

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
DEPARTEMET DE SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE



Mémoire de Master

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité/Option : Biologie moléculaire et cellulaire : Immunologie Approfondie

**Thème : Diagnostic Immunologique des Atteintes
Thyroïdiennes Auto-immunes**

Présenté par : BERRAIS Salah eddine
JOUINI Haitem

Devant le jury composé de :

Présidente : Mme BENDJEDOU Dalila (Pr)
Examinateur : Mr BOUDEN Ismail (M.A.B)
Examinatrice : Mme ZERGUINE Karima (M.C.B)
Encadreur : Mme DHAFRI-AYED Heyette (M.A.A)
Co-encadreur : Mme MOUSSAOUI Amel (Dr)

Juin 2012

Résumé

Les maladies thyroïdiennes auto-immunes sont fréquentes et interviennent sur un terrain génétique prédisposé. Les facteurs environnementaux jouent un rôle certain. Les principaux auto-anticorps antithyroïdiens sont les anticorps anti thyroglobuline, anti thyroperoxydase et anti récepteurs de la TSH. La prévalence de ces derniers est variable suivant les pathologies. Elle varie aussi suivant les études ; et est dépendante en particulier de la spécificité et de la sensibilité des techniques de dosage utilisées. Les prescriptions de ces dosages d'anticorps doivent être réalisées à bon escient.

Mots-clés :

Auto-immunité thyroïdienne, anticorps antithyroïdiens, anti thyroglobuline, anticorps anti thyroperoxydase et anti récepteur de TSH.

Abstract

Autoimmune thyroid diseases are frequent, especially in a predisposed genetic area. Environmental factors are playing a decisive role. The main thyroid autoantibodies are thyroglobulin, thyroperoxidase and TSH receptor antibodies. The prevalence of these antibodies varies a lot depending on the pathologies. It also varies with the studies ; this is due to the specificity and the sensitivity of the used methods. In addition, thyroid autoantibody assays should be suitably prescribed.

Key words :

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

خلاصة

إن أمراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية، شائعة ورائجة على مستوى العالم، فهي تصيب الأشخاص الذين تتوفر فيهم قابلية وراثية كما أن العوامل الخارجية المحيطة بهؤلاء الأشخاص تلعب دورا هاما في الإصابة بهذا النوع من الأمراض. من أهم الأجسام المضادة الذاتية ضد الغدة الدرقية، أجسام مضادة ضد طلائع الهرمونات (التيروغلوبولين)، أجسام مضادة ضد إنزيمات أساسية في تركيب الهرمونات (البيروكسيداز) و أجسام مضادة ضد مستقبلات الهرمونات المحفزة للغدة. إن انتشار هذه الأجسام المضادة هو متغير وفق حدة ونوع المرض وكذا وفق الدراسات البيولوجية، فهو يعتمد على وجه الخصوص على حساسية التقنيات المستخدمة لقياس هذه الأجسام، كما أن متطلبات قياس هذه الأجسام المضادة ضد الغدة الدرقية يجب أن يتم بحكمة وخبرة جيدة.

كلمات مفتاح:

المناعة الذاتية الدرقية، أجسام مضادة ضد الغدة الدرقية، أجسام مضادة ضد التيروغلوبولين، أجسام مضادة ضد البيروكسيداز و أجسام مضادة ضد مستقبلات الهرمونات المحفزة للغدة.

Remerciements

La majeure partie de ce travail repose sur le stage pratique que nous avons pu effectuer au sein du CHU Ibn Sina -ANNABA- grâce à l'immobilisation et à la disponibilité de personnes de tous les niveaux. Ces quelques lignes ne pourront jamais exprimer la reconnaissance que nous éprouvons envers tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué par leurs conseils, leurs encouragements et leurs soutiens à l'aboutissement de ce travail.

Nos remerciements vont particulièrement :

A Madame le Professeur **BENDJEDOU Dalila**
A Monsieur **BOUDEN Ismail**, maître assistant de classe B
A Madame **ZERGUINE Karima**, maître assistante de classe B
Qui nous ont fait l'honneur de présider et d'examiner notre mémoire,
Avec toute notre gratitude.

A Madame **DHAFRI-AYED Heyette** (*encadreur*)
Qui nous a fait l'honneur d'encadrer notre travail avec toute notre gratitude, hommages respectueux.

A Madame **MERABET Rym**
A tous les enseignants que nous avons côtoyés durant notre parcours universitaire
Qui nous ont permis d'organiser plus clairement et intelligemment notre travail.
Très sincères remerciements.

A Monsieur le professeur **BENOUERTH Djamel Eddine**
(*Doyen de la faculté des sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre et de l'univers*)

A Monsieur le docteur **KACHI Slimane**
(*vice doyen de la faculté*)

A Monsieur **BOUCHLEGHEM El Hadi**
(*Chef département des sciences de la nature et de la vie*)

A Monsieur le docteur **GHRIB Lasaad**
(*Adjoint du chef département de biologie*)

A tous les employés de notre département

Qui ont su nous faire bénéficier de leurs expériences et de leurs compétences.
Qu'ils trouvent ici l'expression de nos sincères gratitude.

A Madame le docteur **MOUSSAOUI Amel**
(*Médecin chef service d'endocrinologie CHU Ibn Sina -ANNABA-*)

A Monsieur **Abdelhak**
(*Chef service CHU Ibn Sina*)

Au staff médical du CHU Ibn Sina

A Monsieur le professeur **BENHARKET**
(*Responsable de laboratoire central CHU Ibn Rochd -ANNABA-*)

Pour nous avoir accueilli dans leur laboratoire et avoir permis que ce travail se déroule dans les meilleures conditions.

A ceux là nous dirons très sincères remerciements.

A Monsieur le docteur **BOUKOUCHA Mourad**
(*Pharmacien spécialiste maitre assistant à l'université de TEBESSA*)

A Messieurs **GUESSER ELIL Fodhil et Saleh**

Nous leur dirons que ce travail n'aurait jamais pu aboutir sans leur aide précieuse et leur gentillesse.

Merci beaucoup avec nos remerciements les plus distingués.

Enfin nos remerciements les plus vifs à nos parents :

Monsieur **BERRAIS Boudjema**

Monsieur **JOUINI Mouhamed Lakhdar**

Pour leurs soutiens (moral et matériel) qui ont été capitaux tout au long de ces années.

Dédicaces

A mes grands parents,

Touhami : ton petit fils a grandi et le voilà entrain de soutenir son mémoire pour l'obtention de master II en immunologie. J'aurai aimé que tu sois encore parmi nous. Repose en paix, Dieu te réservera son vaste paradis.

Khelifa : j'espère que tu guériras de ta cataracte et me voir en image nette et précise pendant encore de nombreuses années.

A mes parents,

Votre style classique, m'a beaucoup soutenu, vous êtes pour moi l'avenir sans tricherie et sans détour.

A mon frère et sœur,

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

A mes oncles et 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, l'autre pour le bons sens.

A Haitem et sa famille

A tous mes amis,

Les fidèles à ma droite et les moins intimes à ma gauche, dans tous les cas vous êtes toujours disponibles, au moindre appel vous accourez. Au café vous êtes les rois du domino, dans la rue ce sont des gentlemen qu'on croise. Dieu merci vous incarnez le respect et la générosité. Bonheur, santé et longue vie à vous.

Salah eddine

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail avant tout à mes chers parents que j'aime énormément.

Je le dédie à Oussama et Assif, ainsi qu'à Mourad et toute ma famille.

Je le dédie à Salah et sa famille.

A Mimia, Samah, Hafsa, Chems, Fichem, Khalfa, Djalel, Hakim, Toufa, Maklifi, Raouf, Hakrou, Mehdi, Mahrous, Laminov et tous les autres.

SOMMAIRE

Index des figures

Index des tableaux

Introduction 01

Partie théorique :

Chapitre I: Physiologie de la glande thyroïdienne

1. La thyroïde : glande endocrine	03
1.1. Organogénèse	03
1.2. Anatomie	03
1.3. Structure histologique	04
1.4. Vascularisation	06
1.5. Innervation	07
2. Les hormones thyroïdiennes	07
2.1. Biosynthèse au niveau de la thyroïde	07
2.1.1. Formation des hormones iodées	07
2.1.2. Protéolyse de la thyroglobuline	09
2.2. Régulation de la fonction thyroïdienne	10
2.3. Transport des hormones thyroïdiennes iodées	11
2.4. Rôles des hormones thyroïdiennes iodées	12
2.4.1. Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes iodées	12
2.4.2. Effets biologiques des hormones thyroïdiennes iodées	13
2.5. Catabolisme périphérique	14

Chapitre II: Physiopathologies thyroïdiennes auto-immunes

1. L'auto-immunité générale	15
2. Affections thyroïdiennes auto-immunes	17
• LES HYPOTHYROÏDIÉS	19
• LES HYPERTHYROÏDIÉS	20
2.1. Les auto-antigènes thyroïdiens	20
2.2. Les auto-anticorps anti-thyroïdiens	22
2.2.1. Anticorps anti-thyroglobuline (Ac anti-Tg)	22
2.2.2. Anticorps anti-thyroperoxydase (Ac anti-TPO)	23
2.2.3. Anticorps anti-récepteur de la TSH (Ac anti-R-TSH)	24
2.2.4. Anticorps anti-symport sodium/iodure (Ac anti-NIS)	26
2.2.5. Anticorps anti-mégaline	27
2.2.6. Anticorps anti-hormones thyroïdiennes (anti-T4 et anti-T3)	27
2.2.7. Autres auto-anticorps mis en évidence	27
3. Maladies thyroïdiennes auto-immunes : description et physiopathologie	28
3.1. Thyroïdites lymphocytaires spontanées	29
3.1.1. Chroniques	29

- Maladie de Hashimoto	29
• Immunité humorale	30
• Immunité cellulaire	30
• Mécanismes pathogéniques	31
- Thyroïdite lymphocytaire des adolescents	32
- Thyroïdite atrophique primaire (myxœdème primitif)	32
3.1.2. Biphases	32
- Thyroïdite silencieuse	32
- Thyroïdite du post-partum	33
3.1.3. Infracliniques	33
- Maladie de Basedow	33
• Résistance à l'apoptose des thyrocytes lors de maladie de Basedow .	34
• Les complications basedowiennes	35
- Formes cliniques mixtes (HASHITOXICOSE)	37
3.2. Maladies thyroïdiennes auto-immunes iatrogènes	38
3.2.1. Iode	38
3.2.2. Lithium	38
3.2.3. Cytokines et immunomodulateurs	38
3.2.4. Irradiation thyroïdienne	39
3.2.5. Allogreffe médullaires	40
3.3. Situations physiopathologiques particulières	40
3.3.1. Grossesse et dysthyroïdies fœtonéonatales	40
3.3.2. Polyendocrinopathies auto-immunes	42
3.3.3. Anomalies chromosomiques	43
3.3.4. Déficits immunitaires et immunosuppression	43
3.3.5. Cancers	43
4. Comparaison entre la maladie de Hashimoto et la maladie de Basedow.	44
4.1. TCR-Ag-HLA classe II	44
4.2. Signaux de costimulation	44
4.3. Cytokines	44
4.4. Cytotoxicité	45
5. Facteurs prédisposant et déclenchant des thyroïdites auto-immunes	46
5.1. Susceptibilité génétique	46
5.2. Facteurs environnementaux	52

Chapitre III : Exploration des atteintes thyroïdiennes

1. Facteurs pré-analytiques	56
1.1. Variables physiologiques	56
1.1.1. La relation TSH/T4 libre dans le sérum	57
1.1.2. Effets de l'âge sur les normes de référence des dosages thyroïdiens.	59
1.1.3. Grossesse	60
1.2. Variables pathologiques	62
1.2.1. Médicaments	62
1.2.2. Maladies non thyroïdiennes sévères	63

1.3. Variables de l'échantillon	63
1.3.1. Stabilité	63
1.3.2. Constituants du sérum	64
1.3.3. Les anticorps hétérophiles	64
1.3.4. Collecte des échantillons et procédure	64
2. Dosages thyroïdiens	66
2.1. Dosage de la thyroxine totale (T4T) et de la triiodothyronine totale (T3T)	66
2.1.1. L'exactitude diagnostique des dosages d'hormones totales.	67
2.1.2. Intervalles de référence normaux pour les T4T et T3T sériques	68
2.2. Dosages de la thyroxine libre (T4L) et de la triiodothyronine libre (T3L)	68
2.3. Dosage de la thyrotropine (TSH)	70
2.3.1. Hétérogénéité de la molécule de TSH	70
2.3.2. Problèmes techniques	71
2.3.3. Détection des interférences dans un dosage de TSH	71
2.3.4. Intervalles de référence pour la TSH	71
2.4. Dosage des auto-anticorps antithyroïdiens (anti-Tg, anti-TPO et anti-R-TSH)	73
2.4.1. Dosage des auto-anticorps anti-thyroglobuline (Ac anti-Tg)	75
2.4.2. Dosage des auto-anticorps anti-thyroperoxydase (Ac anti-TPO)	77
2.4.3. Dosage des auto-anticorps anti-récepteur de la TSH (Ac anti-R-TSH)	79
3. Importance de la collaboration entre le clinicien et le biologiste	83

Partie pratique :

Introduction	84
Matériels et méthodes	85
Résultats	95
Discussion	100

Conclusion	102
----------------------	-----

Glossaire

Références Bibliographiques

Index des tableaux

Tableau I : Syndromes auto-immuns touchant la thyroïde chez l'homme.	18
Tableau II : Classification clinique des maladies thyroïdiennes auto-immunes chez l'homme.	19
Tableau III: Les principaux auto-antigènes thyroïdiens.	20
Tableau IV: Prévalences des différents auto-anticorps "anti-thyroïdiens" chez les individus souffrants de thyroïdites auto-immunes.	22
Tableau V : Spectre des maladies thyroïdiennes auto-immunes.	28
Tableau VI: Polyendocrinopathies auto-immunes.	42
Tableau VII : Variables pouvant interférer avec les résultats de l'exploration thyroïdienne.	56
Tableau VIII : Normes de référence relatives pour la TSH et la T4L pendant la grossesse et l'enfance.	60
Tableau IX : Diagnostic biologique des hypo-hyperthyroïdies.	66
Tableau X : Dosages des anticorps anti-récepteur de la TSH.	80
Tableau XI : Description des réactifs utilisés pour le dosage des hormones thyroïdiennes libres	90
Tableau XII : Description des réactifs utilisés pour le dosage des Ac anti-Tg et anti-TPO . .	93
Tableau XIII : Intervalle de référence d'un bilan thyroïdien	94
Tableau XIV : Résultats des bilans thyroïdiens pour trois patients	95
Tableau XV : Bilans thyroïdiens des patients souffrent d'une hypothyroïdie (maladie d'Hashimoto)	97
Tableau XVI : Bilans thyroïdiens des patients souffrent d'une hyperthyroïdie (maladie de Basedow)	98

Introduction

L'immunité se définit comme l'ensemble des mécanismes de défense d'un organisme vivant contre les agents étrangers ou "antigènes" ; le terme antigène désignant toute molécule pouvant être reconnue de façon spécifique par les acteurs de l'immunité ou "système immunitaire". Ce dernier, bien qu'indispensable au maintien de l'intégrité de l'organisme vis-à-vis de ses "agresseurs", est soumis à des facteurs de régulation complexes lui permettant de distinguer les agents étrangers, d'adapter son action en fonction de ceux-ci mais également de reconnaître ses propres constituants ou antigènes du "soi" (aussi appelés auto-antigènes).

Cependant, il est des situations où le système immunitaire lui-même est à l'origine de maladie ou provoque des effets indésirables. Ces situations peuvent être regroupées en trois catégories : la stimulation du système immunitaire par des antigènes du "soi" (ou auto-immunité), une réponse immunitaire inefficace ou insuffisante (ou immunodéficience) ou encore une exagération de la réponse immunitaire (ou hypersensibilité) (5, 35).

L'auto-immunité se définit comme la rupture de la tolérance aux antigènes du "soi" et se traduit par une stimulation (anormale) du système immunitaire par des auto-antigènes ou par l'induction d'une réponse à l'encontre des auto-antigènes. Des mécanismes complexes entrent en jeu pour établir la tolérance vis-à-vis des constituants du soi au cours du développement des cellules lymphoïdes ; cependant tout mécanisme physiologique comporte un risque d'erreurs et les mécanismes de reconnaissance du "soi" ne font pas exception à cette règle. C'est pourquoi, tous les individus possèdent des cellules immunitaires "auto-réactives" même si tous ne développent pas obligatoirement de maladie auto-immune (10, 48).

Les maladies auto-immunes sont des immuno-pathologies qui résultent du dysfonctionnement des systèmes régulateurs de l'immunité ; ainsi la réponse auto-immune n'est pas circonscrite mais provoque des lésions tissulaires par le biais de différents mécanismes pathogènes. On a coutume de classer les maladies auto-immunes en deux groupes selon qu'elles soient ou non spécifiques d'un organe (cette dichotomie n'étant malgré tout pas absolue). Dans ce thème nous allons nous intéresser aux maladies auto-immunes spécifiques de la thyroïde (18).

La thyroïde est une glande endocrine située à la base du larynx. La thyroïde est responsable, entre-autre, de la synthèse de deux hormones iodées (la T4 ou thyroxine et la T3 ou triiodothyronine) qui interviennent dans toutes les fonctions vitales de l'organisme en contrôlant la vitesse du métabolisme. Les dysendocrinies thyroïdiennes sont, par définition, des altérations fonctionnelles de cette glande endocrine qui peut se traduire par un fonctionnement en hypo ou en hyper de la glande en question lorsque la sécrétion hormonale est, respectivement, diminuée ou augmentée (31, 45).

Les atteintes thyroïdiennes sont les affections endocriniennes les plus fréquentes chez l'homme. Ce travail vise à éclaircir la physiopathologie des différentes atteintes thyroïdiennes auto-immune, les techniques mises en place par les laboratoires de biologie spécialisés pour diagnostiquer ces atteintes, ainsi que l'analyse des données biologiques collectés à partir des services d'endocrinologie de différents centres hospitalo-universitaires concernant des patients diagnostiqués cliniquement et exploré biologiquement au cours des années précédentes.

Partie théorique

*Chapitre I : Physiologie de la glande
thyroïdienne*

1. La thyroïde : glande endocrine

1.1. Organogénèse

La glande thyroïde (*Glandula thyroidea*) résulte de la fusion de deux ébauches embryonnaires endoblastiques : le tubercule thyroïdien et les corps ultimobranchiaux. Le tubercule thyroïdien est une zone épaisse d'épithélium au milieu du plancher pharyngien fœtal ; pendant le développement fœtal, il s'étend jusqu'à la limite caudale du sac aortique et des cellules bourgeonnent latéralement au sac aortique faisant saillie dans la cavité pharyngienne. Les attaches du tubercule thyroïdien au plancher pharyngien deviennent de plus en plus ténues jusqu'à n'être constituées que d'une couche cellulaire qui peut former, chez certains individus, une cavité appelée "conduit thyroglosse". Au cours de la migration tissulaire, quelques amas cellulaires peuvent se détacher du massif thyroïdien pour se développer près de l'os hyoïde, le long de la portion cervicale de la trachée, dans le médiastin et dans les graisses péri-aortiques ; ce tissu thyroïdien ectopique est présent chez tous les embryons. Les corps ultimobranchiaux proviennent de la quatrième poche branchiale endoblastique ; ils fusionnent avec la masse cellulaire provenant du tubercule thyroïdien afin de constituer le parenchyme thyroïdien : les cellules parafolliculaires proviennent vraisemblablement des corps ultimobranchiaux (274).

1.2. Anatomie

L'anatomie générale de la thyroïde a initialement été illustrée par Léonard de Vinci au 16^{ème} siècle qui avait réalisé de nombreuses dissections humaines. Ce n'est qu'au 17^{ème} siècle que Thomas Wharton attribue le nom de "thyroïde" aux masses glandulaires occupant la partie supérieure de la trachée en raison de leur forme rappelant celle des boucliers grecs (*thuroeidês* en grec).

Il s'agit d'une glande endocrine située dans la région sous-hyoïdienne médiane (en avant de la trachée proximale) chez l'homme (Figure 01), elle se situe généralement en regard des 2^{ème} et 3^{ème} anneaux trachéaux.

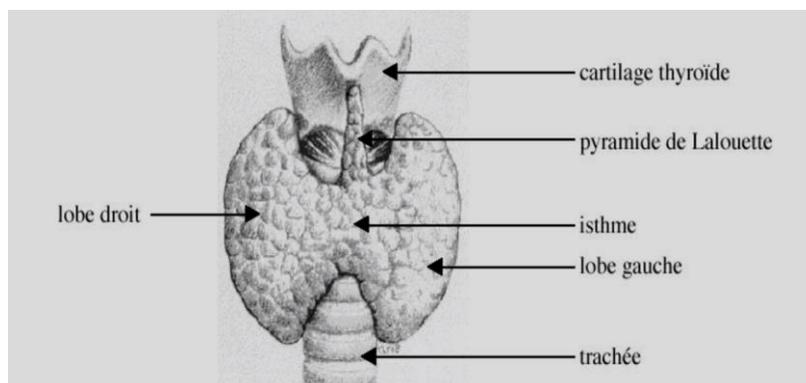


Figure 01 : la thyroïde (264)

La thyroïde est limitée dorso-latéralement par l'artère carotide commune, la veine jugulaire interne, le nerf vague et le nerf laryngé récurrent. Elle est recouverte ventralement par les muscles sterno-thyroïdiens, sterno-céphaliques et sterno-hyoïdiens.

La masse thyroïdienne normale est de 15-30 g, la glande est anatomiquement formée de deux lobes oblongues de 2 à 4 cm environ plaqués contre les faces antéroexternes de la trachée au contact des premiers anneaux cartilagineux : ces 2 lobes sont réunis par une mince bande de tissu thyroïdien, l'isthme est large et forme un "lobe" ventral pyramidal aussi appelé "lobe pyramidal de Lalouette". Plus exceptionnellement, cet isthme peut être fibreux et non glandulaire (264).

1.5. Structure histologique

Chaque lobe thyroïdien est entouré d'une capsule conjonctive de laquelle partent des cloisons fibreuses qui sont empruntées par les vaisseaux et les nerfs thyroïdiens.

Ces cloisons pénètrent dans le parenchyme et le divisent en lobules contenant le tissu thyroïdien. Chaque lobule est constitué d'une trentaine ou quarantaine de follicules thyroïdiens de différentes tailles, de cellules parafolliculaires (anciennement "îlots de Wolfler"), de capillaires sanguins fenestrés, des capillaires lymphatiques borgnes et de fibres nerveuses.

