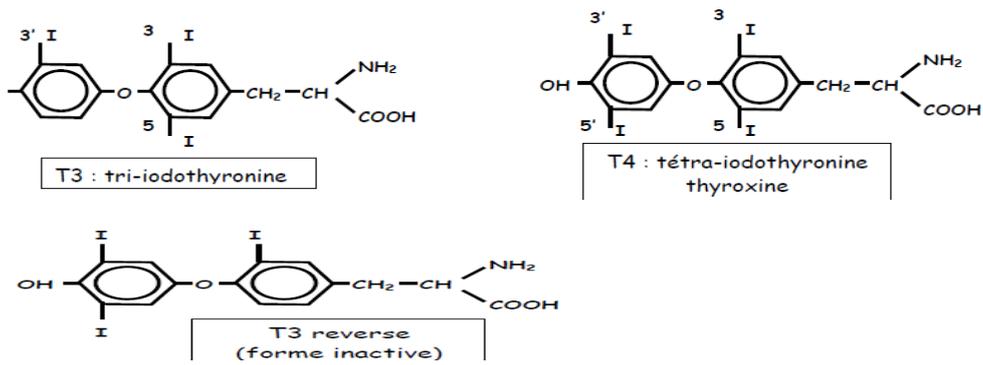


Figure 1 : Les hormones thyroïdiennes T3 et T4

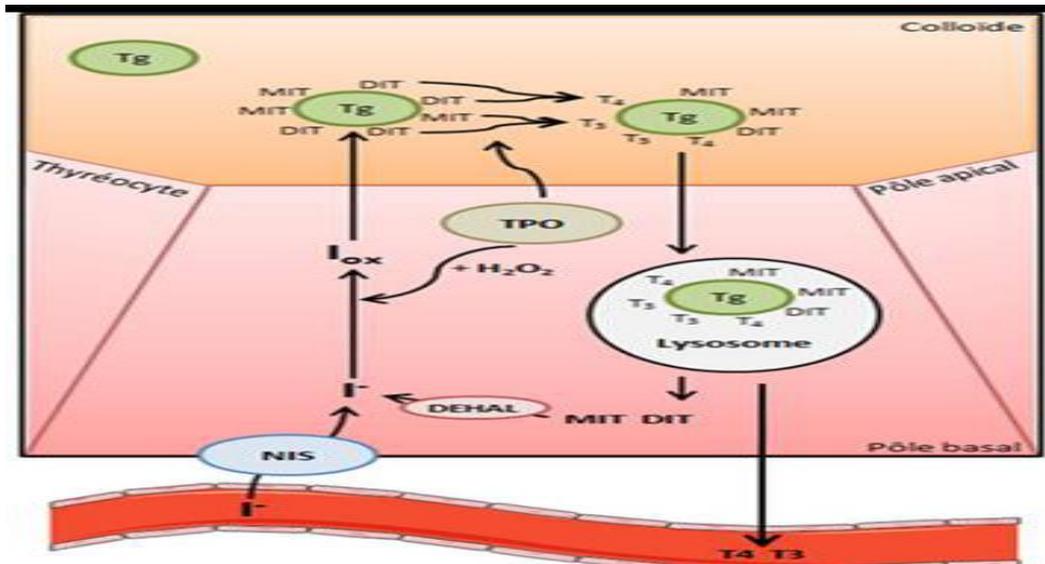


Figure 2 : Synthèse des hormones thyroïdiennes.

Thyroïdite de Hashimoto	Destruction Thyroïdiennes	Division cellulaire		Synthèse des hormones thyroïdiens	
		Stimulation	Inhibition	Stimulation	Inhibition
Myxoedème primaire	X	Forme goitreuse			
“Hashitoxicose”	X		X	X	X
Maladie de Basedow	X	X		X	
Goitre colloïde auto-immun		X			
Hyperthyroïdisme non-goitreux				X	

Tableau II : Syndromes auto-immuns touchant la thyroïde chez l'homme .

Hypothyroïdie	Hyperthyroïdie
Prise de poids Sensibilité au froid Crétinisme Motricité ralentie Peau sèche Cheveux secs et cassants	Perte de poids Exophtalmie Tachycardie Tremblements Ophtalmopathie
Augmentation de la concentration sérique de TSH Diminution de la concentration sérique de T4	Diminution de la concentration sérique de TSH Augmentation marquée des titres sériques de T4 Sérologie anti-R-TSH positive
Infiltrat inflammatoire de la thyroïde constitué de lymphocytes T	Infiltrat inflammatoire de la thyroïde constitué de lymphocytes T et B

TSH : Thyroid Stimulating Hormone ou thyroïdostimuline ; T4 : Thyroxine ; R-TSH : récepteur de la TSH

Tableau II : Classification clinique des maladies thyroïdiennes auto-immunes chez l'homme .