Le follicule est l'unité fonctionnelle de la glande (Figure 02), il se présente sous la forme d'une sphère de 30 à 160 μm de diamètre constituée d'un épithélium simple, formé de cellules cubiques reposant sur une basale, et d'une "cavité" centrale remplie d'une substance amorphe glycoprotéique appelée colloïde (gel semi-visqueux) (274).

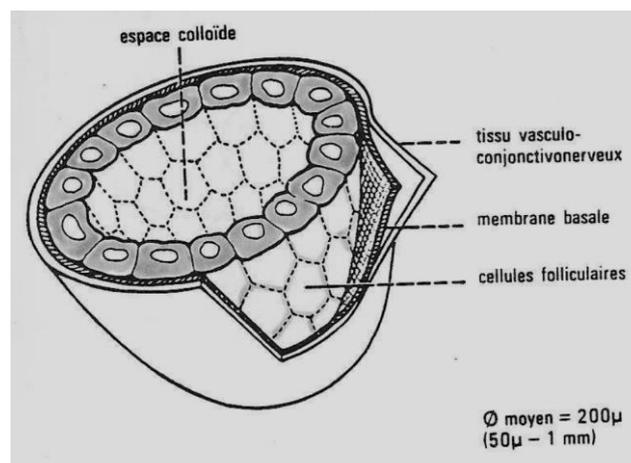


Figure 02: Structure histologique de follicule thyroïdien (143)

L'épithélium est composé de deux types cellulaires distincts :

- Les thyrocytes, qui représentent 90% des cellules du parenchyme thyroïdien, synthétisent la colloïde et sécrètent les hormones thyroïdiennes iodées (T4 et T3). Leur pôle basal repose sur la

lame basale du follicule (mince couche de collagène) ; leur pôle apical présente des pseudopodes (ressemblant à des microvillosités) qui se projettent dans la colloïde. Le cytoplasme contient des organites nombreux dont la position traduit la polarité cellulaire : le noyau est en position parabasale ou centrale, le réticulum endoplasmique rugueux occupe l'espace entre le pôle basal et le noyau tandis que l'appareil de Golgi est supranucléaire. De plus, de nombreux lysosomes, phagosomes "gouttelettes de colloïde" et phagolysosomes se concentrent au pôle apical.

- Les cellules claires (ou cellules C), provenant comme les cellules parafolliculaires des corps ultimobranchiaux, sécrètent une autre hormone thyroïdienne : la calcitonine à activité hypocalcémisante et hypo-phosphatémisante. Ces cellules sont situées contre la lame basale des follicules et n'entrent jamais en contact avec la colloïde. Elles se distinguent également des thyrocytes par un cytoplasme plus clair.

Les faces latérales des cellules folliculaires sont réunies à celles des cellules adjacentes par des complexes de jonction qui assurent une étanchéité totale entre ces cellules (Figure 03) (274).

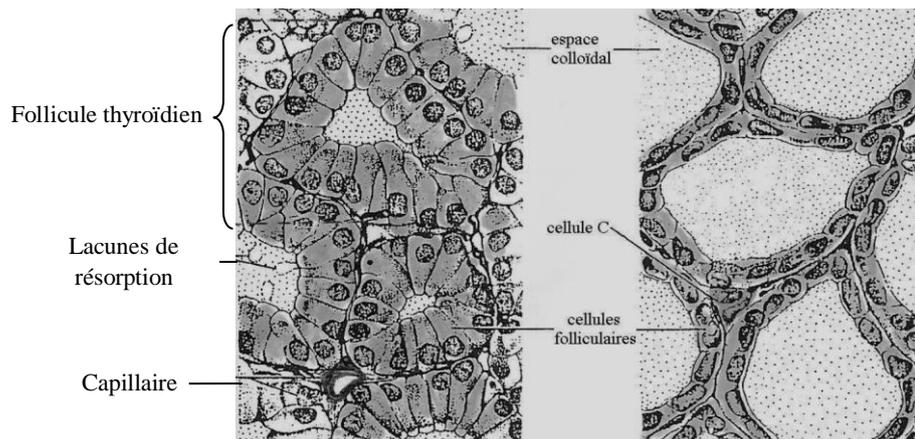


Figure 03 : Histologie de la thyroïde d'un mammifère (143)

Le contenu de la lumière folliculaire (= la colloïde) 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.

L'aspect microscopique des thyrocytes varie selon leur degré d'activité. En cas d'hyperactivité, leur volume augmente et ils deviennent prismatiques ; conjointement le volume du colloïde diminue et parfois la lumière intrafolliculaire disparaît totalement. En cas d'hypoactivité thyroïdienne, les thyrocytes diminuent de taille et deviennent cubiques voire aplatis alors que la colloïde augmente de volume et devient acidophile.

La colloïde a un aspect transparent et jaunâtre, elle est constituée à 95% de thyroglobuline, polypeptide macromoléculaire très riche en résidus tyrosyls, synthétisée par les thyrocytes (143).

1.3. Vascularisation

Chez l'homme, la thyroïde est très richement vascularisée, l'apport sanguin est assuré par deux artères (Figure 04):

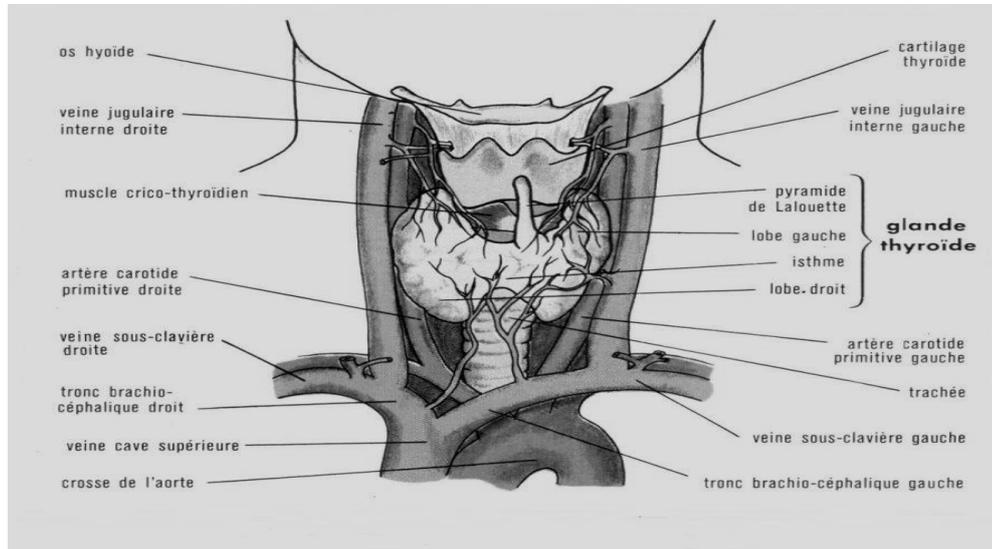


Figure 04 : Vascularisation de la thyroïde chez l'homme (264)

- L'artère thyroïdienne crâniale (*A. thyroidea cranialis*) qui provient de l'artère carotide commune (*A carotis communis*) et qui se divise en 2 avant de pénétrer le pôle crânial des lobes thyroïdiens.
- L'artère thyroïdienne caudale (*A. thyroidea caudalis*), issue également de l'artère carotide commune (ou exceptionnellement de l'artère cervicale superficielle), pénètre la thyroïde au niveau de sa face postérieure.

Il existe des anastomoses entre les artères thyroïdiennes crânielles et caudales formant un véritable cercle artériel péri-thyroïdien.

Les veines thyroïdiennes sont satellites des artères de la glande. Elles sont drainées par la veine thyroïdienne crâniale (*V. thyroidea cranialis*) et la veine thyroïdienne moyenne (*V. thyroidea media*) qui rejoignent la veine jugulaire interne (*V. jugularis interna*) et la veine thyroïdienne caudale (*V. thyroidea caudalis*) qui se jette dans la veine jugulaire externe (*V. jugularis externa*) ou directement dans le tronc brachio-céphalique (*V.brachiocephalica*).

Les vaisseaux lymphatiques sont nombreux, ils accompagnent le réseau artérioveineux et le drainage lymphatique est assuré par des nœuds lymphatiques locorégionaux tels que les nœuds lymphatiques rétromandibulaires (*Lymphonodi retropharyngei*), cervicaux (*Lymphonodi cervicales*) et médiastinaux (*Lymphonodi mediastinales*). La lymphe provenant des pôles caudaux des lobes thyroïdiens peut aussi passer directement dans la circulation veineuse (par le biais de la veine jugulaire interne) (264).

1.4. Innervation

Chez l'homme, l'innervation de la glande est assurée par le nerf thyroïdien qui est constitué de fibres parasympathiques postganglionnaires, provenant du nerf laryngé crânial, et de fibres sympathiques postganglionnaires émergeant du ganglion cervical crânial. Il n'y a aucune preuve d'une stimulation sécrétoire nerveuse directe, de plus aucune fibre nerveuse n'innervent les cellules folliculaires. Il semble que les nombreux plexus veineux des parois des vaisseaux thyroïdiens influencent indirectement, et légèrement, la libération des hormones thyroïdiennes en régulant le débit sanguin dans la glande (264).

2. Les hormones thyroïdiennes

La glande thyroïde produit deux hormones peptidiques dérivées de la tyrosine : la 3, 5,3'-triiodothyronine (T3) et la 3, 5,3',5'-tétraiodothyronine (T4 ou thyroxine) depuis longtemps reconnues pour leur importance dans la régulation du métabolisme général, du développement et de la différenciation tissulaire. La synthèse des hormones thyroïdiennes iodées requiert l'iode comme oligo-élément. Dans la plupart des régions du monde, l'iode est un constituant rare du sol et donc présent en faible quantité dans les aliments (164).

Les cellules claires des follicules thyroïdiens sécrètent une troisième hormone, la calcitonine, qui intervient dans l'homéostasie phosphocalcique. En effet, les hormones thyroïdiennes iodées interviennent dans de nombreux processus métaboliques et la perturbation de la fonction thyroïdienne, par le biais de ces hormones thyroïdiennes iodées, est responsable en grande partie de la symptomatologie des affections thyroïdiennes auto-immunes (261).

2.1. Biosynthèse au niveau de la thyroïde

2.1.1. Formation des hormones iodées

Les hormones thyroïdiennes, thyroxine (T4) et tri-iodothyronine (T3) sont libérées à partir d'une glycoprotéine de 600 KDa, la thyroglobuline synthétisée exclusivement par les cellules thyroïdiennes et pouvant être polymérisée dans la lumière folliculaire (Figure 05) (115).

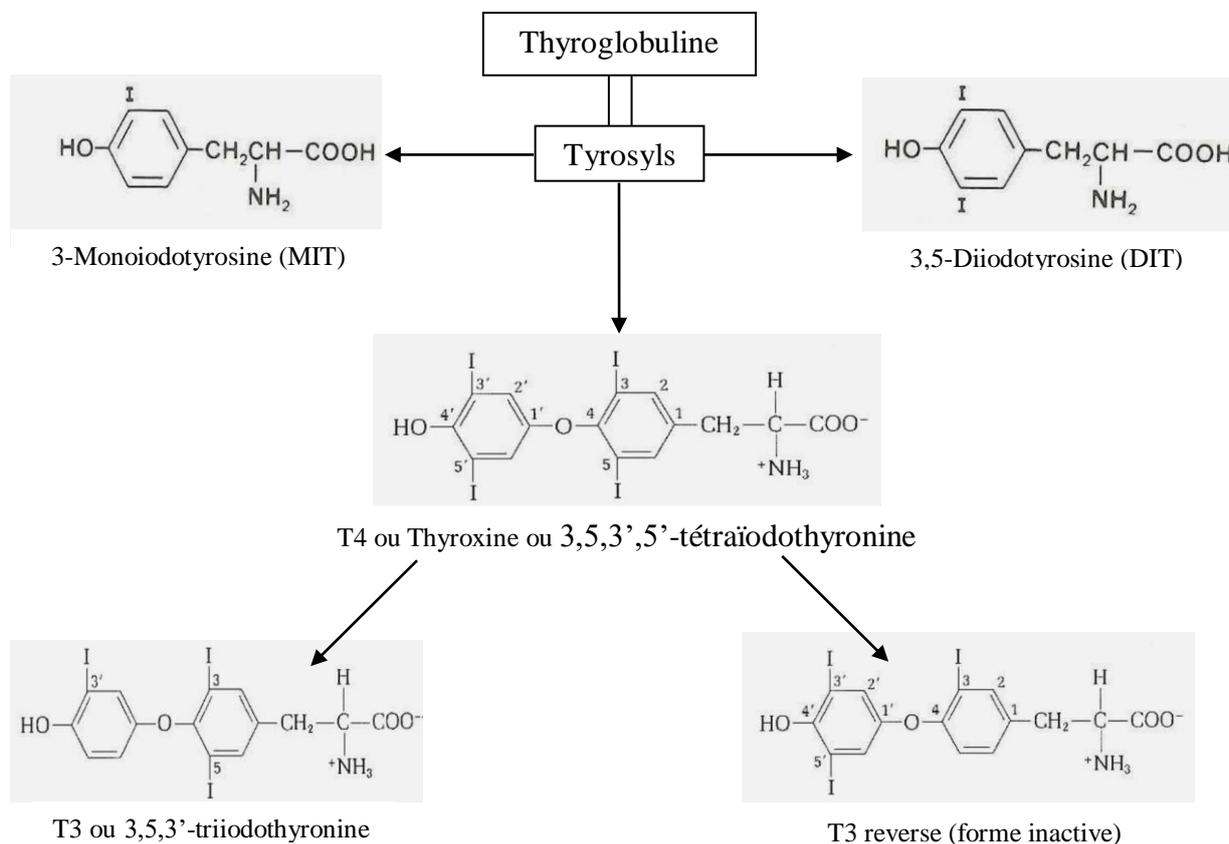


Figure 05 : Structure des hormones thyroïdiennes (164)

La captation des iodures par la thyrocyte s'effectue au pôle basal de la cellule grâce à une pompe à iodures, mécanisme membranaire de transport actif nécessitant de l'ATP ; c'est un symporteur Na^+/I^- avec échange de Na^+ . La thyroïde capte environ 100 μg d'iode par jour et contient environ 10 mg des 25 mg d'iode de l'organisme.

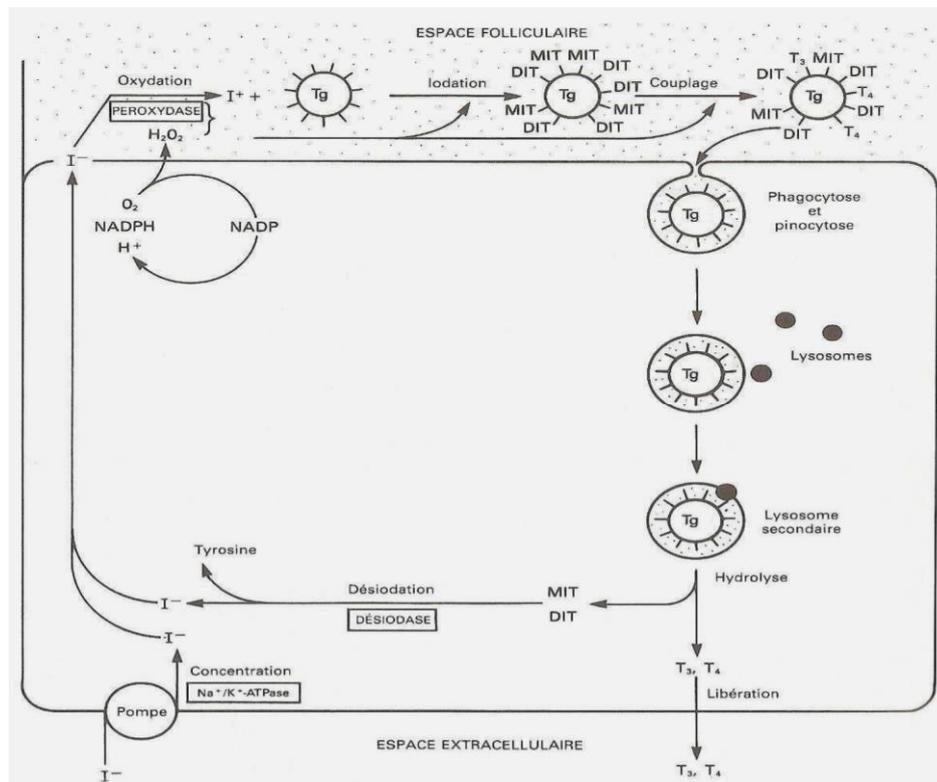
Cette pompe est inhibée directement par des ions de même signe : bromure, thiocyanates, perchlorates....et indirectement par l'ouabaine qui inhibe les ATPases membranaires.

L'iodation de cette molécule comporte plusieurs étapes, toutes sous dépendance d'une enzyme, la thyroperoxydase (TPO). Cette réaction se fait dans la lumière folliculaire au contact de la membrane apicale du thyrocyte.

Il y a tout d'abord oxydation des iodures avec formation de radicaux libres I^+ grâce à la TPO et en présence de H_2O_2 . Ensuite ces radicaux se fixent sur certains des résidus tyrosyl de la thyroglobuline : il se forme, selon un processus rapide, des moniodotyrosyl (MIT) et diiodotyrosyl (DIT) par iodation en 3 et/ou 5 des résidus tyrosyl grâce à la TPO, enzyme à deux sites actifs présente dans les microvillosités externes de la membrane apicale.

Le couplage de résidus MIT et DIT amène, au sein de la structure protéique, la thyroglobuline. Et selon un processus lent, la formation des hormones triiodothyronine (T3) par condensation de 1 MIT et 1 DIT ; et tétraïodothyronine ou thyroxine (T4) par condensation de 2

DIT. Lors de ces phénomènes de condensation, il y a la libération d'un résidu alanine*. Le stockage de la thyroglobuline iodée se fait dans la colloïde (Figure 06) (44).



Tg : Thyroglobuline ; MIT : monoiodotyrosine ; DIT : diiodotyrosine ; T₃ : Triiodothyronine ; T₄ : Tétraiodothyronine

L'iode, sous la forme d'iodure, entre dans la thyroïde de manière active par le biais d'une pompe à iodure puis diffuse passivement dans la colloïde. Il est oxydé par la thyroperoxydase, au niveau du pôle apical du thyrocyte, avant de se lier aux résidus tyrosyls de la thyroglobuline pour former des dérivés mono- et diiodés : MIT et DIT. Le couplage de deux résidus tyrosyls iodés MIT-DIT ou DIT-DIT aboutit à la synthèse de triiodothyronine (T₃) et tétraiodothyronine (T₄ ou thyroxine) respectivement qui sont toujours liés à la thyroglobuline. Cette dernière est alors endocytée afin de subir une hydrolyse enzymatique qui permet la libération de T₃ et T₄ (qui seront excrétées activement au niveau du pôle basal du thyrocyte) mais également de MIT et DIT qui subiront d'autres transformations intracellulaires permettant un recyclage de l'iode et de la tyrosine. De faibles quantités de MIT et DIT peuvent toutefois être libérées dans la circulation générale (164).

Figure 06 : Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (164)

2.1.2. Protéolyse de la thyroglobuline

La libération des différents produits hormonaux à partir de la thyroglobuline iodée se fait par des endo- et exo-peptidase dans la cellule folliculaire, après endocytose dans les lysosomes et formation de gouttelettes colloïdes.

Chaque molécule de thyroglobuline contient de nombreux résidus tyrosyl iodés : environ 40 sur les 120 potentiels. Cependant il ne se forme finalement que trois à quatre molécules d'hormones thyroïdiennes (soit environ 20% des produits iodés). Seules les hormones, T₄ essentiellement produites et T₃, passent dans le sang où elles sont fixées en quasi totalité par des protéines vectrices. Les autres produits iodés libérés, MIT et DIT, sont désiodés par une

iodotyrosine-déshalogénase microsomiale ; l'iode minéral est ainsi recyclé dans le follicule thyroïdien (44).

2.2. Régulation de la fonction thyroïdienne

Le principal niveau de régulation est l'axe hypothalamo-hypophysaire (Figure 07), la synthèse des hormones thyroïdiennes est sous le contrôle de la TSH (*Thyroïde Stimulating Hormone*), glycoprotéine antéhypophysaire de 28 KDa et constituée de deux sous-unités reliées par des liaisons non covalentes (44).

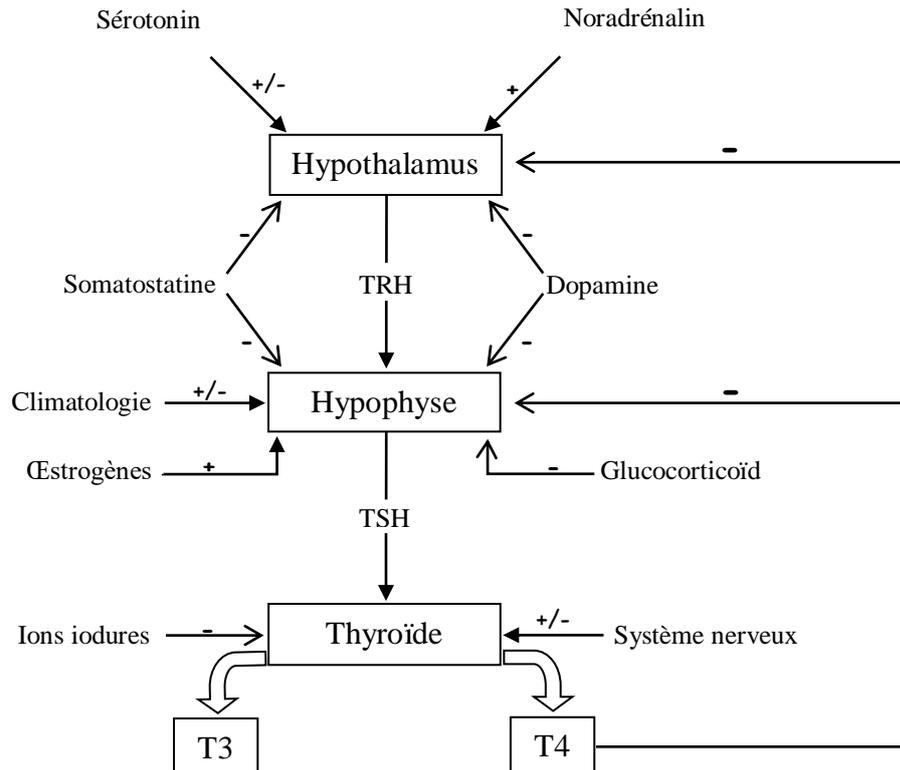


Figure 07 : Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes iodées (44)

La TSH active toutes les étapes de l'hormonogénèse thyroïdienne après fixation sur des récepteurs membranaires et par l'intermédiaire du système adénylcyclase (AMPC). Elle amène aussi une augmentation de la captation des iodures et de débit sanguin intrathyroïdien. A forte concentration, elle provoque une hyperplasie de la glande par multiplication des cellules folliculaires. Les quantités des iodures intrathyroïdiens et des hormones libérées par protéolyse régulent l'activité TSH-adénylcyclase.

La sécrétion de TSH est elle-même sous le contrôle d'un tripeptide, la TRH (*Thyreotropin Releasing Hormone ou thyrolibérine*), sécrétée par l'hypothalamus. Après fixation sur des récepteurs antéhypophysaires spécifiques, il y a l'activation de l'adénylcyclase et phosphorylation de protéines kinases amenant une augmentation de synthèse et de sécrétion de

TSH. La sécrétion de TRH est sous l'influence des hormones thyroïdiennes, mais aussi de facteurs tels le froid, le stress ou les hormones de types noradrénaline, dopamine, sérotonine... la TRH induit aussi la libération d'autres facteurs hypophysaires : prolactine, hormone de croissance.

Ce système de contrôle est à l'origine d'un test dynamique, la TRH est libérée sous forme de «pulses» et suivant un rythme circadien, à maximum nocturne et minimum en milieu de la journée. La TSH présente donc aussi un rythme nyctéméral, avec un maximum en première partie de nuit et un minimum à midi. Ce rythme n'est pas gênant pour son dosage, la variation étant de faible amplitude. Depuis l'apparition de tests performants, sensibles et spécifiques, et du fait de la sensibilité importante des cellules thyrotropes de l'antéhypophyse aux hormones thyroïdiennes, la TSH est devenue le premier test de dépistage à prescrire pour le bilan des dysthyroïdies.

Il faut mentionner que d'autres mécanismes de régulation hypophysaire ont été mis en évidence, notamment les agents adrénergiques* qui activent le système adénylcyclase. Cette activation est inhibée par les β -bloquants*. Les œstrogènes* ont une action stimulatrice sur l'hypophyse, alors que les androgènes* et les glucocorticoïdes* l'inhibent, enfin il existe un système intrathyroïdien autorégulateur, l'effet *Wolff-Chaikoff**.

Les fortes doses d'iodures ou d'iode inhibent l'iodation de la thyroglobuline donc évitent la formation excessive d'hormones thyroïdiennes. Cependant il existe un échappement à cet effet. Après 48h, la persistance d'une surcharge iodée n'entraîne plus cette inhibition de synthèse, mettant ainsi le sujet à l'abri d'une hypothyroïdie secondaire (44).

2.3. Transport des hormones thyroïdiennes iodées

Dans la circulation générale les hormones thyroïdiennes iodées se trouvent sous deux formes et la grande majorité (plus de 99%) est liée à des protéines plasmatiques. Ces protéines de transport peuvent être spécifiques des hormones thyroïdiennes comme la TBG (*Thyroxin Binding Globulin*) et la TBPA (*Thyroxin Binding PreAlbumine*), ou non spécifiques telles que l'albumine, toutes synthétisées par le foie. Ces trois protéines ne sont pas saturées physiologiquement par les hormones thyroïdiennes. TBPA et TBG sont en faible concentration mais fortement affines. L'albumine est peu affine. La TBG présente une affinité pour la T4 supérieure à celle pour la T3. Elle lie les trois quarts de la T4 et de la T3, et présente un site de liaison par molécule. Bien qu'en infime proportion, la forme libre des hormones thyroïdiennes est considérée comme la seule fraction physiologiquement active. Ainsi la T4 libre (T4L ou FT4) représente 0.03% de la T4 totale, elle a une demi-vie de six jours ; pour la T3 libre (T3L ou FT3), c'est 0.3% de la T3 totale avec une demi-vie d'un jour (19, 20).

L'augmentation de la concentration des protéines de transport entraîne une augmentation de concentration de T3 et T4 totales, sans modifier la concentration des hormones libres. C'est notamment le cas sous l'induction des œstrogènes (grossesse, contraception, traitement de la ménopause) ou des corticoïdes et dans les premières semaines de la vie. De plus certains médicaments peuvent perturber l'affinité de la TBG pour la T4 (24).

2.4. Rôles des hormones thyroïdiennes iodées

2.4.1. Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes iodées

Les hormones thyroïdiennes peuvent se lier à des sites de faible affinité dans le cytoplasme des cellules cibles ; il s'agit de protéines cytosoliques qui permettent le transport de T3 et T4 jusqu'à leur site d'action, le noyau, ou qui permettent de concentrer localement les hormones à proximité de leur site d'action. Une fois parvenues dans le noyau de la cellule cible, les hormones thyroïdiennes se lient à des récepteurs intranucléaires spécifiques (de la superfamille de récepteurs de type hormone stéroïde et/ou thyroïdienne) qui agissent sur les facteurs de transcription géniques. Quatre récepteurs ont été décrits : $\alpha 1$, $\beta 1$, $\beta 2$ et $\beta 3$ codés par les gènes $TR\alpha$ et $TR\beta$ respectivement. Chaque récepteur possède un site de fixation du ligand (hormone thyroïdienne) et un site de liaison avec l'acide désoxyribonucléique (ADN). L'affinité de ces récepteurs est environ 10 fois plus élevée pour T3 que pour T4, c'est pourquoi T3 a une activité biologique proportionnellement plus grande que la thyroxine (28).

L'action principale des T3 et T4 est d'augmenter la synthèse protéique générale et de produire un bilan azoté positif*. Les hormones thyroïdiennes induisent ou répriment la synthèse protéique en augmentant ou en diminuant la transcription des gènes. La fixation de la T3 sur son récepteur nucléaire modifie la structure tridimensionnelle de ce dernier qui va se lier à l'ADN à la hauteur des éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes (TRE). Les TRE sont localisés au voisinage du site d'initiation de la transcription du gène cible et l'occupation des récepteurs par la T3 suscite le recrutement de coactivateurs qui se lient, eux-aussi, au récepteur à hauteur d'une séquence spécifique de la région C-terminale. Parallèlement, une acétylation des histones entraîne un relâchement de la structure de la chromatine optimisant la transcription. Les gènes cibles sont ainsi dans un état réprimé en l'absence d'hormone thyroïdienne et s'expriment après fixation de l'hormone sur ses récepteurs nucléaires. L'activation des gènes cibles par la T3 (et/ou la T4) est à l'origine d'une production majorée d'acide ribonucléique messager (ARNm) transcrits qui, eux-mêmes, vont être traduits en protéines. L'effet nucléaire des hormones thyroïdiennes est observé après un délai nécessaire à la fixation de T3 (et/ou T4) sur son récepteur nucléaire et à l'initiation de la synthèse protéique ce délai peut varier de 30 minutes à quelques jours chez l'homme.

En plus des effets sur la synthèse protéique, les hormones thyroïdiennes possèdent une action extracellulaire en majorant la capture cellulaire de glucose et d'acide α -aminés et en influençant l'action de nombreux transporteurs ioniques (Na^+/K^+ ATPase, échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, canaux potassiques). Il existe aussi des récepteurs spécifiques des hormones thyroïdiennes au niveau de la membrane interne des mitochondries qui agissent sur le métabolisme oxydatif en stimulant diverses enzymes mitochondriales telles que la carnitine acylcarnitine translocase* et la cytochrome C oxydase* (132).

2.4.2. Effets biologiques des hormones thyroïdiennes iodées

Les hormones thyroïdiennes interviennent dans toutes les fonctions vitales de l'organisme en contrôlant la vitesse du métabolisme. Elles agissent sur le développement et la croissance de tous les tissus et particulièrement les os longs et le système nerveux central. Chez l'adulte, elles sont nécessaires au maintien de l'homéostasie métabolique (231).

2.4.2.1. Contrôle du développement

Les hormones thyroïdiennes interviennent dans la constitution du squelette de tous les vertébrés en permettant la maturation chondrocytaire* et en potentialisant les effets de l'hormone de croissance (GH, Growth Hormone). Après la naissance, elle agit sur la croissance des os longs en influençant le renouvellement osseux.

Les rôles neurotrophiques des hormones thyroïdiennes sur le développement, notamment cérébral, sont nombreux. Elles sont indispensables pour la myélinisation des oligodendrocytes*, la croissance axonale et dendritique et dans la différenciation neuronale. Une carence pendant le développement ou pendant la maturation de l'encéphale entraîne un crétinisme profond* (30).

2.4.2.2. Contrôle de la différenciation et de la multiplication cellulaire

Les hormones thyroïdiennes stimulent directement et indirectement l'action de l'érythropoïétine*; ainsi une anémie normocytaire normochrome* peut être observée chez les hypothyroïdiens. Elles possèdent également un effet sur le stade anagène (croissance) des follicules pileux et stimulent la sécrétion sébacée et la kératinisation cutanée. La fonction reproductrice est également influencée par T3 et T4, tant au niveau de la multiplication ou de la croissance des gamètes que de la gestation et de la néonatalogie (280).

2.4.2.3. Contrôle du métabolisme général et thermorégulation

Les hormones thyroïdiennes stimulent de nombreux processus métaboliques (sources d'énergie pour l'organisme) en influençant la concentration et le nombre d'enzymes, le métabolisme des substrats, vitamines, minéraux et la réponse des tissus cibles. Elles ont une action mitochondriale en augmentant la consommation d'oxygène dans tous les tissus à l'exception du cerveau adulte, des gonades, de l'utérus, des nœuds lymphatiques, de la rate et de

l'hypophyse antérieure. Cette action est thermogénique en cela qu'elle entraîne une production de chaleur.

Le métabolisme glucidique est stimulé : l'absorption intestinale du glucose est augmentée tout comme la néoglucogenèse* et la glycogénolyse* ; de plus les effets hyperglycémiantes des catécholamines* et du glucagon* sont potentialisés par les hormones thyroïdiennes. Elles ont également une action sur le métabolisme lipidique (augmentation de la lipolyse et diminution des réserves adipeuses) et protéique (augmentation de l'anabolisme et du catabolisme protéique avec un bilan azoté positif). De très fortes concentrations en hormones thyroïdiennes conduisent cependant à un bilan azoté négatif* en raison d'une augmentation nettement supérieure du catabolisme protéique par rapport à l'anabolisme (280).

2.4.2.4. Impact viscéral

Les hormones thyroïdiennes agissent sur les muscles squelettiques striés en influençant la contractibilité musculaire et le métabolisme de la créatine. Un défaut en hormones thyroïdiennes se traduit par une myopathie métabolique avec dégénérescence myofibrillaire et accumulation intracellulaire de glycogène et de lipides ; ceci est particulièrement visible au niveau de la fonction cardiaque car les cellules du myocarde sont des cellules squelettiques striées : les hormones thyroïdiennes majorent l'effet inotrope myocardique et le rythme cardiaque, inversement, on remarque une diminution de la contractibilité cardiaque par diminution de la sensibilité aux catécholamines lors d'hypothyroïdie . Les hormones thyroïdiennes ont également un rôle dans la fonction rénale puisqu'elles influencent le débit de filtration glomérulaire et la réabsorption des ions Na^+ et H^+ . De plus, elles agissent sur le système digestif en augmentant le péristaltisme intestinal* (280).

2.4.2.5. Effet permissif sur l'action des autres hormones et des neurotransmetteurs

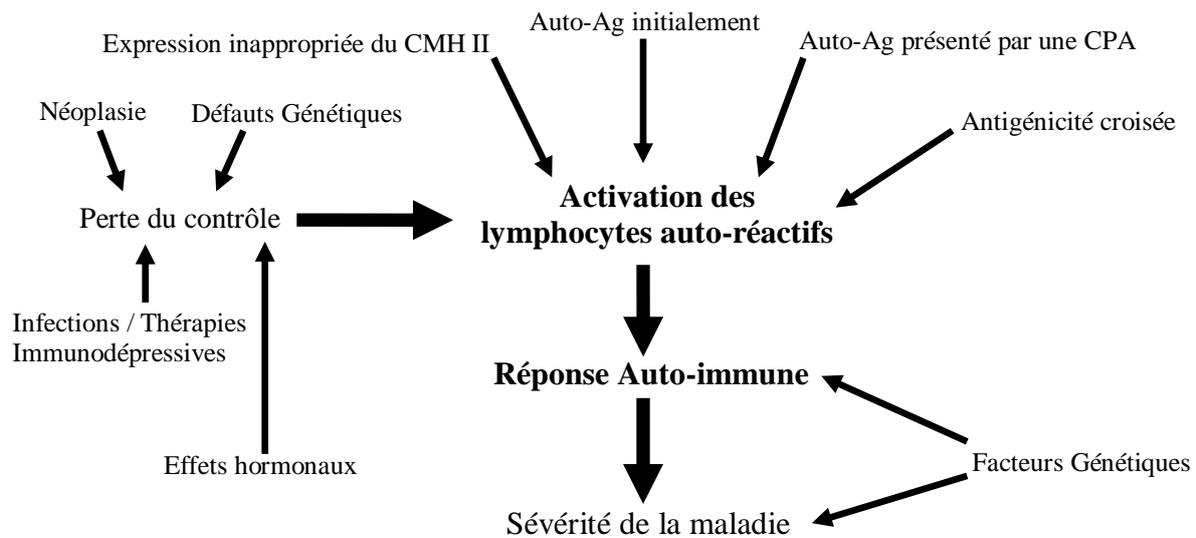
Les hormones thyroïdiennes interagissent avec de nombreux systèmes hormonaux et nerveux ; elles ont une action neurostimulante pouvant provoquer, à forte dose, de l'agitation et de l'irritabilité. Certains de leurs effets sur le système nerveux sont probablement dus à une sensibilité accrue aux catécholamines (280).

2.5. Catabolisme périphérique

Les hormones thyroïdiennes sont dégradées au niveau hépatique et rénal, même si une faible part ne subit aucune transformation. Les hormones sont conjuguées surtout à l'acide glucuronique, les dérivés conjugués étant éliminés par voie biliaire puis hydrolysés au niveau intestinal, avec réabsorption possible d'iodothyronine par cycle entérohépatique. La chaîne latérale de la structure des hormones peut aussi être désaminée puis décarboxylée (44).

1. L'auto-immunité générale

Le système immunitaire a comme principale fonction l'élimination des éventuels pathogènes: micro-organismes ou cellules altérées, tumorales ou sénescents, grâce à la reconnaissance différentielle des structures du « soi », préexistantes, et du « non-soi ». Lors des situations pathologiques d'auto-immunité, les auto-antigènes* sont identifiés comme étrangers ou échappent aux systèmes de régulation qui limitent l'ampleur des réactions immunitaires. Le fonctionnement du système immunitaire s'articule autour de trois principaux types cellulaires : la cellule présentatrice d'antigène (CPA), le lymphocyte et la cellule cible (Figure 8) (152).



CMH II : Complexe Majeur d'Histocompatibilité ; Auto-Ag : auto-antigène ; CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

Physiologiquement, il existe des lymphocytes auto-réactifs dans l'organisme qui, pour être activés, doivent rencontrer leurs auto-antigènes spécifiques (après remaniement et présentation par une CPA pour les LT). Cette rencontre peut se faire lorsqu'un antigène initialement séquestré (isolé du système immunitaire) est libéré dans la circulation générale : par exemple lors de lésions tissulaires. Certains antigènes microbiens peuvent induire des réactions croisées avec des épitopes* "cryptiques" (auto-antigènes présentés en concentration très faible par des CPA ou présentés par des CPA "non professionnelles" telles que les cellules β pancréatiques et les thyrocytes) par mimétisme moléculaire. L'antigénicité croisée* permet donc l'activation des lymphocytes auto-réactifs et la persistance de la réaction auto-immune après l'élimination de l'antigène microbien. Enfin, l'activation des lymphocytes auto-réactifs peut être facilitée par l'expression inappropriée de molécules du CMH II sur les cellules cibles notamment sous l'effet de l'interféron* gamma $IFN\gamma$.

Conjointement à l'activation des lymphocytes auto-réactifs, les mécanismes régulateurs, permettant la destruction de ces cellules auto-réactives avant que ne se développe la réponse auto-immune, doivent être perturbés pour que la maladie auto-immune n'apparaisse.

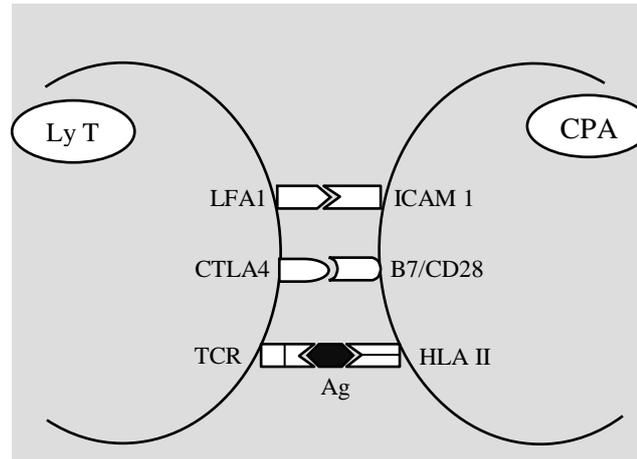
La sévérité de cette maladie dépend de plusieurs facteurs dont des facteurs génétiques (où un ensemble de gènes serait impliqué) et des facteurs hormonaux. En effet, certaines hormones, comme les œstrogènes, ont un effet immunosuppresseur notamment sur les cellules T immunorégulatrices. Les hormones thyroïdiennes, hypophysaires, surrénaliennes, pancréatiques, thymiques, ovariennes et testiculaires ont également une influence sur le système immunitaire (203).

Figure 08 : Mécanisme de la rupture de la tolérance périphérique (203)

Les CPA identifient, captent et dégradent des organismes ou des macromolécules exogènes en petits peptides d'une vingtaine d'acides aminés. Ces derniers sont présentés via les molécules HLA (*human leucocyte antigen*) de classe II aux cellules effectrices, les lymphocytes

T CD4⁺ par le biais d'un récepteur spécifique de reconnaissance de l'antigène : le *T-cell receptor* (TCR) pour les lymphocytes T ou le *B-cell receptor* (BCR) pour le lymphocyte B.

Cette interaction active ce dernier, se prolifère en cellule effectrice et à mémoire et sécrète des cytokines*. Un deuxième signal (costimulation) doit intervenir. Cette deuxième interaction CPA-lymphocyte T implique un système récepteur-ligand, par exemple CD40-CD40L, B7-CD28/CTLA4, LFA1-ICAM1 (Figure 09).



Ly : lymphocyte, HLA: human leukocyte antigen , TCR : T-cell receptor, CPA : cellule présentatrice d'antigène , CTLA4 : Cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen 4 , LFA : lymphocyt function-associated antigen , ICAM : integrin cellular

Figure 09 : Interaction CPA-lymphocyte T

En absence de ce deuxième signal, il y a une ignorance, anergie ou apoptose* de la cellule T. Il s'agit de l'un des mécanismes de régulation périphérique de la réponse immunitaire.

En pathologie auto-immune, les cibles sont les propres cellules de l'individu. L'initiation du processus auto-immun spécifique d'organe reste largement énigmatique. L'élimination des cellules cibles fait appel à différents mécanismes, humoraux ou cellulaires. Ces mécanismes impliquent les anticorps, comme dans la phagocytose, favorisée par des anticorps spécifiques de la cible dans l'opsonisation. Les immunoglobulines sont également capables de neutraliser l'activité des micro-organismes, d'activer le système du complément ou encore de recruter les lymphocytes *natural killer** (NK) dans le cadre de l'*Antibody Dependent Cell Cytotoxicity* (ADCC). Les mécanismes cellulaires peuvent être prédominants grâce, soit aux lymphocytes T cytotoxiques* (CTL : *cytotoxic T lymphocyte*) qui possèdent à leur surface la molécule CD8, ligand des molécules HLA de classe I, soit aux cellules NK. L'arrimage du CTL sur sa cible conduit à la sécrétion de perforine* par le CTL qui entraîne la formation de pores par lesquels peuvent pénétrer des granzymes* qui induisent la mort de la cible par apoptose. Au contraire, la cellule NK reconnaît de façon non spécifique sa cible par le biais d'une diminution d'expression des molécules HLA de classe I. Enfin, un troisième mécanisme d'apoptose implique le système Fas-Fas ligand (FasL). Le récepteur Fas est une protéine membranaire d'expression ubiquitaire, expression particulièrement marquée sur les lymphocytes matures activés, tandis que son ligand

(FasL) est situé sur les lymphocytes cytotoxiques. La rencontre des deux protagonistes entraîne une lyse de la cellule portante Fas. Le système Fas-FasL est donc impliqué dans l'élimination des virus ou des cellules tumorales mais aussi dans la régulation de la réponse immunitaire (152).

2. Affections thyroïdiennes auto-immunes

Les glandes endocrines semblent particulièrement exposées à une attaque auto-immune comme le démontre la fréquence des maladies auto-immunes endocrinologiques. Les mécanismes immunopathologiques font intervenir aussi bien l'immunité cellulaire que l'immunité humorale. Ils peuvent agir à différents niveaux du métabolisme hormonal. L'atteinte de la cellule productrice de l'hormone est la plus fréquente et se situe le plus souvent au niveau des enzymes responsables de la synthèse hormonale.

L'action d'anticorps sur les récepteurs hormonaux se traduit par une stimulation ou un blocage de la sécrétion hormonale. Plus rarement les auto-anticorps* neutralisent les hormones circulantes.

L'auto-immunité peut toucher une seule glande endocrine, mais il n'est pas rare qu'elle affecte plusieurs glandes chez un même malade réalisant un syndrome polyendocrinien.

Dans les contrées où la consommation d'iode est suffisante, les désordres auto-immuns représentent la cause essentielle des maladies thyroïdiennes. La pathologie thyroïdienne auto-immune comprend des phénomènes allant de l'hyperthyroïdie à l'hypothyroïdie, du goitre à l'atrophie du corps thyroïde. Ces manifestations sont sous la dépendance d'anticorps anti-thyroïde très variés qui peuvent être destructeurs, comme les anticorps antimicrosomes, ou au contraire, activateurs comme les anticorps anti-récepteurs de la TSH (*Thyroid-Stimulating Hormone*). L'hypothyroïdie entraînée par une réaction inflammatoire et destructive de la thyroïde est décrite par le médecin japonais Hakaru Hashimoto en 1912. Les premières constatations sur l'existence d'anticorps antithyroïdiens sont faites par le chercheur roumain Georges Marinesco en 1908. Des précipitines anti-thyroglobuline sont mises en évidence en 1925 par l'Anglais Robert Hektoen. Mais c'est incontestablement à Deborah Doniach et Yvan Roitt que revient le mérite d'avoir clairement identifié ces auto-anticorps: ceux qui se lient aux microsomes du cytoplasme de thyrocytes et ceux qui réagissent avec la thyroglobuline concentrée dans la colloïde. L'antigène microsomial est la thyroperoxidase, enzyme clé dans l'iodation de la thyroglobuline et des iodotyrosines.