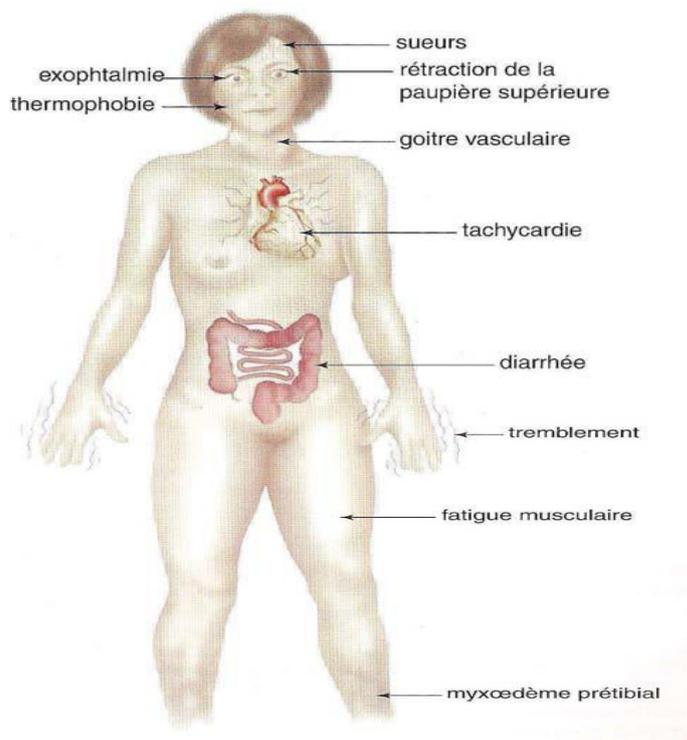


Figure 3 : Symptômes cliniques de la maladie de Basedow.

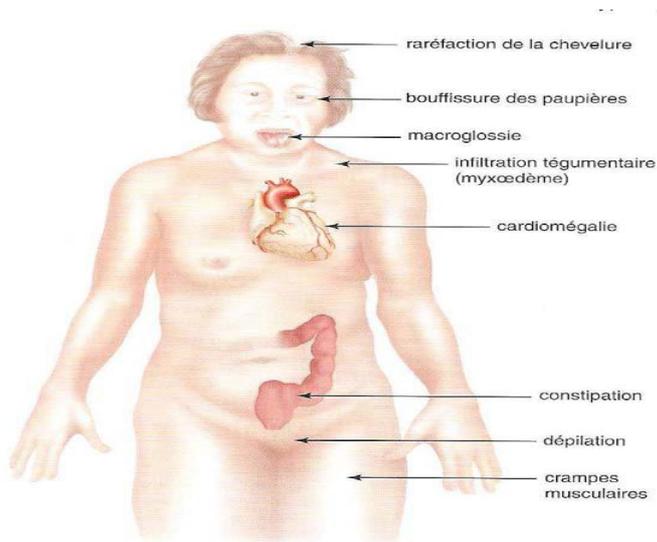


Figure 4 : Forme typique de l'hypothyroïdie.

Surveillance biologique

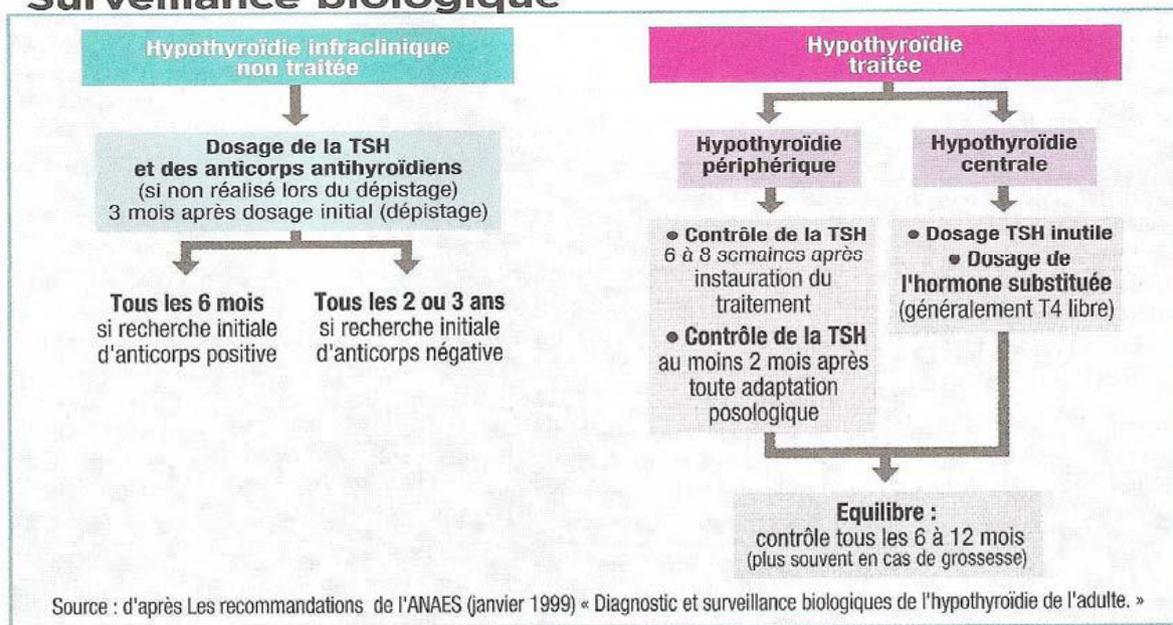


Figure 5 : Surveillance biologique de l'hormonothérapie.