Dans la maladie de Basedow, les anticorps antithyroïdiens sont dirigés contre les récepteurs de la TSH exposés à la surface des cellules thyroïdiennes. Les plus fréquents provoquent une stimulation de la glande thyroïde aboutissant à un goitre et une hyperthyroïdie (Tableau I) (203).

Tableau I : Syndromes auto-immuns touchant la thyroïde chez l'homme (203)

Syndromes thyroïdiens	Destruction Thyroïdiennes	Division cellulaire		Synthèse des hormones Thyroïdiennes	
		Stimulation	Inhibition	Stimulation	Inhibition
Thyroïdite d'Hashimoto	X	Forme goitreuse			X
Hashitoxicose	X			X	
Maladie de Basedow		X		X	

Le tableau I est un tableau clinique des thyroépathies auto-immunes peut être très variable, le diagnostic est aisé en présence de signes cliniques évocateurs comme la présence d'un goitre, ou d'une exophtalmie, ou des signes moins spécifiques, asthénie et fatigue, tachycardie, amaigrissement, tremblements, excitabilité neuropsychique, anxiété*. La recherche des anticorps antithyroïdiens est à la base du diagnostic des thyroépathies.

Les thyroïdites asymptomatiques sont très fréquentes, atteignant d'après certaines études 5 % de la population avec une prévalence de 15 % chez la femme de plus de 60 ans. Il est bien établi que les dysthyroïdies augmentent avec l'âge, mais elles se traduisent souvent de façon fruste et peu évocatrice dans le cadre de la pathologie habituelle du grand âge (200).

La découverte d'anticorps chez ces sujets à risque permet d'instaurer précocement un traitement substitutif qui évitera l'évolution vers une hypothyroïdie définitive.

Les thyroïdites silencieuses, encore appelées thyroïdites indolores, constituent une entité souvent méconnue, dont l'expression emprunte des signes aux thyroïdites subaiguës et aux thyroïdites chroniques. Les symptômes révélateurs sont discrets. Elles débutent par une brève phase d'hyperthyroïdie qui fait place en quelques semaines à une hypothyroïdie transitoire. Il existe un goitre, mais il est indolore. Les anticorps antithyroïdiens sont mis en évidence à des taux élevés dans le sang. Même si les classifications cliniques des diverses maladies auto-immunes thyroïdiennes humaines diffèreraient (Tableau II), 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 (82).

Tableau II : Classification clinique des maladies thyroïdiennes auto-immunes chez l'homme (82)

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 thyrostimuline ; T4 : Thyroxine ; R-TSH : récepteur de la TSH

• LES HYPOTHYROÏDIÉS

Dans ces affections, les taux d'hormones thyroïdiennes sont abaissés de façon variable, et la concentration sérique de la TSH est augmentée.

Les hypothyroïdies auto-immunes ont souvent un caractère familial. Plus souvent encore que la maladie de Graves-Basedow, elles peuvent faire partie de syndromes polyendocriniens auto-immuns où elles sont associées à des atteintes auto-immunes d'autres glandes endocrines : diabète de type I, vitiligo*, ménopause précoce, maladie d'Addison*... Mais elles peuvent également être associées à d'autres maladies auto-immunes : lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren*, hépatite chronique...

Elles réalisent deux tableaux principaux : la thyroïdite d'Hashimoto et le myxoedème primitif. La thyroïdite de Hashimoto touche la femme d'âge moyen (40-50 ans) et se caractérise par un goitre ligneux avec infiltration lymphoplasmocytaire. Le myxoedème primitif touche la femme plus âgée et se traduit par une atrophie de la glande 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 irradiation cervicale pour maladie de Hodgkin* ou cancer ORL.
- Après traitement par des cytokines (interférons, interleukine 2) (200).

• LES HYPERTHYROÏDIÉS

Les hyperthyroïdies se caractérisent par des taux élevés d'hormones thyroïdiennes associés à des titres effondrés de TSH (à l'exception des très rares adénomes hypophysaires sécrétant de la TSH).

La cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie est la maladie de Graves-Basedow. Sa prévalence dans la population 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. Elle est fréquemment associée à d'autres affections auto-immunes : maladie de Biermer*, diabète de type I, syndrome de Gougerot-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 myxoedème pré tibial (200).

2.1. Les auto-antigènes thyroïdiens

Les 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), (Tableau III) (209).

Tableau III: Les principaux auto-antigènes thyroïdiens (209)

Auto-antigène	Fonction	PM	Site	Fonction des auto-anticorps
Tg	Prohormone	600 kda	Pôle apical, pôle basal, colloïde, Sérum	Antihormones
TPO	Enzyme	100 kda	Pôle apical, cytoplasme	cytotoxicité par complément + ADCC
R-TSH	Récepteur	85 kda	Pôle basal	Stimul. ou inhib. synthèse t3 + t4 répllication cellulaire
NIS	Transporteur de l'iodure	69 kda	Pôle basal	Blocage transporteur

La thyroglobuline (Tg) : est une glycoprotéine iodée de 2748 acides aminés, elle est synthétisée dans les cellules folliculaires des vésicules colloïdes de la glande thyroïde et sécrétée par les cellules basales de ces vésicules. La Tg contient l'immense majorité de l'iode de la glande thyroïde (90 à 95%). La synthèse et la transformation de cette molécule en T 3 et T 4 est sous la dépendance de la thyrostimuline (TSH) (64).

La thyroperoxydase (TPO) : est une glycoprotéine transmembranaire de 933 acides α -aminés localisée essentiellement au pôle apical des thyrocytes (d'où son appellation d'antigène microsomal majeur). Cette enzyme clé de la synthèse des hormones thyroïdiennes joue un rôle essentiel dans l'iodation de la thyroglobuline. Elle possède 2 à 6 épitopes reconnus par les anticorps anti-TPO, la TPO et la Tg partagent des épitopes communs (199).

La TSH (*Thyroid-Stimulating Hormone*) : la **thyroestimuline**, ou **thyrotropine** est une glycoprotéine formée de deux sous-unités alpha de 96 acides aminés et d'une sous-unité beta de 110 acides aminés. La sous-unité alpha est non spécifique, tandis que la sous-unité beta est spécifique de la TSH. Cette dernière est une hormone qui est sécrétée par l'anté-hypophyse (le lobe antérieur de l'hypophyse). L'action principale de cette hormone se situe au niveau de la glande thyroïde où elle facilite toutes les étapes conduisant à la sécrétion des hormones thyroïdiennes ainsi que la croissance et le développement de la glande, il existe en outre des récepteurs à la TSH sur les fibroblastes de la peau, du cœur et des muscles oculaires (129).

Le récepteur de la TSH (R-TSH) : constitue l'un des principaux antigènes, avec la thyroglobuline et la thyroperoxydase, pour les cellules T auto-réactives et les auto-anticorps lors des maladies thyroïdiennes auto-immunes, le R-TSH est une glycoprotéine, appartenant à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G^{*}, située principalement sur la membrane basolatérale des thyrocytes et accessoirement sur la membrane des adipocytes, des lymphocytes, des fibroblastes et des cellules épithéliales du thymus (14, 139).

Le symport sodium/iodure (NIS : Na⁺/I⁻ Symporter) : est une protéine macromoléculaire membranaire de 643 acides α -aminés (69 KDa) exprimée au pôle basal des thyrocytes mais aussi dans d'autres tissus (glandes mammaires, salivaires, lacrymales, muqueuse gastrique, pancréas et thymus). Il assure la capture de l'iode et son transport jusqu'au pôle apical où il est incorporé dans la thyroglobuline par la thyroperoxydase. Son expression par les thyrocytes est augmentée lors de maladie de Basedow en relation avec l'augmentation des besoins iodés des thyrocytes (150).

2.2. Les auto-anticorps anti-thyroïdiens

Plusieurs auto-anticorps “anti-thyroïdiens” ont été identifiés lors de thyroïdite auto-immune (Tableaux IV); il est néanmoins peu probable qu’ils jouent un rôle pathogénique majeur puisqu’ils sont également présents, pour certains d’entre-eux, chez les sujets sains (203).

Tableau IV: Prévalences des différents auto-anticorps “anti-thyroïdiens” chez les individus souffrants de thyroïdites auto-immunes (2)

Auto-anticorps	Thyroïdite de Hashimoto	Maladie de Basedow
Ac anti-Tg	90%	30%
Ac anti-TPO	90%	86%
Ac anti-R-TSH	10%	90-100%
Ac anti-NIS	0-24%	22%
Ac anti-mégaline	50%	
Ac anti-T3 et anti-T4	14-35%	

Ces différents auto-anticorps ont des modes d’actions variés et peuvent agir à différents niveaux du métabolisme hormonal. 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

Lors de thyroïdites auto-immunes, il à été observé une action pathogène directe des auto-anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH ainsi qu’une lyse cellulaire par le biais des cellules immunitaires (203).

2.2.1. Anticorps anti-thyroglobuline (Ac anti-Tg)

L’immunoréactivité (ou immunogénicité*) de la thyroglobuline est conditionnée par sa glycosylation et son degré d’iodation ; elle présente une grande diversité antigénique puisqu’une quarantaine d’épitopes ont pu être identifiés chez l’homme (34).

Les anticorps anti-Thyroglobuline (Ac anti-Tg) sont habituellement des immunoglobulines G souvent de classe 1 et plus rarement des IgM ou des IgA. Il existe de nombreuses techniques de dosage de ces anticorps qui reposent soit sur un principe de type compétition soit sur un principe de type immunométrique avec formation de complexes immuns. Dans le premier cas, la technique de radio-immunoassai (RIA) : les anticorps réactifs fixés sur une phase solide entrent en compétition avec les auto-anticorps sériques circulants vis-à-vis de l’antigène marqué à l’iode 125; la radioactivité mesurée est inversement proportionnelle à la concentration des auto-anticorps sériques. Dans le deuxième cas, la technique d’ELISA

(*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) : un complexe immun se forme entre un réactif 1 composé de l'antigène thyroïdien fixé à une phase solide et les auto-anticorps circulants 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 X porteuse aussi du signal. Le signal peut être radioactif, enzymatique ou luminescent. Cette dernière méthode étant la plus sensible et la plus couramment utilisée (261).

Ces anticorps anti-Tg ne fixent pas le complément et n'ont pas d'effet cytotoxique ; ils peuvent former avec la thyroglobuline des complexes immuns *in situ* ou circulants, mais leur rôle pathogène n'est toujours pas clairement établi (247). En effet, même s'ils sont présents chez 90% des sujets atteints de thyroïdite d'Hashimoto et chez 30% des basedowiens, ils sont également détectés chez environ 10% des sujets sains, plus souvent chez la femme que chez l'homme (2, 215, 247).

La prévalence des auto-anticorps anti-thyroglobuline augmente avec l'âge et ils ne sont pas associés à l'apparition d'une hypothyroïdie clinique. Presque tous les patients ($\approx 99\%$) possédant des anticorps anti-thyroglobuline ont également des anticorps anti-thyroperoxydase, la réciproque n'étant pas vraie puisqu'environ 35% seulement des patients séropositifs pour les anticorps anti-thyroperoxydase le sont également pour les anticorps anti-thyroglobuline (2).

2.2.2. Anticorps anti-thyroperoxydase (Ac anti-TPO)

Il existe aussi de nombreuses méthodes de dosage de ces anticorps comme c'est le cas pour les anticorps anti-Tg. Elles reposent sur les mêmes principes de dosage, la technique de Radio-Immunoassai (RIA), la technique d'ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*), l'immunofluorescence indirecte (IFI) : s'appuie sur un anticorps secondaire marqué par un fluorochrome pour révéler la fixation de l'anticorps primaire spécifique de l'antigène (177).

Les anticorps anti-thyroperoxydase sont présents chez 90% des patients atteints de thyroïdite d'Hashimoto et pourraient jouer un rôle dans la physiopathologie de la thyroïdite puisque leur présence est corrélée à la survenue d'une hypothyroïdie (199). Ainsi, les anticorps anti-TPO, qui sont majoritairement des immunoglobulines G (IgG1 et IgG3), peuvent inhiber l'activité de l'enzyme ou entraîner la lyse des thyrocytes, soit par activation du complément, soit par un mécanisme de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) (118).

La cytotoxicité directe de ces auto-anticorps reste cependant controversée. En effet, les anticorps maternels anti-TPO, qui passent la barrière placentaire, ne sont pas pathogènes pour le fœtus (54). De plus, ces auto-anticorps sont aussi présents chez 86% des sujets atteints de maladie de Basedow et chez environ 11% des sujets sains (7). La prévalence des anticorps anti-TPO est plus élevée chez les femmes et augmente avec l'âge. Cependant ces derniers présents chez les individus "sains" n'ont pas d'action inhibitrice sur la thyroperoxydase et ne sont

d'ailleurs pas capables de bloquer l'action inhibitrice des anticorps anti-TPO des patients souffrant d'affections thyroïdiennes auto-immunes. Il semblerait donc que les épitopes reconnus par les anticorps anti-TPO provenant d'individus "sains" ne soient pas les mêmes que ceux reconnus par les Ac anti-TPO de patients (118).

2.2.3. Anticorps anti-récepteur de la TSH (Ac anti-R-TSH)

Ils constituent une véritable famille dont la caractéristique majeure est une capacité à influencer la fonction thyroïdienne soit en stimulant le récepteur de la TSH, soit en empêchant son activation par la TSH endogène ; et cela en fonction, probablement, du site de liaison de l'auto-anticorps (14, 139). De plus, cet effet sur la fonction thyroïdienne est possible malgré des concentrations sériques en anticorps anti-récepteur de la TSH (Ac anti-R-TSH) qui sont faibles (9). Contrairement aux autres anticorps "anti-thyroïdiens", les anticorps anti-R-TSH ne sont pas détectables par méthode immunologique directe, mais indirectement par leurs actions biologiques. Deux sortes de méthodes sont utilisées : les premières évaluent la liaison des anticorps à la surface des cellules (compétition avec la liaison de la TSH à son récepteur) alors que les secondes évaluent les effets biologiques cellulaires induits par cette liaison (production d'AMPc «Adénosine Monophosphate cyclique» par le tissu thyroïdien, augmentation de la synthèse d'ADN). Des anticorps anti-R-TSH, ayant un effet bloquant, sont détectés chez 10% et 11% des patients atteints respectivement de maladie de Hashimoto et de maladie de Basedow. En revanche, plus de 90% des patients basedowiens possèdent des anticorps anti-R-TSH stimulants les thyrocytes, aussi appelés TSI (*Thyroid Stimulating Immunoglobulins*) (54).

• Inhibition de l'action thyrostimulante de la TSH

Dans les thyroïdites chroniques auto-immunes, deux types d'anticorps bloquants ont été identifiés:

- Les TBII (*Thyroid Binding Inhibitory Immunoglobulins*) inhibent la liaison de la TSH à son récepteur, et donc la synthèse hormonale, par voie de conséquence. Ils sont responsables d'une hypothyroïdie. Ces anticorps sont également impliqués dans certains cas d'hypothyroïdie néonatale transitoire, au cours desquels la thyroïde fœtale est bloquée par des anticorps maternels transmis au fœtus par voie transplacentaire.
- Les TGI-block (*Thyroid Growth Immunoglobulin block*) bloquent l'effet goitrogène de la TSH et donc la croissance cellulaire thyroïdienne ce qui conduit à une atrophie thyroïdienne. Ces anticorps ont été détectés dans certaines formes atrophiques de thyroïdite de Hashimoto et pourraient être responsables d'un certain nombre de cas d'agénésie* thyroïdienne fœtale par transmission transplacentaire (177).

Ces anticorps bloquants, au sens large, reconnaissent plutôt des épitopes proches de l'extrémité C-terminale du récepteur TSH (4). Il semblerait que les résidus aminés 357 à 372 constituent un épitope immunodominant et un site de liaison pour les anticorps bloquants (46).

• Stimulation anormale des thyrocytes par des facteurs circulants

Des anticorps TGI (Thyroid Growth-stimulating Immunoglobulins) ont été décelés dans des cas de thyroïdite d'Hashimoto avec goitre mais aussi chez des patients atteints de maladie de Basedow, de goitre nodulaire toxique* et même, quoique à un titre moindre, chez des sujets porteurs de goitre simple apparemment non immunogénique (177). L'antigène correspondant aux TGI n'est pas connu : il pourrait s'agir du récepteur de la TSH mais aussi de récepteurs des facteurs de croissance puisqu'ils stimulent la croissance folliculaire sans toutefois influencer la sécrétion hormonale (90). Le rôle pathogénique de ces auto-anticorps est encore inconnu ; en effet, il n'y a pas de corrélation entre la fonction thyroïdienne et l'activité de ces TGI *in vitro* (177).

Des travaux initiaux, entrepris en 1956, avaient mis en évidence chez les patients basedowiens un facteur circulant responsable d'une stimulation de l'activité thyroïdienne, initialement dénommé LATS (*Long Acting Thyroid Stimulator*) (1). En 1964, la démonstration de sa nature immunoglobulinique (IgG1) a confirmé l'appartenance auto-immunitaire de la maladie de Basedow mais a également fourni le premier exemple d'anticorps à effet stimulant de type hormonal (123). L'antigène a secondairement été identifié comme le récepteur de la TSH. La présence de TSI chez la plupart des basedowiens (plus de 90%) est évidemment un argument en faveur du rôle de ces anticorps dans la pathogénie de l'hyperthyroïdie ; mais la meilleure preuve que les TSI peuvent entraîner une hyperthyroïdie clinique est apportée par la description d'hyperthyroïdies néonatales transitoires résultant du passage transplacentaire de ces auto-anticorps maternels (81).

Les TSI (Thyroid Stimulating Immunoglobulins), par liaison aux récepteurs de la TSH, influencent de nombreux aspects du métabolisme des cellules thyroïdiennes d'une façon similaire à la TSH (219). Outre la sécrétion des hormones thyroïdiennes (T3 et T4) et des iodures par la glande, les TSI augmentent la capture d'iode par la thyroïde. De même, l'oxydation du glucose et sa capture, la synthèse protéique et la synthèse d'ARN sont également augmentées. Des observations par microscopie électronique ont montré que les TSI avaient des effets morphologiques similaires à ceux de la TSH; seule la chronologie des effets demeure différente: plus tardive et prolongée pour les TSI que pour la TSH. Il n'existe cependant pas de parallélisme entre la concentration de TSI et les hormonémies* thyroïdiennes, l'intensité clinique de la maladie et le volume du goitre. Ceci pourrait, en partie, s'expliquer par la présence conjointe d'anticorps anti-R-TSH stimulants et bloquants chez les patients basedowiens. Ce manque de corrélation entre la fonction thyroïdienne et les concentrations en anticorps anti-R-TSH pourrait être également dû à l'inactivation/désensibilisation du R-TSH et au rétrocontrôle négatif induit par ces auto-anticorps (192).

La majorité des épitopes reconnus par les TSI sont localisés au niveau de la région N-terminale du domaine extracellulaire du récepteur de la TSH, entre les acides aminés 25 et 165 (ceux reconnus par les anticorps bloquants étant en région C-terminale) (226).

• Anticorps anti-R-TSH et complications basedowiennes

L'intensité des complications basedowiennes est étroitement corrélée aux titres d'anticorps anti-R-TSH. En effet, les patients possédant les titres les plus élevés en anticorps anti-R-TSH souffrent des formes les plus sévères de maladie de Basedow avec une ophtalmopathie marquée et un myxoœdème prétilial. En effet, le récepteur de la TSH est exprimé principalement par les thyrocytes mais accessoirement par les pré-adipocytes d'une sous-population de fibroblastes orbitaires et les fibroblastes lorsque ceux-ci se trouvent dans un environnement cytokinique particulier (interleukines* IL-1 β , IL-6). La surexpression des R-TSH par ces cellules non thyroïdiennes peut favoriser l'infiltration locale par des cellules T auto-réactives et donc l'accumulation de glycosaminoglycanes*. Désormais, les auto-anticorps anti-R-TSH apparaissent comme ayant un rôle dans l'ophtalmopathie basedowienne en maintenant l'infiltrat de lymphocytes T (9).

Il a été observé une hyperplasie du thymus chez les patients basedowiens non traités qui régressait significativement après la mise en place d'un traitement par des anti-thyroïdiens de synthèse et cela parallèlement à la diminution des titres en anticorps anti-R-TSH (163).

Les techniques immuno-histochimiques utilisant des anticorps monoclonaux murins anti-R-TSH humain ont permis d'établir l'existence physiologique de récepteurs de la TSH sur les cellules thymiques qui sont identiques à ceux présents sur les thyrocytes. Partant de ce constat, l'hyperplasie thymique recensée chez les patients basedowiens pourrait résulter d'une stimulation des récepteurs de la TSH par les auto-anticorps anti-R-TSH (261).

2.2.4. Anticorps anti-symport sodium/iodure (Ac anti-NIS)

Les anticorps anti-NIS ont été détectés chez 22% des basedowiens et chez 0 à 24% des patients ayant une thyroïdite d'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 (150).

2.2.5. Anticorps anti-mégaline

La mégaline, lipoprotéine exprimée au pôle apical des thyrocytes, est un récepteur de haute affinité pour la thyroglobuline (Tg). Même si, des anticorps anti-mégaline ont récemment été identifiés chez près de 50% des patients souffrant d'une thyroïdite auto-immune, leur rôle dans la pathogénie de la maladie reste encore à établir (54).

2.2.6. Anticorps anti-hormones thyroïdiennes (anti-T4 et anti-T3)

Les anticorps dirigés contre T4 et T3 sont présents chez 14 à 35% des patients ayant une thyroïdite auto-immune (7, 54). Ils sont généralement détectés chez les malades porteurs d'anticorps anti-Tg à titre très élevé. En effet, les hormones thyroïdiennes sont des haptènes* ne possédant pas un poids moléculaire suffisant pour déclencher la production d'auto-anticorps, la thyroglobuline, circulante ou libérée lors de la destruction du thyrocyte par le système immunitaire, servirait de "molécule présentatrice d'antigène" auprès des lymphocytes auto-réactifs. Il existe cependant des cas où seuls les Ac anti-HT sont détectés (et non les Ac anti-Tg) ce qui suggère que la thyroglobuline n'est pas la seule protéine immunogène à l'origine de la production d'anticorps anti-hormones thyroïdiennes. Ces auto-anticorps interfèrent avec les dosages par méthode immunologique (ELISA, RIA) de la T3 et de la T4 totales mais ne semblent pas avoir de réel rôle physiopathologique (72, 112).

2.2.7. Autres auto-anticorps mis en évidence

De nombreux auto-anticorps, autres que ceux déjà cités, sont détectés lors de thyroïdite auto-immune. Certains d'entre-eux semblent intéressants dans la compréhension de la pathophysiologie des maladies thyroïdiennes auto-immunes. Par exemple, la présence d'auto-anticorps anti-p53 (p53 = gène suppresseur de tumeur) lors de thyroïdites auto-immunes suggère qu'elles sont associées à une augmentation des dommages génétiques et de l'apoptose cellulaire (66). De plus, la forte prévalence d'anticorps anti-nucléaires, d'anticorps anti-muscles striés et d'anticorps anti-tissus conjonctifs dans la maladie de Basedow peut être indicateur de désordres au niveau des muscles striés, des tissus conjonctifs et de la thyroïde (113).

3. Maladies thyroïdiennes auto-immunes : description et physiopathologie

Il n'existe aucune classification officielle et consensuelle des maladies thyroïdiennes auto-immunes (MTAI). Le tableau V regroupe de façon logique les différentes manifestations des MTAI (178).

Tableau V : Spectre des maladies thyroïdiennes auto-immunes (178)

MTAI spontanées
Thyroïdites lymphocytaires spontanées <ul style="list-style-type: none"> • Chroniques : <ul style="list-style-type: none"> - Maladie d'Hashimoto - Thyroïdite lymphocytaire des adolescents - Thyroïdite atrophique primaire (myxoedème primitif) • Biphases : <ul style="list-style-type: none"> - Thyroïdite silencieuse - Thyroïdite du post-partum • Infracliniques <ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Basedow - Formes cliniques mixtes
Thyroïdites iatrogènes
<ul style="list-style-type: none"> - Iode - Lithium - Cytokines et immunomodulateurs - Irradiation thyroïdienne - Allogreffes médullaires
Situations physiopathologiques particulières
<ul style="list-style-type: none"> - Grossesse et dysthyroïdies fœtonéonatales - Polyendocrinopathies auto-immunes - Anomalies chromosomiques - Déficits immunitaires et immunosuppression - Cancers

3.1. Thyroïdites lymphocytaires spontanées

3.1.1. Chroniques

Les thyroïdites lymphocytaires chroniques sont les MTAI les plus fréquentes. Sous leurs diverses formes, elles touchent 0,5 à 4 % de la population générale. Elles sont quatre à cinq fois plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes, avec une prévalence de 10 à 15 % dans la population générale féminine contre 3 à 5% chez les hommes. Leur fréquence augmente aussi avec l'âge, pour atteindre 33 % chez les femmes âgées de plus de 70 ans. Elles correspondent à plusieurs types de manifestations cliniques classées selon la présence ou non d'un goitre (41).

- Maladie d'Hashimoto

La thyroïdite d'Hashimoto (ou maladie d'Hashimoto) est une thyroïdite chronique auto-immune spécifique d'organe. C'est la plus fréquente des thyroïdites lymphocytaires chroniques. La première description de cette maladie est classiquement attribuée à Hashimoto en 1912 qui en a fait une caractérisation anatomopathologie précise. Cependant, il semblerait que la première description soit en fait rapportée par Ord en 1877 qui a décrit le "myxoedème" comme étant "dépendant d'une affection destructive de la thyroïde".

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). La définition clinique classique de la maladie de Hashimoto correspond à l'existence d'un goitre associée à une hypothyroïdie.

La glande est infiltrée de lymphocytes en « nappes » ou organisés en véritables follicules à centre clair, similaires aux follicules des ganglions lymphatiques. L'intensité de la fibrose est variable, conditionnant l'aspect palpatoire, typique, de consistance ferme ; elle peut devenir prédominante (formes fibreuses). La fonction thyroïdienne est longtemps normale avant d'évoluer vers l'insuffisance. Le goitre évolue habituellement vers l'atrophie, souvent plusieurs années après l'apparition de l'hypothyroïdie. De rares cas de lymphome de type MALT (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*) associés à une thyroïdite de Hashimoto sont décrits. Ils se distinguent par une rapide augmentation de volume du goitre, très ferme, souvent chez une femme âgée, et responsable de signes compressifs (279).

Les anticorps antithyroperoxydases (anti-TPO) sont présents à titre élevé dans 90 % des cas, tandis que les anticorps antithyroglobuline (anti-Tg) se font rares, les anticorps antirécepteurs de la TSH sont présents dans moins de 10 % des cas. L'échographie* thyroïdienne non nécessaire au diagnostic montre habituellement une hypoéchogénicité. La scintigraphie* non nécessaire également peut être normale ou de fixation diminuée et hétérogène (152).

Physiopathologiquement la thyroïdite d'Hashimoto est la conséquence d'une rupture de la tolérance centrale et périphérique du fait de facteurs génétiques et environnementaux. Les mécanismes immunopathologiques font intervenir aussi bien l'immunité cellulaire que l'immunité humorale.

Les thyrocytes expriment de nombreux antigènes. Les principaux sont les R-TSH, l'antigène majeur des microsomes thyroïdiens ou TPO, la Tg et plus récemment, le symporteur de l'iodure ou symporteur Na^+/I^- (NIS) et la mégaline (53).

- **Immunité humorale**

L'activation des cellules B provenant de thyroïde de patients atteints de thyroïdite d'Hashimoto est montrée par leur capacité à sécréter spontanément *in vitro* des anticorps antithyroïde.

Ces auto-anticorps ont des modes d'action variés et peuvent agir à différents niveaux du métabolisme hormonal. Les anticorps anti-TPO, qui sont majoritairement des immunoglobulines de type IgG1 et IgG3, peuvent inhiber l'activité de l'enzyme ou entraîner la lyse des thyrocytes, soit par activation du complément, soit par un mécanisme de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps (ADCC) (36). La toxicité directe de ces anticorps est cependant controversée. En effet, les anticorps maternels anti-TPO qui passent la barrière placentaire, ne sont pas pathogènes pour le fœtus. Les anticorps anti-Tg n'ont pas d'effet cytotoxique. Ils peuvent former avec la Tg des complexes immuns fixés *in situ* ou circulants, mais leur rôle pathogène n'est pas clairement établi (247). Les anticorps anti-R-TSH peuvent stimuler ou bloquer ces récepteurs. Dans les thyroïdites auto-immunes, deux types d'anticorps bloquants ont été individualisés, inhibant la synthèse hormonale et ils sont responsables d'une hypothyroïdie, ou inhibant la croissance cellulaire conduisant à une atrophie thyroïdienne. Ces anticorps bloquants reconnaissent plutôt des épitopes proches de l'extrémité C-terminale. Enfin, les anticorps anti-NIS peuvent inhiber le captage de l'iode (165).

- **Immunité cellulaire**

Comme dans la majorité des maladies auto-immunes, il est probable que les auto-anticorps n'aient pas un rôle pathogénique majeur dans la thyroïdite d'Hashimoto. À l'inverse, les cellules T jouent un rôle important dans la destruction des cellules épithéliales thyroïdiennes. Les lymphocytes T sont vraisemblablement au premier plan des mécanismes d'activation des cellules B et T autoréactives effectrices, avec la mise en évidence de plusieurs types de clones T CD4^+ spécifiques pour certains antigènes tels que la Tg et plus récemment la TPO. Les cellules Th1 prédominantes et les 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+ circulants. Une diminution des fonctions lymphocytaires suppressives est observée *in vitro* (68).

- **Mécanismes pathogéniques**

Plusieurs mécanismes pathogéniques ont été proposés dans la thyroïdite d'Hashimoto. Ces mécanismes sont communs à de nombreuses maladies auto-immunes.

Mimétisme moléculaire : des anticorps ou des cellules T, produits en réponse à un agent infectieux, réagiraient par une réaction croisée avec des antigènes du soi exprimés sur les thyrocytes.

Expression des molécules HLA classe II et induction d'une activité de costimulation : l'inflammation locale en réponse à un agent infectieux pourrait induire l'expression de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et de molécules de costimulation. En effet, il existe une expression massive d'antigènes de classe II du CMH sur les thyrocytes de patients atteints de thyroïdite de Hashimoto alors que ces molécules du CMH ne sont pas exprimées sur les thyrocytes normaux. Il a été montré que cette expression pouvait être induite par l'INF- γ et que les cellules thyroïdiennes étaient capables de présenter l'antigène à des clones de lymphocytes T spécifiques. Certains virus à tropisme sélectif pour les thyrocytes peuvent induire directement l'expression de molécules de classe II par ces cellules (53). Les thyrocytes expriment également fortement les molécules de costimulation B7.1 (CD80). L'interaction CD80/CD28 représente un puissant signal nécessaire à l'activation des lymphocytes infiltratifs qui se différencient en Th1 sécréteurs de cytokines permettant le maintien du processus auto-immun (12, 217). L'IL1 β , cytokine produite par les cellules présentatrices d'antigènes, jouerait un rôle important dans la destruction des thyrocytes en induisant l'expression de ces molécules de costimulation B7.1. Les thyrocytes eux-mêmes pourraient produire l'IL1 β après action de l'INF- γ et des cytokines produites par les cellules Th1 (182).

Anomalies de l'apoptose : l'activation de la voie apoptotique Fas (CD95)/Fas Ligand (CD95L) est un mécanisme habituel des processus pathologiques auto-immuns. 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. 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, 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 (76, 263). L'expression aberrante de 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'IL1 β qui induit l'expression de Fas sur les thyrocytes participe aussi à l'activation de cette voie apoptotique (182). 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 antiapoptotique Bcl2 et peuvent, accroître indirectement l'apoptose des thyrocytes par la production de cytokines proapoptotiques (INF- γ , TNF* α « *Tumor Necrosis Factor* », IL2 et IL8). D'autres voies apoptotiques sont probablement impliquées, cependant cette voie Fas/FasL semble particulièrement importante dans le mécanisme physiopathologique à l'origine de la destruction des thyrocytes dans la thyroïdite de Hashimoto (53).

- Thyroïdite lymphocytaire des adolescents

La thyroïdite de Hashimoto constitue, à cet âge, la cause la plus commune de goitre en dehors des zones de carence iodée. Le goitre est sans particularité, souvent un peu ferme, hypoéchogène* en échographie. L'évolution est variable : des régressions sont possibles dans un quart des cas et un tiers des patients développeront une hypothyroïdie définitive. Il existe souvent un contexte familial de MTAI. La fonction thyroïdienne est normale ou montrant une hypothyroïdie infraclinique, les anti-TPO sont présents à titre élevé (201).

- Thyroïdite atrophique primaire (myxœdème primitif)

Le myxœdème primitif correspond à des formes destructrices ou atrophantes d'emblée. Notablement moins fréquent que la maladie de Hashimoto, il peut survenir à tout âge. La maladie est alors découverte devant une insuffisance thyroïdienne, souvent intense, que sa lenteur d'évolution a fait longtemps méconnaître. Histologiquement, le tissu thyroïdien résiduel comporte également un infiltrat lymphocytaire associé à une fibrose. L'atrophie thyroïdienne est probablement liée à la destruction des thyrocytes par le processus auto-immun (152).

3.1.2. Biphasiques

- Thyroïdite silencieuse

La thyroïdite silencieuse ou thyroïdite indolore (*painless thyroiditis*) ressemble à la thyroïdite subaiguë virale par son début rapide ; elle se distingue par l'absence habituelle de toute douleur locorégionale, et une consistance moins dure à la palpation. Il existe un petit goitre ferme, non douloureux. L'histologie montrerait une infiltration lymphocytaire que peut confirmer la cytoponction. L'évolution de la thyroïdite silencieuse est typiquement biphasique. Elle débute par une phase d'hyperthyroïdie, liée à une cytolyse, avec absence de captage thyroïdien de l'iode ou du technétium radioactif. Cette phase d'hyperthyroïdie est spontanément résolutive en quelques semaines. Elle est habituellement suivie par une phase d'hypothyroïdie, transitoire dans 75 % des cas. Les anti-TPO sont présents et les anti-R-TSH sont absents (229).

- Thyroïdite du post-partum

Le déroulement classique des thyroïdites du post-partum est le suivant : apparition d'une phase d'hyperthyroïdie au 2^{ème}-3^{ème} mois du post-partum, suivie d'une phase d'hypothyroïdie au 6^{ème}-8^{ème} mois, habituellement résolutive. Mais différents schémas évolutifs peuvent s'observer. Souvent méconnues car infracliniques, elles paraissent compliquer 4 à 8% des grossesses selon les séries. Ces thyroïdites pourraient contribuer à expliquer certains troubles psychiques du post-partum, notamment des syndromes dépressifs (*baby blues**). Leur caractère récidivant à chaque grossesse est classique. Elles sont souvent prévisibles grâce à la détection d'anti-TPO circulants avant le début ou durant le premier trimestre de la grossesse, signant leur nature auto-immunitaire. Elles surviennent trois fois plus fréquemment chez les femmes présentant un diabète de type I par rapport à la population générale, suggérant un terrain dysimmunitaire commun (6). Leur pathogénie semble corrélée au rebond de l'immunité maternelle après la période de tolérance liée à la grossesse (208).

3.1.3. Infracliniques

- Maladie de Basedow

À l'autre pôle du spectre des maladies thyroïdiennes auto-immunes, la maladie de Basedow (ou de Graves-Basedow) doit son nom à Carl Adolph Von Basedow et Robert Graves qui ont étudié cette affection à la fin des années 30. Elle se présente comme une affection multifocale associant une hyperthyroïdie et d'autres manifestations de fréquence variable, ophtalmopathie et myxœdème pré tibial.

La maladie de Basedow affecte près de 0,5% de la population mondiale et est la principale cause d'hyperthyroïdie (jusqu'à 70-85% des cas dans les régions où l'apport iodé est normal) dépassant de peu les goitres nodulaires toxiques (30-40 % des cas).

La glande thyroïde est hyperfonctionnelle dans son ensemble, souvent de volume augmenté, souvent hypervasculaire. L'observation histologique, décèle la présence d'une hypertrophie et d'une hyperplasie épithéliales diffuses avec augmentation du nombre de vésicules, allongement de la taille des cellules et formation de franges papillaires dans les étroites lumières vésiculaires. La vascularisation est accentuée. Il existe un infiltrat lymphocytaire plus ou moins marqué, avec amas lymphoïdes à centre clair. La scintigraphie thyroïdienne montre un corps thyroïde souvent augmenté de volume et avide d'iode. Les anticorps spécifiques sont les anti-R-TSH présents dans 80-100 % des cas. Il s'agit le plus souvent d'anticorps stimulants, expliquant l'hyperfonction thyroïdienne. Les anti-TPO sont également fréquemment positifs (246).

L'hyperthyroïdie résulte de la stimulation des cellules thyroïdiennes par les anti-R-TSH stimulants, agents mitogènes et d'hypertrophie cellulaire. Toutes les fonctions cellulaires, métaboliques et sécrétrices sont activées. Cet effet est bien démontré dans le cas des

hyperthyroïdies néonatales qui surviennent chez les nouveau-nés dont les mères présentent un titre élevé d'auto-anticorps anti-R-TSH circulants. Toutefois, la relation entre l'intensité de l'hyperthyroïdie et le niveau d'activité des anticorps antirécepteurs mesurée *in vitro* n'est pas directe. Le dosage des anticorps circulants, même lorsqu'il se fonde sur la stimulation de la production d'acide adénosine monophosphorique cyclique (AMPC) par les cellules thyroïdiennes, ou non thyroïdiennes exprimant le R-TSH, incubées *in vitro*, ne reflète pas nécessairement la situation intrathyroïdienne *in vivo*. Les différences *in vivo-in vitro* peuvent tenir aux modalités d'interactions entre anticorps et récepteur, ou à des différences quantitatives ou qualitatives entre les anticorps présents dans la glande, site majeur de leur production et la périphérie. Il faut rappeler que, du fait de l'hétérogénéité fonctionnelle des anti-R-TSH, l'inhibition de la liaison de la TSH à son récepteur ne permet pas de préjuger de l'intensité de l'action biologique des anticorps sur les cellules thyroïdiennes, ni de son type, stimulant ou inhibiteur (53).

- **Résistance à l'apoptose des thyrocytes lors de maladie de Basedow**

A l'instar de la maladie de Hashimoto, 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 antiapoptotiques 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 Lymphocytes Th2 sécrètent moins d'IL-2, TNF α et IFN γ mais plus d'IL-4, IL-5 et IL-10 que leurs homologues de type 1, 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 (55). 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 antiapoptotiques 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) (197).

- **Les complications basedowiennes**

La maladie de Basedow est associée à une inflammation rétro-orbitaire qui se traduit cliniquement par une exophtalmie dans près de 50% des cas. De plus, un nombre réduit de patients basedowiens présentent un myxœdème pré tibial (1 à 2%). Ces deux complications de la maladie de Basedow résultent d'une réponse inflammatoire locale provoquant une hypersécrétion de glycosaminoglycanes (GAG) par les fibroblastes lorsque ces derniers sont en contact avec des cytokines pro-inflammatoires. Cette accumulation de glycosaminoglycanes est observée autour de l'infiltration lymphocytaire diffuse dans les espaces interstitiels des fibroblastes, des tissus adipeux et musculaires rétro-orbitaires. On retrouve également cette accumulation dans le derme et le conjonctif sous-cutané de la face antérieure de la jambe lors de myxœdème pré tibial. La maladie de Basedow peut, dans de rares cas, être associée à des dépôts de glycosaminoglycanes dans le myocarde et au niveau des valves cardiaques à l'origine d'une cardiomyopathie restrictive. Exceptionnellement, elle est à l'origine d'une authentique cardiomyopathie auto-immune (137).

- **Ophtalmopathie basedowienne**

L'ophtalmopathie est la complication extrathyroïdienne la plus fréquemment associée à la maladie de Basedow. Il s'agit d'une atteinte auto-immune des tissus rétro-oculaires de l'orbite. Sa pathogénie n'est pas entièrement élucidée et les moyens thérapeutiques restent variables et controversés. L'approche multidisciplinaire de cette pathologie permet une prise en charge nettement plus précoce et plus efficace de cette maladie invalidante. Ce qui caractérise l'ophtalmopathie est souvent la variabilité des signes, variabilité des associations de symptôme et variabilité dans le temps, l'exophtalmie est un des principaux signes cliniques associée aux maladies thyroïdiennes auto-immunes (11).

- **Généralités - épidémiologie :**

Véritable atteinte auto-immune spécifique d'organe, l'ophtalmopathie correspond aux atteintes ophtalmologiques rencontrées dans diverses maladies thyroïdiennes. L'ophtalmopathie se voit principalement dans la maladie de Basedow (85 à 90% des cas) mais peut parfois être liée à d'autres atteintes thyroïdiennes: thyroïdite lymphocytaire de type Hashimoto, ou anomalies auto-immunes biologiques sans maladie thyroïdienne apparente. Tout comme l'hyperthyroïdie, l'ophtalmopathie est retrouvée de façon prédominante chez la femme, il peut :

- soit survenir en même temps que l'hyperthyroïdie ou au décours de celle-ci.
- soit, parfois, précéder la survenue de l'hyperthyroïdie de quelques mois ou années (276).

- **Pathogénie :**

La compréhension de la pathogénie de l'ophtalmopathie devient plus claire depuis quelques années. Le volume orbitaire des muscles extra-oculaires et du tissu conjonctif et adipeux rétro-orbitaires est augmenté, dû à l'inflammation et à l'accumulation des

glycosaminoglycanes (GAG), principalement de l'acide hyaluronique. Les GAG sont sécrétés par les fibroblastes suite à l'activation des cellules T par des cytokines comme TNF alpha (*Tumor Necrosis Factor*) et l'interféron gamma. L'accumulation de GAG augmente la pression osmotique qui entraîne une rétention de liquide et une augmentation du volume des tissus orbitaires. Ces changements interfèrent avec la fonction des muscles extra-oculaires et le drainage veineux de l'orbite. Les lymphocytes T jouent un rôle central dans le développement de l'ophtalmopathie. L'activation initiale des lymphocytes T serait initiée par le biais du récepteur TSH (187).

Comme l'hyperthyroïdie et l'ophtalmopathie apparaissent souvent de façon concomitante, il a été suggéré que l'activation du système immunitaire pourrait être secondaire à un auto-antigène partagé par les deux tissus (thréocytes et fibroblastes) comme le récepteur de la TSH. L'expression du récepteur à la TSH est plus grande dans le tissu orbitaire des patients avec maladie de Basedow que dans ceux de sujets normaux. De plus, l'expression dépendrait d'un stimulus externe par exemple, les anticorps anti-récepteurs TSH. D'autres auto-antigènes comme la thyroglobuline peuvent être impliqués dans la pathogénie de l'ophtalmopathie mais seraient secondaires en importance (138).

- **L'exophtalmie basedowienne:**

L'exophtalmie est une saillie du globe oculaire hors de l'orbite. Elle peut être unilatérale (un seul œil) ou bilatérale (les deux yeux) et est due soit à un rétrécissement du contenant de l'œil, soit à une dilatation de l'œil lui-même ou des structures qui l'entourent. Si elle résulte d'une inflammation de l'orbite, c'est une exophtalmie inflammatoire ; elle peut aussi avoir une cause circulatoire : les veines orbitaires peuvent provoquer cette exophtalmie lors de leur réplétion (accumulation anormalement importante de sang). On connaît également d'autres causes : complication par exemple de la maladie de Basedow, est une exophtalmie thyroïdienne (Figure 10) (23).



Figure 10 : Patient atteint d'exophtalmie d'origine basedowienne unilatérale (23)

Le myxoedème pré tibial

Le myxoedème pré tibial est une dermatose (affection de la peau) infiltrante, une complication rare de la maladie de Basedow avec un taux d'incidence d'environ 1 à 2% des patients. Il se présente habituellement comme une induration de la peau cireuse, décolorée,

classiquement décrite comme ayant une peau dite d'orange (peau d'orange) apparaissant sur la face antérieure des jambes, diffusant sur le dos des pieds, ou comme un œdème étendu, non piqué de la peau dans les mêmes territoires (Figure 11).



Figure 11 : Face antérieure de jambe d'un patient atteint de myxoedème pré tibial d'origine basedowienne (Aspect de peau d'orange) (2)

Dans les cas avancés, il peut s'étendre à la partie supérieure du tronc (torse), aux membres supérieurs, au visage, cou, dos et aux oreilles.

Le myxoedème pré tibial apparaît en général après une longue évolution de la maladie ou peut survenir avant, pendant ou après le début du traitement. Alors qu'il est bien établi que les auto-anticorps anti récepteurs de la thyrotropine (anti-R-TSH) sont directement responsables de myxoedème pré tibial, il est lié à un excès d'acide hyaluronique de derme, ces auto-anticorps se lient à un auto-antigène cutané (récepteur de la TSH) aboutissant à une réaction locale Ag-Ac qui induit une hyperproduction des glycosaminoglycanes qui sont riches en acides hyaluroniques (2).

- Formes cliniques mixtes (HASHITOXICOSE)

Maladie de Basedow et thyroïdite lymphocytaire paraissent pouvoir coexister. Le nom de (Hashitoxicose) a été suggéré dans ce cas, caractérisé par l'association séquentielle, quel que soit l'ordre, d'une hyper- et d'une hypothyroïdie. Il peut s'agir d'une prédominance d'anti-R-TSH bloquants, ou encore d'une pathologie associant des taux d'anti-R-TSH à fort titre et une thyroïdite auto-immune destructrice. Le statut fonctionnel résultant dépendrait du degré d'intégrité des follicules thyroïdiens. En effet, dans certaines pièces de thyroïdectomie pour maladie de Basedow, l'histologie peut révéler des types d'infiltrations lymphocytaires évocateurs de thyroïdite. La coexistence de stigmates de l'une et les autres maladies reflète leur communauté physiopathologique. Cependant, l'explication de la différence d'expression clinique est à élucider (121).

3.2. Maladies thyroïdiennes auto-immunes iatrogènes

3.2.1. Iode

L'effet d'une forte surcharge en iode sur la fonction thyroïdienne est souvent imprévisible, neutre ou responsable d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. Les dysfonctions sont habituellement transitoires, parallèlement à l'élimination de la surcharge iodée. Parmi les mécanismes impliqués, l'induction d'une auto-immunité thyroïdienne est discutée. En effet, l'exposition à l'iode peut favoriser une thyroïdite lymphocytaire chez de nombreux animaux, notamment le poulet obèse. Chez l'homme, la prévalence des anticorps antithyroïdiens est plus forte (30 à 50 % des sujets traités par Amiodarone*) et l'infiltrat lymphocytaire thyroïdien plus fréquent que chez les sujets contrôlés (160). Les habitants des régions exposées à un apport alimentaire élevé en iode présentent une prévalence élevée (18 %) d'hypothyroïdies infracliniques associées à la présence d'auto-anticorps antithyroïdiens (130). Néanmoins, les habitants de ces régions présentent moins fréquemment d'auto-anticorps antithyroïdiens que ceux des régions soumises à un régime carencé en iode. Les pathologies prédominantes chez ces derniers sont les goitres et les hyperthyroïdies sur goitres : la carence iodée relative semble être un facteur partiellement protecteur de l'atteinte auto-immune de la fonction thyroïdienne, tandis qu'elle favoriserait la goitrogenèse avec apparition secondaire d'une auto-immunité. D'autant plus, l'accroissement de la fréquence des MTAI se manifestent largement lors de la supplémentation d'un déficit préexistant. Cependant, les dysthyroïdies dues à des apports élevés en iode sont rarement d'origine auto-immune, plus souvent liées à une moindre sécrétion d'hormones thyroïdiennes par effet *Wolff-Chaikoff*, ou à l'inverse, à un emballement: hyperthyroïdies à l'iode de type 1, sur goitre préexistant et carence iodée relative, ou une thyroïdite destructrice de type 2 (29).

3.2.2. Lithium

Trente pour cent des patients traités par lithium présentent une dysthyroïdie, le plus souvent sous la forme d'hypothyroïdie. L'étiologie semble en partie liée à un effet direct inhibiteur du lithium sur la fonction thyroïdienne, mais la présence d'anticorps anti-TPO est deux fois plus fréquente que dans la population générale. Dans environ 50 % des cas, les hypo- comme les hyperthyroïdies sont réversibles à l'arrêt du lithium, plaidant pour un rôle facilitant plus qu'inducteur du lithium. Ce dernier agirait par le biais d'une rétention d'iode intrathyroïdien, mais aussi par une stimulation du système immunitaire : prolifération lymphocytaire, synthèse d'immunoglobulines et de cytokines (216).

3.2.3. Cytokines et immunomodulateurs

L'injection de cytokines, IFN α et β , IL2 et GM-CSF (*Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor*), utilisée en particulier dans l'hépatite C, la sclérose en plaques*, les cancers et syndromes myéloprolifératifs*, donne lieu dans 20 % des cas à l'apparition d'anticorps antithyroïdiens et dans 9 % des cas à des dysthyroïdies auto-immunes, ordinairement réversibles:

hypothyroïdies (5 %), hyperthyroïdies (2 %), thyroïdites silencieuses biphasiques (2 %) (117).

Contrairement à ce que les dosages peu spécifiques d'auto-anticorps antithyroïde avaient suggéré, le virus de l'hépatite C n'est pas par lui-même inducteur d'immunité antithyroïdienne (98). Les cytokines induisant des thyroïdites sont des cytokines pro-inflammatoires. Elles pourraient, soit entraîner un blocage fonctionnel des thyrocytes, soit stimuler de façon non spécifique le système immunitaire avec un débordement vers l'auto-réactivité, soit induire l'expression anormale des antigènes HLA de classe II par les thyrocytes alors reconnus comme cible et détruits. Néanmoins, la variabilité de l'expression phénotypique clinique, et l'absence d'effet de certaines autres cytokines pro-inflammatoires comme l'IFN γ demeurent inexplicables.

Des cas de survenue de maladie de Basedow contemporaine de la reconstitution lymphocytaire induite par trithérapie intensive antivirale* ont été récemment décrits chez des patients atteints de syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA) (75).

Dans une autre étude, 32 % des patients atteints de sclérose en plaques traités par anticorps monoclonaux anti-CD52 dépléteurs de lymphocytes T ont développé une maladie de Basedow. La survenue de celle-ci coïncide avec le début de reconstitution lymphocytaire T, principalement de type CD8+ et de phénotype sécrétoire Th2. Elle est associée à un effondrement des lymphocytes CD4+ mémoire, ces derniers inhibant l'auto-immunité après lymphopénie induite dans les modèles expérimentaux.

Ainsi, la reconstitution incomplète du système immunitaire, et en particulier des mécanismes de régulation des réponses immunes, permettrait l'émergence de cellules T autoréactives, donc d'une agression auto-immune (70).

3.2.4. Irradiation thyroïdienne

Trente pour cent des enfants et adolescents ayant bénéficié d'une irradiation cervicale pour maladie de Hodgkin, même à thyroïde protégée, présentent une thyroïdite auto-immune. Il s'agit le plus souvent de l'apparition isolée d'anticorps antithyroïdiens, mais aussi des cas d'hypothyroïdie de maladie de Basedow ont été observés, dont 50 % avec ophtalmopathie, ou de thyroïdite silencieuse. La prévalence maximale survient 6 ans après l'irradiation (88).

Par ailleurs, la prévalence des anticorps antithyroïdiens est cinq fois plus élevée chez les enfants irradiés au cours de l'accident de la centrale nucléaire de Tchernobyl en 1986, que chez les enfants présentant une carence iodée similaire, mais sans contamination radioactive. Néanmoins, aucune dysthyroïdie n'a été notée pour l'instant. L'altération des cellules thyroïdiennes par l'irradiation pourrait entraîner leur reconnaissance par le système immunitaire comme « non-soi » et leur destruction, mais les cas de maladie de Basedow sont difficiles à expliquer (180).

3.2.5. Allogreffe médullaires

Plusieurs cas d'hyper- et hypothyroïdies ont été décrits après greffe de moelle osseuse allogénique provenant d'un donneur atteint ou aux antécédents de MTAI, en situation d'identité HLA. Ces cas mettent en évidence le rôle prépondérant des cellules lymphocytaires dans la pathogénie des MTAI (21, 260).

3.3. Situations physiopathologiques particulières

3.3.1. Grossesse et dysthyroïdies fœtonéonatales

- Thyroïde et grossesse

La gestation modifie d'une part l'équilibre thyroïdien, d'autre part l'homéostasie immunitaire. L'élévation de la concentration sanguine de la TBG (*thyroxin-binding globulin*) avec augmentation des formes liées TT4 et TT3 et du pool circulant des hormones thyroïdiennes, l'effet TSH-like* de l'hCG* (*human Chorionic Gonadotropin*) durant le premier trimestre, avec augmentation relative des formes libres LT4 et LT3 et baisse concomitante de la TSH, et l'augmentation de la clairance rénale de l'iodure majorant une éventuelle carence iodée relative, représentent un véritable « stress fonctionnel » pour la thyroïde maternelle (79).

- Immunité et grossesse

L'équilibre immunitaire de la mère est modifié de manière à tolérer les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) du père ainsi que l'allogreffe fœtale et à maintenir des défenses immunitaires compétentes contre les agressions infectieuses. Les cellules trophoblastiques du placenta, séparant les systèmes sanguins et lymphatiques fœtaux et maternels, n'expriment pas les molécules HLA de classe I ou II classiques, mais fortement le gène *HLA-G* qui pourrait diminuer la fonction des cellules NK. De plus, les cellules trophoblastiques expriment FasL et induisent l'apoptose des cellules immunitaires maternelles exprimant Fas. Les cellules trophoblastiques expriment les protéines régulatrices des compléments CD46, CD55 et CD59. Enfin, les cellules déciduales et placentaires produisent une grande variété de cytokines qui contribuent, avec les modifications hormonales de la grossesse, à la déviation des réponses immunitaires de Th1 en Th2. Ces mécanismes tendent à exacerber les maladies auto-immunes lors du post-partum avec prédominance des cytokines de type Th1, contraire à l'immunotolérance de la grossesse avec prédominance de cytokines de type Th2 (273).

- Hyperthyroïdie et grossesse

Ainsi, la maladie de Basedow, dont la prévalence est faible (0,2 %) au cours de la grossesse, s'améliore spontanément pour rechuter durant le post-partum. Le diagnostic différentiel en est surtout l'hyperthyroïdie transitoire du premier trimestre, souvent révélée par des vomissements incoercibles (*hyperemesis gravidarum*), liée à une stimulation thyroïdienne par l'hCG, dont certaines formes avec taux de sialylation accru ont une demi-vie plus longue et

une affinité supérieure pour le R-TSH. En l'absence de traitement, les risques encourus par la mère hyperthyroïdienne sont l'insuffisance cardiaque, la prééclampsie* et le risque de crise aiguë thyrotoxique lors de l'accouchement. Les risques pour le fœtus et le nouveau-né sont liés à l'hyperthyroïdie maternelle et/ou au passage transplacentaire des anti-R-TSH. L'hyperthyroïdie maternelle peut entraîner des retards de croissance intra-utérins* (RCIU), des avortements, une prématurité, une mortalité néonatale, des malformations congénitales (79).

- Dysthyroïdie fœtale et néonatale

L'hyperthyroïdie fœtale et néonatale, avec tachycardie et risque de RCIU, est liée au passage transplacentaire des anticorps anti-R-TSH stimulants. Elle doit être dépistée chez toute femme ayant, soit un antécédent de maladie de Basedow traitée par iode radioactif ou par chirurgie, même en euthyroïdie*, soit une maladie de Basedow actuelle, par la recherche des anti-R-TSH au début et au 6^{ème} mois de grossesse. Le diagnostic de la pathologie fœtale éventuelle repose sur la surveillance clinique, la recherche d'un goitre fœtal et éventuellement sur la ponction du sang du cordon. L'hypothyroïdie iatrogène fœtale avec goitre est également un risque, en cas de traitement de la mère par les antithyroïdiens de synthèse* (208).

- Hypothyroïdie et grossesse

La prévalence de l'hypothyroïdie associée à une grossesse est de 0,5 à 2,5 % selon les études (116). La grossesse augmente les besoins en hormones thyroïdiennes, ce qui impose une augmentation de la dose substitutive en thyroxine. Les anticorps anti-TPO ne sont pas pathogènes pour le fœtus. L'insuffisance thyroïdienne primitive par atrophie s'accompagne dans 7 % des cas environ d'anticorps anti-R-TSH bloquants. En cas de titres suffisants, ils exposent le fœtus à un risque d'hypothyroïdie congénitale transitoire (86).

- Anti-TPO et grossesse

La prévalence des anticorps anti-TPO chez les femmes en âge de procréer est de 2 à 5%. Bien que la fonction thyroïdienne soit le plus souvent non affectée, la présence d'anti-TPO est liée à une fréquence accrue d'avortements spontanés. De plus, elle annonce un risque accru de thyroïdites du post-partum (205).

3.3.2. Polyendocrinopathies auto-immunes

L'auto-immunité thyroïdienne est souvent associée à d'autres manifestations d'auto-immunité spécifique d'organe, ou plus rarement, systémique (175).

On distingue deux types de polyendocrinopathies auto-immunes PEA (tableau VI).

Tableau VI: Polyendocrinopathies auto-immunes (176)

	PEA type I	PEA type II
Date début	Enfance (< 10 ans)	Âge adulte (> 30 ans)
Sexe	M = F	F > M
Génétique	Autosomique récessif* gène <i>AIRE</i> (auto-immune regulator) situé sur (21q22.3)	Polygénique avec antécédents familiaux dans 50 % des cas lié à HLA DR3 DQ2 et/ou DR4 DQ8
Clinique		
Triade	<ul style="list-style-type: none"> - Candidose cutanéomuqueuse* (75-100 %) - Hypoparathyroïdie (80 %) - Insuffisance surrénale (70 %) 	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance surrénale - Hypothyroïdie (80 %) - Diabète de type 1
Autres	<ul style="list-style-type: none"> - Dystrophie ectoderme (35 %) - Malabsorption intestinale (25-30 %) - Hypogonadisme primaire (15 % H/60 % F) - Alopécie* (30 %) - Diabète de type 1 (12 %) - Maladie de Biermer (13 %) - Hépatites (12 %) - Vitiligo (13 %) 	<ul style="list-style-type: none"> - Maladies coeliaque* (5 %) - Maladie Biermer (5 %) - Vitiligo (5 %) - Ménopause précoce (5-10 %) - Alopécie - Hépatites chroniques

La PEA de type I ou syndrome *Autoimmune PolyEndocrinopathy with Candidiasis and Ectodermal Dystrophy* (APECED) débute dès l'enfance ; elle associe au moins deux éléments de la triade suivante : candidose mucocutanée, hypoparathyroïdie, insuffisance surrénalienne. La PEA de type I peut inclure d'autres atteintes auto-immunes : insuffisance gonadique périphérique, alopécie, vitiligo, maladie de Biermer, malabsorption, hépatite chronique, diabète de type I. Une MTAI n'est présente que dans 2 à 4% des cas. L'hérédité est autosomique récessive. Le gène responsable, récemment cloné, situé sur le chromosome 21 (21q22.3), est appelé *AIRE* pour *autoimmune regulator*. Il code un facteur de transcription, probablement impliqué dans le développement du thymus et du foie (152).

Les PEA de type II comprennent au moins deux éléments de la triade suivante: insuffisance surrénalienne, hypothyroïdie et diabète de type 1, en l'absence d'hypoparathyroïdie ou de candidose. Une MTAI est présente chez plus de 80 % des sujets. Les autres atteintes auto-immunes habituellement rencontrées sont en combinaisons variables : maladie coeliaque, anémie de Biermer, vitiligo, ménopause précoce, alopécie, hépatite chronique, hypophysite. Les PEA de

type II débutent souvent après l'âge de 30 ans et ont une nette prédominance féminine. Une hérédité autosomique dominante est retrouvée dans 50 % des cas. Aucun gène responsable n'a pour le moment été isolé. La forte liaison de cette pathologie avec le système HLA est cependant notable, et ce avec les haplotypes DR3- DQ2 essentiellement, et à un moindre degré avec DR4-DQ8.

Les MTAI peuvent aussi, mais avec une prévalence moindre, être associées à des maladies auto-immunes systémiques, en particulier le syndrome de Gougerot-Sjögren équivalent humain partiel du modèle de la souris NOD* (*Non Obese Diabetic*), le lupus érythémateux disséminé*, la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome des antiphospholipides, la maladie de Wegener*, l'anémie hémolytique, le purpura thrombopénique idiopathique*, ou encore la myasthénie* (151).

3.3.3. Anomalies chromosomiques

Le syndrome de Turner comporte dans 50 % des cas une MTAI, en particulier en cas de caryotype avec isochromosome X. Par ailleurs, les patients présentant une trisomie* 21 ou une maladie d'Alzheimer* familiale, également liée au chromosome 21, présentent une MTAI dans 20% des cas. Il semblerait cependant que chez les trisomiques, 40 à 90 % des hypothyroïdies décrites ne soient pas d'origine auto-immune (anticorps antithyroïdiens absents), notamment avant l'âge de 8 ans (41,100).

3.3.4. Déficits immunitaires et immunosuppression

Certains cas de PEA de type II sont associés à des déficits immunitaires tels que le déficit en IgA ou l'hypogammaglobulinémie commune variable* (244). Par ailleurs, l'apparition de MTAI peut être favorisée, chez des sujets présentant des auto-anticorps antithyroïdiens et un syndrome de Cushing* par adénome surrénalien, par la surrénalectomie unilatérale*. Dans ce cas, la levée de l'effet immunosuppresseur des corticoïdes à fortes doses induit une exacerbation de la maladie auto-immune infraclinique. La surcompensation du déficit par le système immunitaire intact pourrait favoriser l'émergence de clones T autoréactifs (241).

3.3.5. Cancers

La proportion de MTAI est augmentée chez les patientes présentant un cancer du sein et est associée à un meilleur pronostic (74, 230). La carence iodée pourrait en être le lien physiopathologique (74).

Par ailleurs, la constatation d'un infiltrat lymphocytaire associé à un cancer papillaire thyroïdien* a été considérée comme un facteur de meilleur pronostic (136).

Au contraire, la fréquence accrue et la sévérité des cancers thyroïdiens dans la maladie de Basedow et surtout le goitre « basedowifié » évoque un effet mitogène des anticorps anti-R-TSH et/ou un effet délétère de l'immunité cellulaire de type Th2 (185).

4. Comparaison entre la maladie de Hashimoto et la maladie de Basedow

Ces deux affections partagent de nombreux caractères. Les particularités de l'enchaînement des réactions qui conduit à l'une ou à l'autre sont mal élucidées.

L'immunité cellulaire joue un rôle indiscutable dans la pathogénie de ces deux MTAI. L'infiltration lymphomonocytaire est présente dans les deux affections, quoique souvent plus marquée dans les thyroïdites que dans les glandes basedowiennes. Il est possible de transférer la maladie de Basedow comme la maladie d'Hashimoto par allogreffe de moelle osseuse (21).

4.1. TCR-Ag-HLA classe II

L'utilisation préférentielle de certains gènes *V α* codant la partie variable de la chaîne α du TCR, sans restriction *V β* , a été décrite par *Davies et al* au niveau de lymphocytes intrathyroïdiens de patients atteints de maladie de Basedow ou d'Hashimoto (40). Cette oligoclonalité lymphocytaire est en faveur d'une activation lymphocytaire par mimétisme moléculaire par le biais d'une infection virale.

La susceptibilité aux MTAI induites par les antigènes HLA de classe II. Il faut néanmoins souligner la capacité des thyrocytes agressés à exprimer les antigènes de classe II, qui ne sont normalement exprimés que par les CPA, pouvant conduire à une exacerbation des réponses immunitaires (87).

4.2. Signaux de costimulation

Il a été bien démontré que les cellules folliculaires thyroïdiennes sont capables de « communiquer » avec les cellules immunocompétentes recrutées localement. Il y a 15 ans, l'expression constitutive des molécules HLA de classe II a été mise en évidence dans des cas de maladies de Basedow et de Hashimoto (avec une augmentation d'expression des molécules HLA de classe I) (87). Plus récemment, l'expression par les thyrocytes de la molécule d'adhésion ICAM1 (CD54) et de B7.1 est notée dans la maladie de Hashimoto et non dans la maladie de Basedow (6, 272). Il a été donc spéculé que le thyrocyte pourrait, dans la maladie de Hashimoto, jouer un rôle de CPA, donnant un signal de costimulation par B7.1 et induisant une différenciation lymphocytaire de type Th1. Au contraire, dans la maladie de Basedow, il y aurait une expression par les cellules folliculaires thyroïdiennes de CD40, cosignal qui favoriserait les réponses humorales par le biais d'un renforcement de coopération T-B (157).

4.3. Cytokines

Le profil de cytokines produit par les lymphocytes CD4+ activés décrit dans les thyroïdites lymphocytaires chroniques est de type plutôt Th1, avec production prédominante d'IL2 et d'IFN γ . En immunologie générale, ce type de sécrétion des cytokines est lié à une immunité cellulaire prédominante et à l'activation de lymphocytes T CD8 cytotoxiques (93).

A l'opposé, les cellules Th2 produisent de l'IL4, IL5, IL10, et sont plutôt liées à une immunité humorale prédominante, ce qui serait logiquement retrouvé dans la maladie de Basedow. Or, certains auteurs montrent plutôt un panachage de type Th0 (68, 95, 210) et d'autres une franche déviation Th2. Le développement des cellules Th1 et Th2 à partir des cellules Th0 est conditionné par différents facteurs dont la nature de l'antigène, le type de CPA, les molécules de costimulation et les cytokines elles mêmes : IL4 et IL10 orientent la différenciation en Th2, tandis qu'IFN γ et IL12 orientent la différenciation en Th1. L'atteinte de l'une de ces étapes, peut donc entraîner une déviation de la réponse immunitaire physiologique, équilibrée entre Th1 et Th2, vers l'une ou l'autre voie, donc vers une hypothyroïdie par thyroïdite lymphocytaire ou, au contraire, vers une maladie de Basedow. Néanmoins, au cours de la grossesse, situation Th2, il n'y a pas de recrudescence de maladie de Basedow mais plutôt une amélioration, et l'injection de cytokines de type Th1 induit aussi bien des thyroïdites lymphocytaires que des maladies de Basedow (107).

4.4. Cytotoxicité

L'analyse des populations lymphocytaires intraglandulaires fait apparaître une proportion plus grande de cellules cytotoxiques, particulièrement de cellules cytotoxiques non spécifiques (cellules NK), dans les glandes de thyroïdite que dans celles de Basedow.

L'expansion clonale, *in vitro*, des lymphocytes intrathyroïdiens extraits de l'un ou l'autre type de glande, montre une prédominance de clones de lymphocytes CD4+ en cas de maladie de Basedow et de clones CD8+ en cas de thyroïdite (35). La production de cytokines d'effet cytotoxique, de type Th1, paraît prédominer dans les glandes de thyroïdite. Il est à noter que l'ADCC paraît être de même intensité dans les deux types de maladie. Les anticorps anti-Tg et anti-TPO, bien que de titres habituellement plus forts dans la thyroïdite que dans la maladie de Basedow, ne paraissent pas qualitativement différents. Enfin, le rôle pathogène des anticorps anti-R-TSH stimulants est essentiel à l'expression de l'hyperthyroïdie de la maladie de Basedow (68, 93, 210).

5. Facteurs prédisposant et déclenchant des thyroïdites auto-immunes

Les dysfonctionnements thyroïdiens auto-immuns résultent d'une rupture de la tolérance immunitaire vis-à-vis d'auto-antigènes thyroïdiens. Il existe physiologiquement des cellules immunitaires auto-réactives, cependant de nombreux mécanismes régulateurs permettent de prévenir l'apparition d'une maladie auto-immune. Les maladies auto-immunes sont, en réalité, des maladies multifactorielles qui se développent lors de l'association d'un terrain génétique favorable et de stimulations environnementales. De nombreuses recherches ont permis d'identifier plusieurs facteurs prédisposant au développement des thyroïdites auto-immunes même si l'évènement initiateur du dérèglement immunitaire reste inconnu à ce jour (10).

5.1. Susceptibilité génétique

Chez l'homme, les données épidémiologiques concernant les thyroïdites auto-immunes ont mis en évidence une répartition hétérogène de ces dysfonctionnements au sein de la population ainsi que des degrés variables de pénétrance. Dès le début des années 40, l'observation d'un caractère familial a permis d'envisager une influence du patrimoine génétique sur le développement des affections thyroïdiennes auto-immunes sans pour autant exclure l'implication conjointe de facteurs environnementaux (102). Dès 1967, il a été remarqué que 33% des frères ou sœurs d'individus atteints d'une maladie thyroïdienne auto-immune (maladie de Basedow ou thyroïdite de Hashimoto) développaient également la maladie et que près de 56% d'entre-eux possédaient des anticorps anti-thyroïdiens (contre 7 à 20% dans la population générale). Il n'est pas rare d'observer à la fois des cas de thyroïdite de Hashimoto et des cas de maladie de Basedow chez des individus d'une même famille ce qui suggère un terrain génétique commun au développement des diverses maladies thyroïdiennes auto-immunes. De récentes observations ont mis en évidence que le risque relatif de développer une maladie auto-immune de la thyroïde était imminent au sein des fratries où un individu est déjà malade; la prédisposition génétique au développement d'une maladie thyroïdienne auto-immune semble alors non négligeable même s'il paraît vraisemblable que les membres d'une même famille soient exposés à des agents environnementaux communs.

Ensuite, les preuves les plus évidentes d'une susceptibilité génétique au développement d'une thyroïdite auto-immune sont apportées par l'étude des taux de concordance chez des jumeaux homozygotes et hétérozygotes (pourcentage de jumeaux tous les deux malades) qui sont respectivement de 55% et 0% pour la thyroïdite de Hashimoto et respectivement de 35% et 3% pour la maladie de Basedow (101). La forte discordance (un seul jumeau homozygote est malade sur les deux) suggère qu'il n'existe pas un unique gène responsable de l'auto-immunité mais un ensemble de gènes qui codent pour des molécules intervenant à différents stades de la réponse immunitaire (134).

Les gènes de susceptibilité ont en effet une pénétrance réduite et d'autres facteurs sont nécessaires pour l'évolution des thyroïdites auto-immunes. Classiquement, on distingue deux types de gènes impliqués dans les maladies auto-immunes : les gènes dont les modifications sont systématiquement observées chez les individus malades et les gènes dont les modifications influencent (augmentent ou diminuent) la susceptibilité à développer une maladie auto-immune. Les premiers sont dits "liés" à la maladie alors que les seconds sont qualifiés "d'associés" à la maladie. L'identification de gènes de susceptibilité est rendue possible par le développement des techniques de génétique moléculaire et la cartographie des génomes humains (249).

Les études de liaison et les approches gènes-candidats ont permis d'identifier quelques régions du génome impliquées dans la susceptibilité aux dysthyroïdies auto-immunes. Les loci identifiés sont nombreux mais leur validation demande souvent à être confirmée et les gènes associés restent parfois à être identifiés. Ces gènes de susceptibilité semblent impliqués directement dans la présentation antigénique, dans la production des immunoglobulines ou dans la prolifération lymphocytaire (2, 102).

De récentes études ont identifié deux loci principaux impliqués dans la prédisposition aux thyroïdites auto-immunes chez l'homme: le gène CTLA-4 (gène codant pour le *Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4*) et le CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité). D'autres gènes de susceptibilité ont été identifiés, tels que ceux codant pour la CD40, la TSH, le LMP (*Large Multifunctional Proteosome*), le TAP (*Transport of Antigen Processing*). Les gènes portés par les chromosomes X et 21 et certaines régions chromosomiques seraient également associés au développement des thyroïdites auto-immunes mais pour certains les résultats restent incertains voire contradictoires (248, 262).

Le gène CTLA-4 (gène codant pour le *Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Antigen 4*), localisé sur la région chromosomique 2q33 et très polymorphique, code pour une glycoprotéine de 188 acides α -aminés exprimée à la surface des lymphocytes T qui a un rôle immuno-modulateur (régulation négative sur les lymphocytes T). Le CTLA-4 agit à la fois sur la prolifération des lymphocytes T (médiateur de leur apoptose) et sur leur activation. Une récente étude familiale et cas-témoins d'association et de liaison a mis en évidence une association et une liaison entre un polymorphisme qui substitue une cystéine* à un résidu thréonine* en position 60 (C60T) et la maladie de Basedow, la thyroïdite de Hashimoto et le diabète de type 1 (252). Les mêmes auteurs ont, par ailleurs, montré l'influence d'un autre polymorphisme situé dans l'exon 1 au niveau du nucléotide 49 (A/G49 SNP « *Single Nucleotide Polymorphisms* » se traduisant par la substitution d'un résidu thyronine* par un résidu alanine en position 17 : T17A) qui, associé au premier, constitue un haplotype modifiant la transcription de la protéine CTLA-4. Ces polymorphismes, situés dans les régions régulatrices du gène, provoquent une diminution de l'expression membranaire de la protéine et une glycosylation altérée ; la protéine CTLA-4 modifiée étant moins efficace, on comprend aisément que la prolifération des lymphocytes T, et notamment les cellules T auto-réactives, ne soit pas correctement régulée. Cet allèle G de A/G49

SNP est associé à des titres élevés d'auto-anticorps anti-thyroïdiens (anti-thyroglobuline et anti-thyroperoxydase) et à un risque plus élevé de développer une maladie thyroïdienne auto-immune (risque multiplié par 2,1 à 2,8) chez plusieurs populations. Cet allèle serait également associé à une maladie de Basedow plus sévère (concentrations de T4 libre plus élevés) et à un taux de rémission à 5 ans plus faible chez les patients traités avec des antithyroïdiens de synthèse. Malgré cela, aucune association entre le gène CTLA-4 et l'ophtalmopathie basedowienne n'a été clairement démontrée (49).

Parmi les autres gènes candidats associés aux thyroïdites auto-immunes, les gènes codant pour les molécules du CMH (aussi appelés HLA chez l'homme), situés sur le chromosome 6 dans la région 6p21.3, ont été largement étudiés. Ils sont regroupés dans une région chromosomique de 3 à 4 millions de paires de bases nucléotidiques et codent pour des protéines ayant des analogies structurales et fonctionnelles qui sont classées en deux grands groupes : les molécules du CMH I et les molécules du CMH II. Les molécules du CMH I sont des glycoprotéines membranaires présentes sur toutes les cellules nucléées hormis les cellules du système nerveux central, les cellules endothéliales des vaisseaux cornéens, les cellules épithéliales du pancréas et les cellules trophoblastiques. Le rôle des molécules du CMH I est de présenter, à la surface cellulaire, des antigènes d'origine intracellulaire (peptides de taille homogène = 9 acides α -aminés) dont l'association CMH I – Ag sera ensuite reconnue par les lymphocytes T cytotoxiques (LTc ou LT CD8+) via leur TCR (lymphocyte T Cellular Receptor).

Les molécules du CMH II sont également des glycoprotéines possédant des portions intra-cytoplasmique, intra-membranaire et extracellulaire. La portion extracellulaire a deux domaines (α 1 et β 1) qui s'associent à deux autres domaines extracellulaires (α 2 et β 2). Les molécules de classe II sont physiologiquement présentes sur un nombre restreint de cellules : les lymphocytes, les cellules présentatrices d'antigène (CPA) et les cellules de l'épithélium thymique. Le rôle de ces molécules de classe II est de présenter à la surface cellulaire des antigènes d'origine extracellulaire (peptides de tailles hétérogènes : de 13 à 25 acides α -aminés) qui doivent préalablement être internalisés par endocytose ou phagocytose. L'association CMH II – Ag est ensuite reconnue par le TCR des lymphocytes auxiliaires* (LTa ou LT CD4+) (203).

Le séquençage du CMH a permis de mettre en évidence une organisation similaire des loci chez tous les mammifères: chez l'homme, les molécules de classe I sont codées par trois loci (HLA-A, -B et -C) et les molécules du CMH II sont codées par des loci regroupés dans la région D (HLA-DR, -DQ et -DP).

Les molécules du CMH sont propres à chaque individu ; en effet, elles sont codées par plusieurs gènes avec de nombreux allèles possibles pour chaque locus (jusqu'à 100), chaque individu hérite d'un bloc d'haplotype paternel et maternel et, de plus, on a une expression codominante de chaque allèle. À la fin on obtient donc, pour chaque individu, une combinaison unique de molécules du CMH sur la membrane cellulaire (261).

De même, certains haplotypes HLA, et plus particulièrement ceux codant pour les molécules du CMH II, sont associés au développement d'une maladie de Basedow; le locus HLA-DR semble être le principal gène du HLA capable de modifier la susceptibilité à développer une maladie de Basedow: l'allèle DR3 prédisposerait à la maladie alors que l'allèle DR5 aurait un rôle protecteur. L'allèle HLA-DR3 (= HLA-DRB1*03) serait, en effet, présent chez environ 56% des basedowiens contre 26% dans la population générale (250).

Certains allèles HLA sont plus fréquents chez les basedowiens que dans la population générale ; il s'agit des allèles DRB1*0304, DQB1*02, DQB1*0301/4 et DQA1*0501. Ces allèles seraient, quant-à eux, associés à un risque plus élevé de développer la maladie de Basedow (2, 37).

Le séquençage du locus HLA-DRB1 a permis d'identifier un polymorphisme se traduisant par la présence d'un résidu arginine* en position 74 de la chaîne DRβ (HLA-DRβArg⁷⁴) chez la population basedowienne. La nature de l'acide aminé présent en position 74 de la chaîne HLA-DRβ aurait un rôle important dans la pathogénie de la maladie de Basedow ; en effet, les deux autres résidus aminés couramment présents à cette position sont l'alanine et la glutamine* qui auraient un rôle "protecteur" vis-à-vis de la maladie. L'alanine et la glutamine sont deux acides aminés neutres alors que l'arginine est hydrophile et chargé positivement. Ainsi, l'Arg⁷⁴ de la chaîne DRβ modifierait la structure du site de liaison peptidique ce qui pourrait influencer la présentation antigénique aux cellules T. Une étude a montré une plus grande affinité du sous-type HLA-DRβArg⁷⁴ pour les épitopes immunodominants du récepteur de la TSH que pour les épitopes non immunodominants, ce qui expliquerait comment la présence de l'Arg⁷⁴ prédispose à la survenue d'une maladie de Basedow puisque ces épitopes ne sont normalement pas présentés par les molécules du CMH II (101).

Deux gènes localisés sur la région du HLA (Human Leucocyte Antigen) mais ne codant pas pour les molécules du HLA pourraient également contribuer au développement de la maladie de Basedow : les gènes LMP et TAP. Ces deux gènes codent respectivement pour une sous-unité d'un protéasome multifonctionnel (complexe enzymatique intracellulaire) responsable de la dégradation d'antigènes et pour des molécules intervenant dans le transport des antigènes remaniés vers la surface cellulaire. Ces gènes, indispensables à la présentation antigénique aux cellules immunitaires, seraient des gènes de susceptibilité à la maladie de Basedow (94).

Le gène CD40 (Cluster of Differentiation 40), sur le chromosome 20q11, code pour une glycoprotéine appartenant à la superfamille des récepteurs TNF de 45-50KDa. La protéine CD40, exprimée à la surface des lymphocytes B au cours de leur développement, joue un rôle fondamental dans la prolifération des lymphocytes B, la commutation isotypique, la sécrétion des anticorps, la prévention de l'apoptose des centres germinaux de cellules B, la maturation des LB et la formation de cellules B mémoires. La liaison de CD40 à son ligand, CD154, présent sur les lymphocytes auxiliaires CD4⁺ constitue un signal stimulant la prolifération des

lymphocytes B ainsi que la sécrétion d'immunoglobulines. De plus, l'activation des LB via la CD40 provoque une surproduction d'interleukine IL-10 et oriente la réponse immunitaire vers un profil Th2 (à médiation humorale). De nombreuses études ont mis en évidence que CD40 était exprimée sur différents types cellulaires, autres que les cellules B, tels que les endothéliums, les épithéliums, les neurones, les hépatocytes, les cellules des muscles lisses, les fibroblastes. Cette protéine est également présente sur les thyrocytes et l'expression du gène CD40 semble plus importante dans le cas de maladie de Basedow (102).

Les études menées sur gène codant pour le récepteur de la TSH (R-TSH), sur le chromosome 14q31, ont conclu à des résultats contradictoires concernant une éventuelle association avec les affections thyroïdiennes auto-immunes. Un locus situé à proximité du gène R-TSH a montré une association avec la maladie de Basedow. Ce locus, appelé GD-1, se situe entre le locus de susceptibilité au diabète de type 1 et le locus de susceptibilité du goitre multinodulaire non toxique. Même si l'association entre le gène R-TSH et la maladie de Basedow n'est pas observée, certaines mutations ou polymorphismes génétiques au niveau d'une autre partie du gène R-TSH pourraient influencer la pathogénie de l'auto-immunité basedowienne. En effet, le récepteur de la TSH est le déterminant antigénique principal de la maladie de Basedow (10).

Les gènes immuno-modulateurs codant pour des cytokines telles que l'IL-1 et IFN γ pourraient jouer un rôle significatif dans le développement d'une maladie thyroïdienne auto-immune. En effet, l'IL-1 est produite par les cellules thyroïdiennes lors d'infiltrat lymphoplasmocytaire et elle a montré qu'elle pouvait modifier le fonctionnement des thyrocytes *in vitro*. Il a été mis en évidence un nombre variable de répétitions en tandem VNTR (*Variable Number Tandem Repeats*) au sein de l'intron 2 du gène codant pour l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL1RN) ; ce VNTR consiste en 86 paires de bases répétées en tandem et contient 5 allèles. La fréquence de l'allèle contenant 2 répétitions est significativement augmentée chez les patients basedowiens. D'un autre côté, le gène de l'IFN γ jouerait un rôle, bien que mineur, dans la pathogénie de la maladie de Basedow : l'allèle 5 est, en effet, plus fréquent chez les basedowiens que dans la population générale alors que l'inverse s'observe pour l'allèle 3. Plus récemment une équipe chinoise a mis en évidence une association entre des polymorphismes du gène de l'IL-16 et la maladie de Basedow. L'IL-16 possède des propriétés chimiotactiques* notamment pour les lymphocytes T auxiliaires. Le gène de l'IL-16, sur la région chromosomique 15q26.35, serait donc un gène de susceptibilité pour la maladie de Basedow et l'ophtalmopathie basedowienne (85).

La forte prédisposition des femmes à développer une maladie thyroïdienne auto-immune (15 à 20 fois plus de femmes que d'hommes souffrant d'une thyroïdite de Hashimoto) et l'observation de rémissions pendant les grossesses pourrait s'expliquer par le rôle des œstrogènes sur le système immunitaire. Le rôle des œstrogènes ne se limiterait donc pas seulement à la prévention du rejet du fœtus par le système immunitaire maternel pendant la

grossesse. Les œstrogènes, présents en grande quantité pendant l'œstrus et la grossesse peuvent induire la transformation de lymphocytes T en cellules Treg (cellules T régulatrices*) *in vitro* et la prolifération des cellules Treg préexistantes *in vivo* (5, 193). Elles induisent également la sécrétion de cytokines immunomodulatrices comme l'IL-10 et le TNF β par les cellules Tr1 (Type 1 cells : sous population de cellules Treg abondante dans la muqueuse intestinale jouant un rôle important dans la prévention de l'inflammation intestinale) ce qui prévient les réactions auto-immunes (239).

Une autre hypothèse envisage l'implication de certains gènes situés sur les chromosomes sexuels et plus particulièrement sur le chromosome X. En effet, il a été observé une prévalence augmentée de maladies thyroïdiennes auto-immunes cliniques (environ 25-30%) et de séropositivités anti-thyroïdiennes (> 50%) chez les patients souffrant d'un syndrome de Turner (individus ne possédant que 45 chromosomes : 22 paires d'autosomes et un seul chromosome sexuel X) par rapport à la population générale. Ceci n'est pas retrouvé chez les patients souffrant du syndrome de Klinefelter (individus possédant 47 chromosomes : 22 paires d'autosomes et trois chromosomes sexuels XXY) où le chromosome Y jouerait un rôle "protecteur" (154, 250).

A l'instar de la majorité des maladies multifactorielles, les histoires familiales des maladies thyroïdiennes auto-immunes ne suivent pas un schéma de transmission héréditaire évident avec une pénétrance et une expressivité variable. Les études d'épidémiologie génétique et de biologie moléculaire jouent un rôle majeur dans la détermination de la susceptibilité génétique à développer une maladie auto-immune comme la thyroïdite de Hashimoto et la maladie de Basedow. Ces études ont mis en évidence que les prédispositions génétiques observées étaient la conséquence de variations mineures dans un grand nombre de gènes. Ces variations isolées ne suffisent pas à provoquer la maladie ; c'est leur association combinatoire et leurs interactions avec d'autres facteurs externes (agents infectieux, toxiques...) qui entraînent des effets sur le métabolisme cellulaire, tissulaire et à l'échelle de l'organisme et qui déclenchent la maladie (127).

5.2. Facteurs environnementaux

Chez l'homme, la prévalence des thyroïdites chroniques auto-immunes augmente dans certaines zones géographiques et semblent être corrélées à la consommation d'iode. La prévalence est plus élevée dans les régions où l'ingestion d'iode est élevée. L'apport iodé ne semble cependant pas jouer de rôle majeur dans la pathogénie de la maladie de Basedow dans les régions du monde où il est suffisant.

L'effet potentiel de l'iode sur la fonction thyroïdienne est mal connu, il consisterait à réduire la biosynthèse et la libération des hormones thyroïdiennes par "cytotoxicité" mais également à augmenter l'auto-immunité thyroïdienne. Il a été montré que de fortes doses d'iode étaient toxiques pour les thyrocytes humains *in vitro*; on peut ainsi supposer que, *in vivo*, cette "cytotoxicité" thyrocytaire entraîne une libération d'auto-antigènes suffisante à l'activation des cellules T auto-réactives. D'un autre côté, il est possible qu'une iodation plus importante de la thyroglobuline la rende plus immunogène bien que les mécanismes impliqués demeurent inconnus : *in vitro* il semble que l'iode agisse directement sur les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes B et T. On observerait ainsi une stimulation de l'activité myéloperoxydasique* des macrophages, une accélération de la maturation des cellules dendritiques, une augmentation du nombre de lymphocytes B circulants et une stimulation de la synthèse d'immunoglobulines par les cellules B. L'iode agirait également en favorisant et améliorant la présentation de la thyroglobuline par les cellules présentatrices d'antigènes. L'iode semble également augmenter l'affinité des récepteurs des lymphocytes T pour les molécules du CMH de classe II au-delà du seuil d'activation des lymphocytes T (141, 204).

La maladie de Basedow s'installe en général rapidement, ce qui suggère l'influence de facteurs exogènes précipitant. Le rôle du stress, notamment via les systèmes neuroendocriniens, est fortement suggéré par l'expérience. En effet, de récentes études cas-témoins ont démontré que les patients basedowiens rapportent plus souvent des événements facteurs de stress survenus quelques mois précédant le début des symptômes. Les mécanismes pathophysiologiques responsables de l'influence des facteurs de stress sur les processus auto-immuns sont encore hypothétiques : l'auto-immunité anti-thyroïdienne pourrait être liée à l'altération de l'axe hypothalamo-hypophyso-adrénalien pendant et après la période de stress qui provoquerait une immunosuppression globale (concernant notamment les cellules immunorégulatrices). Les corticostéroïdes*, les endorphines* et les enképhalines*, libérées au cours du stress, ont des activités immunosuppressives *in vivo*. Les corticostéroïdes jouent un rôle majeur de rétrocontrôle négatif sur les réponses immunitaires. Les lymphocytes eux-mêmes peuvent répondre au CRF* (*Corticotrophin Releasing Factor*) en produisant leur propre ACTH* (*Adréno Cortico Tropic Hormone*), qui induit à son tour la sécrétion de corticostéroïdes. Il a été démontré que les corticostéroïdes inhibaient la production de cytokines Th1, tandis qu'ils épargnaient les réponses Th2 : ils orientent dans les réponses immunitaires à médiation humorale (278).

Le rôle d'agents infectieux dans la pathogénie des thyroïdites auto-immunes reste hypothétique. Par exemple, certaines infections, comme les hépatites C chez l'homme, peuvent initier l'apoptose des cellules folliculaires thyroïdiennes et entraîner une maladie thyroïdienne auto-immune. Ces agents infectieux peuvent, en effet, provoquer des lésions cellulaires avec la libération d'auto-antigènes ; ils peuvent également induire l'expression de nouveaux antigènes ou être responsable d'un mimétisme moléculaire avec antigénicité croisée. Même si l'hypothèse virale est envisagée, aucun résultat n'a été obtenu à ce jour (120).

Une autre voie de recherches est indiquée d'une part par l'observation d'une communauté antigénique entre le récepteur thyroïdien de la TSH et une structure de la capsule de certaines bactéries (*Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli*) et d'autre part par la prévalence élevée d'anticorps anti-*Yersinia* chez les basedowiens, au moins dans certaines populations. *Yersinia enterocolitica* possède des sites de liaison pour la TSH et les anticorps provenant de patients basedowiens sont capables de se fixer sur la bactérie et d'inhiber la liaison de la TSH sur cette dernière. Deux protéines capsulaires de *Yersinia enterocolitica* de faible poids moléculaire (5,5 et 8 kDa) contiennent des épitopes responsables d'une réaction croisée avec le récepteur de la TSH ; ces protéines sont appelées TSHR-CRP (*Thyroid Stimulating Hormone Receptor CrossReactive Proteins*) (281).

L'existence de dysfonctions auto-immunes induites par l'utilisation thérapeutique d'interféron alpha (IFN α) recombinant (utilisé notamment pour le traitement des hépatites virales, de tumeurs carcinoïdes et de certaines hémopathies) a été mise en évidence dès les années 80. Près de 10% des patients ainsi traités développent une thyroïdite de Hashimoto. Ces dysfonctions sont souvent réversibles après l'arrêt de l'IFN α (183). Ces dysfonctions surviennent surtout chez des patients porteurs d'une thyroïdite auto-immune latente, comme l'a montré la mesure systématique des anticorps avant traitement, mais elles peuvent aussi survenir de nouveau (54). D'autre part, l'administration d'anticorps monoclonaux anti-CD52, pour traiter les scléroses multiples, peut induire une maladie de Basedow chez un tiers des patients (48). D'autres agents thérapeutiques sont également associés au développement des thyroïdites auto-immunes comme les antirétroviraux utilisés chez les porteurs du VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) et les radiothérapies ionisantes de la thyroïde (105).

L'effet des radiations ionisantes sur l'apparition des thyroïdites chroniques auto-immunes est controversé. Certaines études réalisées sur les populations exposées à l'accident de Tchernobyl, ou sur les survivants des bombes atomiques au Japon ont retrouvé une association entre l'exposition à l'irradiation et l'augmentation de fréquence de positivité des anticorps anti-thyroïdiens. L'association avec une hypothyroïdie éventuelle est moins claire.

Enfin, chez l'homme, le risque de développer une maladie thyroïdienne auto-immune est supérieur chez les fumeurs. Le tabac constitue également un facteur de risque supérieur à la survenue de l'ophtalmopathie basedowienne. En effet, les thiocyanates présents dans le tabac ont

un effet toxique modéré sur la thyroïde et inhibent la capture de l'iode par le thyrocyte, étape indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes iodées (54).

*Chapitre III : Exploration des atteintes
thyroïdiennes*

Le diagnostic d'une dysthyroïdie ne peut être posé que sur un ensemble de signes cliniques (interrogatoire, palpation) mais aussi biologiques. Le rôle du laboratoire, prépondérant grâce à l'évolution des techniques, permet d'une part le diagnostic en évaluant la qualité du fonctionnement (hyper- ou hypo-) et en précisant l'étiologie et d'autre part le suivi de ces pathologies, même à l'état frustre ou infraclinique.

L'évolution des techniques au cours de ces dernières années est le fruit de l'apparition des anticorps monoclonaux (pour la qualité des anticorps) et de marqueur non isotopique (pour la qualité de signal), avec de très bonnes sensibilités et spécificités et un accès technologique à un plus grand nombre de laboratoires. Le bilan actuel fait appel aux techniques d'immunoanalyse, surtout par immunométrie en excès d'anticorps avec détection par des marqueurs enzymatiques ou chimiluminescent ; les techniques de référence pour les dosages hormonaux sont des techniques isotopiques, encore effectuées par quelques laboratoires (44).

Au cours des quarante dernières années, les améliorations dans la sensibilité et la spécificité des explorations biologiques de la thyroïde ainsi que le développement de la biopsie par aspiration à l'aiguille fine et l'amélioration des techniques cytologiques, ont eu un impact considérable sur les stratégies cliniques mises en œuvre dans le diagnostic et la surveillance des maladies thyroïdiennes. Dans les années 50, la seule exploration thyroïdienne disponible appliquée au sérum était le *Protein Bound Iodine* (PBI), une estimation indirecte de la concentration totale circulante de la thyroxine (T4 libre + T4 liée à des protéines sériques). Au début des années 70, et plus récemment, les méthodes de dosages immuno-métriques non compétitifs ou méthodes "sandwich" ont progressivement amélioré la spécificité et la sensibilité des dosages thyroïdiens. Actuellement, des dosages sériques des hormones thyroïdiennes totales (T4T et T3T) et libres (T4L et T3L) sont disponibles (191, 220). En outre, la mesure des protéines du sérum liant les hormones thyroïdiennes c'est-à-dire la *Thyroxin Binding Globulin* (TBG), la *Thyroxin Binding PreAlbumin* (TBPA) et de l'albumine sont disponibles (202). Les améliorations, considérables dans la sensibilité des dosages de la thyrotropine (TSH), permettent maintenant d'utiliser ceux-ci dans le dépistage de l'hyper- comme de l'hypothyroïdie. Plus encore, les dosages sériques de la thyroglobuline (Tg), protéine précurseur des hormones thyroïdiennes, et de la calcitonine (CT) sont devenus des marqueurs tumoraux majeurs dans la prise en charge des patients présentant respectivement, des carcinomes thyroïdiens différenciés et des cancers médullaires de la thyroïde. La reconnaissance de l'auto-immunité comme la cause majeure des dysfonctionnements de la thyroïde a conduit au développement de dosages plus sensibles et plus spécifiques des auto-anticorps anti-péroxydase thyroïdienne (Ac anti-TPO), anti-thyroglobuline (Ac anti-Tg) et anti-récepteur de TSH (Ac anti-R-TSH). Actuellement, les dosages thyroïdiens de routine sont habituellement exécutés sur des échantillons de sérum à l'aide de méthodes manuelles ou, le plus souvent, automatisées qui emploient des anticorps spécifiques (45).

La méthodologie continue à évoluer avec le développement de nouvelles technologies et instrumentations et l'établissement de normes de qualité de plus en plus élevées.

1. Facteurs pré-analytiques

Les variables pré-analytiques et les substances interférentes présentes dans des échantillons peuvent influencer sur la liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines plasmatiques et risquer ainsi d'altérer l'exactitude d'un diagnostic basé sur le dosage des hormones thyroïdiennes T3 et T4, soit liées aux protéines du sérum (T3 et T4 totales), soit sous formes libres (T3L et T4L) et de la TSH sérique. Dans ces circonstances, des patients normothyroïdiens ont fréquemment des concentrations sériques anormales de TSH et/ou d'hormones thyroïdiennes totales et libres. Il peut en être de même suite à la prise de médicaments qui interfèrent avec la synthèse ou la sécrétion des hormones. Lorsqu'il existe une forte suspicion qu'une de ces variables puisse affecter les résultats des dosages, l'avis du clinicien ou du biologiste clinique doit être requise.

De plus, des facteurs iatrogènes comme l'administration de médicaments thyroïdiennes et non thyroïdiennes (par exemple : glucocorticoïdes, β -bloquants) peuvent influencer sur l'exactitude du diagnostic, en conduisant à une interprétation erronée des résultats des dosages. Il faut également tenir compte d'autres facteurs, comme la présence dans le sérum d'auto-anticorps anti-hormones thyroïdiennes, d'anticorps anti-Tg, et d'anticorps hétérophiles, qui peuvent perturber l'exactitude des dosages. Le Tableau VII énumère les facteurs pré-analytiques qui doivent être pris en considération pour l'interprétation des dosages thyroïdiens (31).

Tableau VII : Variables pouvant interférer avec les résultats de l'exploration thyroïdienne (31)

Variables physiologiques	Variables pathologiques	Variables propres au spécimen
-Relation TSH/T4 libre -Age -Grossesse -Variations biologiques	-Dysfonctionnement thyroïdien -Dysfonctionnement rénal ou hépatique -Médications -Maladies systémiques	-Facteurs interférents

1.1. Variables physiologiques

En pratique, chez l'adulte ambulatoire, des variables comme le sexe, la race, la saison, la phase du cycle menstruel, le tabagisme, l'activité physique, le jeûne ou la stase veineuse (induite par la phlébotomie) n'ont que des effets mineurs sur les normes de référence des dosages thyroïdiens. Etant donné que les différences liées à ces variables physiologiques sont plus petites que celles qui sont dues à la méthodologie des dosages, elles sont considérées comme sans conséquences. Par contre, d'autres variables peuvent interférer avec les dosages, la grossesse en est un excellent exemple (96).

1.1.1. La relation TSH/T4 libre dans le sérum

Un certain nombre de conditions cliniques et des agents pharmacologiques peuvent perturber la relation T4L/TSH. Les dosages de T4L sont plus fréquemment trompeurs que ceux de TSH (269).

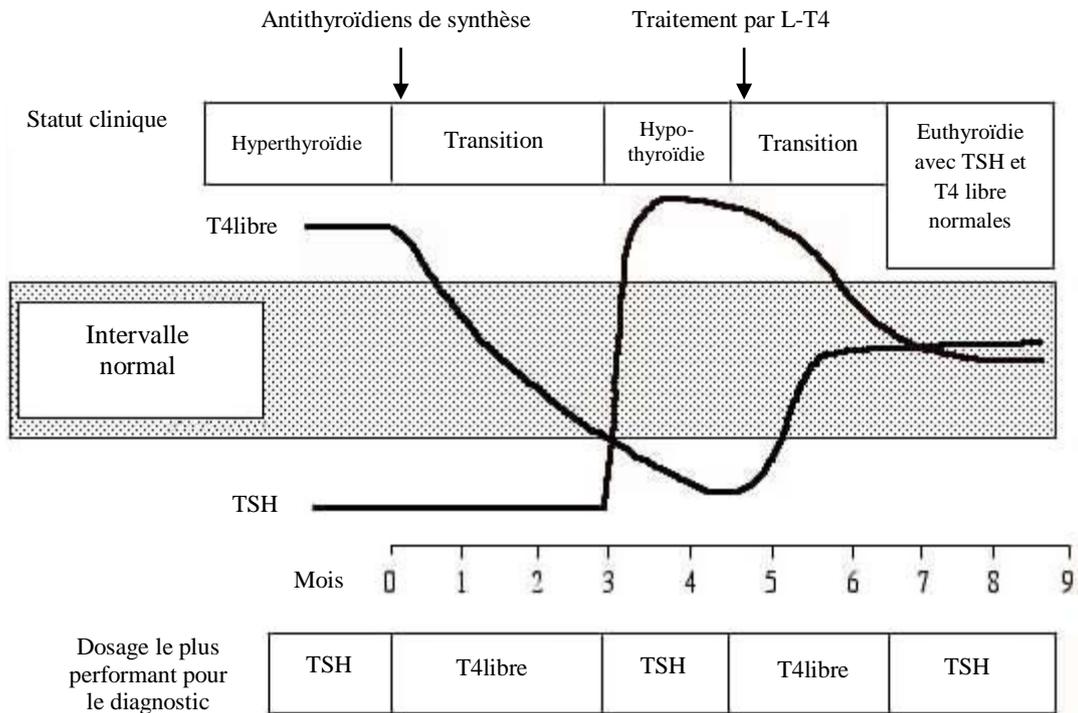
Lorsque la fonction hypothalamo-hypophysaire est normale, il existe une relation log/linéaire inverse entre la TSH sérique et les concentrations de T4L, suite à l'inhibition de la sécrétion de TSH par l'hypophyse par le rétro-contrôle exercé par les hormones thyroïdiennes. Donc, la fonction thyroïdienne peut être évaluée soit directement en mesurant le produit de la glande thyroïde, la T4 (de préférence la T4L), soit indirectement en évaluant le niveau de TSH qui reflète (de façon inverse), les concentrations d'hormones thyroïdiennes auxquelles aura réagi le « thyrostat » hypophysaire. Il s'ensuit qu'un taux élevé de TSH avec une T4L basse sont caractéristiques de l'hypothyroïdie et un taux bas de TSH avec une T4L élevée caractérisent l'hyperthyroïdie. En réalité, maintenant que la sensibilité et la spécificité des dosages de TSH ont été améliorées, il s'avère que l'approche indirecte (par le dosage de la TSH sérique) offre une meilleure sensibilité pour détecter un dysfonctionnement thyroïdien que l'approche directe (par le dosage de la T4L) (126, 254).

Il existe deux raisons pour utiliser une stratégie centrée sur la TSH chez le patient ambulatoire. Les concentrations sériques de la TSH et de la T4L présentent une relation inverse log-linéaire, de sorte que des modifications légères de la T4L entraînent une réponse plus large (amplificatrice) de la TSH sérique (234).

Les variations individuelles étroites des valeurs des dosages thyroïdiens (observées à travers des études chez des jumeaux) suggèrent que chaque individu a un niveau propre de T4L génétiquement prédéterminé (155). Tout excès (même faible) ou toute déficience de la T4L sera détecté par l'hypophyse, par rapport au point de repère individuel de la T4L, et entraînera une réponse amplifiée et inverse de la sécrétion de TSH. Il s'ensuit que dans les stades débutants d'un dysfonctionnement thyroïdien, les anomalies de la TSH sérique précéderont l'apparition d'une T4L anormale, en raison de la réponse exponentielle de la TSH à des modifications, même subtiles de la T4L, alors que cette dernière reste encore dans les normes de référence d'une population. Si les normes de référence d'une population seraient larges, c'est parce qu'elles reflèteraient les différents niveaux individuels de la T4L des membres d'une cohorte de sujets normaux étudiés. (8, 175).

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

(15). Ces anomalies sont abolies lorsqu'un traitement est initié normalisant la TSH sérique (Figure 12) (159).



Patients avec un statut thyroïdien stable : quand le statut thyroïdien est stable et la fonction hypothalamo-hypophysaire intacte, le dosage de la TSH est plus sensible que celui de la T4L pour la détection des anomalies discrètes de l'hormonémie thyroïdienne, excès comme carences (formes dites infra-cliniques). La sensibilité diagnostique supérieure de la TSH sérique reflète la relation log/linéaire qui existe entre TSH et T4L et la grande sensibilité de l'hypophyse pour détecter des anomalies de la T4L par rapport au niveau génétiquement pré-déterminé de la T4L chez chaque individu.

Patients avec un statut thyroïdien instable : le dosage de la T4L sérique est un indicateur plus fiable du statut thyroïdien que celui de la TSH, lorsque l'état métabolique est temporairement instable, comme pendant les 2-3 premiers mois d'un traitement d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. Les patients qui présentent une hypothyroïdie sévère chronique peuvent développer une hyperplasie thyroïdienne hypophysaire, qui peut ressembler à un adénome hypophysaire, mais qui se résorbe après plusieurs mois de traitement par la Levothyroxine* (L-T4). Chez les patients hypothyroïdiens que l'on soupçonne de non "compliance" au traitement de remplacement par L-T4, les mesures couplées de la TSH et de la T4L devraient être employées pour le suivi clinique. De tels patients peuvent présenter des valeurs de TSH sérique et de T4L qui sont discordantes (TSH et T4L élevées), en raison du déséquilibre persistant entre T4L et TSH (44).

Figure 12 : Retard dans la remise à niveau de la TSH hypophysaire pendant les périodes de transition en présence d'un statut thyroïdien instable suite au traitement de l'hyper-ou de l'hypothyroïdie (44)

Les médicaments qui influencent la sécrétion de la TSH par l'hypophyse (par exemple : dopamine, glucocorticoïdes, etc...) ou qui altèrent la liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines plasmatiques sont également susceptibles de donner des valeurs discordantes de TSH.

1.1.2. Effets de l'âge sur les normes de référence des dosages thyroïdiens

- **Adultes**

Malgré certaines études montrant des différences mineures entre sujets âgés et plus jeunes, des normes de référence adaptées à l'âge chez l'adulte normothyroïdien sont inutiles pour les dosages des hormones thyroïdiennes et de la TSH (91). Pour ce qui concerne les sujets âgés normothyroïdiens, la valeur moyenne de la TSH augmente pour chaque décennie, comme d'ailleurs la prévalence des concentrations de TSH sérique basses et élevées, en comparaison avec les sujets plus jeunes (51, 257). Malgré une variabilité plus grande de la TSH sérique chez les sujets plus âgés, il n'y a aucune justification à utiliser des normes de référence élargies ou adaptées à l'âge (71, 184).

- **Nouveau-nés, Nourrissons et Enfants**

Chez l'enfant, l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien subit une modulation et une maturation progressive. Plus spécifiquement, une diminution progressive du rapport TSH/T4L, du milieu de la gestation se manifeste jusqu'à après l'achèvement de la puberté (166). En conséquence, des concentrations plus élevées de TSH sont typiquement observées chez l'enfant (186). Ce processus de maturation implique l'emploi de normes de référence spécifiques pour l'âge pendant la période pédiatrique. Du fait que la plupart des fabricants de " kits " n'ont pas établi individuellement des normes de référence spécifiques pour l'âge, ces limites peuvent être calculées pour des dosages différents en ajustant les limites supérieures et inférieures des normes de l'adulte avec le rapport des valeurs de l'adulte versus l'enfant, comme indiqué dans le tableau VIII (69).

Tableau VIII : Normes de référence relatives pour la TSH et la T4L pendant la grossesse et l'enfance(69)

Age	TSH ratio enfant/ adulte	TSH plages mUI/L	T4L ratio enfant/ adulte	T4L plages pmol/L (ng/dL)
Fœtus à mi-terme	2,41	0,7-11	0,2	2-4 (0,15-0,34)
Sérum du cordon	4,49	1,3-20	0,8	8-17 (0,64-1,4)
Nourrisson à terme	4,28	1,3-19	1	10-22 (0,8-1,9)
3 jours	3,66	1,1-17	2,3	22-49 (1,8-4,1)
10 semaines	2,13	0,6-10	1	9-21 (0,8-1,7)
14 mois	1,4	0,4-7,0	0,8	8-17 (0,6-1,4)
5 ans	1,2	0,4-6,0	0,9	9-20 (0,8-1,7)
14 ans	0,97	0,3-5,0	0,8	8-17 (0,6-1,4)
Adulte	1	0,27-4,2	1	12-22 (0,9-1,8)

L'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien subit une maturation pendant l'enfance jusqu'à la fin de la puberté.

-Les concentrations de TSH et de T4T sont plus élevées chez l'enfant, particulièrement pendant la première semaine de vie et la première année. Ne pas reconnaître ces variations spécifiques au jeune âge risquerait de conduire à ne pas diagnostiquer et/ou à sous-traiter les hypothyroïdies congénitales.

-Pour tous les dosages thyroïdiens, des normes de référence spécifiques pour l'âge devraient être utilisées (69).

Des valeurs plus basses de T3 sérique totale et libre (dosées par la plupart des méthodes) sont observées pendant la grossesse, la période néonatale, chez les personnes âgées et pendant la déprivation calorique (220). De plus, des concentrations plus élevées de T3 totale et libre sont typiquement observées chez les enfants normothyroïdiens. Ceci suggère que la limite supérieure de la T3 chez de jeunes patients (moins de 20 ans) devrait être déterminée pour chaque tranche d'âge : entre 6,7 pmol/L (440 ng/dL) chez l'adulte, et jusqu'à 8,3 pmol/L (540 ng/dL) chez l'enfant de moins de 3 ans (259).

1.1.3. Grossesse

Pendant la grossesse, la production d'œstrogènes augmente progressivement, entraînant une élévation des concentrations moyennes de TBG. Les valeurs de la TBG plafonnent à 2-3 fois celles d'avant la grossesse, et le plateau est atteint vers la vingtième semaine (78, 79). Cette élévation de la TBG conduit à des modifications des normes de référence de la T4 et de la T3 totales, approximativement plus hautes de 1,5 fois les valeurs d'avant grossesse, vers la 16^{ème} semaine. Ces changements sont associés à une diminution de la TSH sérique au cours du premier trimestre, de sorte qu'un taux de TSH sérique infranormal s'observe dans environ 20 % des grossesses normales (181). La diminution de la TSH est attribuée à l'activité de stimulation thyroïdienne de hCG qui présente une homologie de structure avec la TSH (243). Le pic de l'hCG et le nadir de la TSH sérique surviennent ensemble vers 10-12 semaines de gestation. Dans environ 10 % de ces cas (soit 2 % de toutes les grossesses) l'accroissement de la T4 libre atteint des valeurs supranormales et lorsque cette situation se prolonge, ceci peut conduire à un

syndrome intitulé "thyrotoxicose gravidique transitoire*" (TGT), caractérisé par des symptômes et des signes plus ou moins prononcés (104). Cet état est fréquemment associé à une hyperémèse* du premier trimestre de la grossesse (80).

La diminution de la TSH pendant le premier trimestre de la grossesse est associé en général avec un accroissement modeste de la T4L (79). Ensuite, dans le second et troisième trimestre de grossesse, il existe un consensus pour admettre que les taux sériques de T4L et de T3L diminuent d'approximativement 10-20 % sous les moyennes normales. Cette diminution des hormones libres est encore amplifiée quand le statut nutritionnel de la mère en iode est restreint ou carencé. Chez certaines parturientes, la T4L peut tomber en-dessous de la limite inférieure de référence de sujets non gravides. La fréquence des concentrations infranormales de T4L dans ces conditions dépend de la méthode de dosage utilisée (153, 206, 236). Des patientes qui reçoivent un traitement de remplacement par L-T4 et qui deviennent enceintes peuvent nécessiter une plus forte dose quotidienne pour maintenir un taux de TSH sérique normal (142, 30). Le statut thyroïdien de ces patientes devrait être vérifié en mesurant TSH + T4L pendant chaque trimestre de la gestation. Le dosage de T4L devrait être ajusté pour maintenir des concentrations normales de TSH et de T4L. Les concentrations sériques de Tg s'élèvent typiquement pendant la grossesse normale. Les patientes avec un carcinome thyroïdien différencié et chez lesquelles du tissu thyroïdien est toujours présent montrent typiquement un doublement de leur Tg sérique pendant la gestation, et un retour aux valeurs de base dans les 6 à 8 semaines qui suivent l'accouchement (78).

- **L'exploration thyroïdienne chez les patientes enceintes :**

- Le dépistage des dysfonctionnements thyroïdiens en tout début de grossesse (premier trimestre), par le dosage sérique de la TSH, de T4T et de Ac anti-TPO, est important pour détecter des insuffisances thyroïdiennes légères et pour prédire le risque ultérieur de thyroïdite du post-partum (Ac anti-TPO élevé).

- Des titres élevés d'Ac anti-TPO pendant le premier trimestre représentent un facteur de risque de thyroïdite dans le post-partum.

- Le dosage de TSH sérique devrait être employé pour évaluer le statut thyroïdien à chaque trimestre lorsque les parturientes suivent un traitement à base de L-T4, et avec des fréquences de dosage plus rapprochées si la posologie de L-T4 est modifiée.

- Des normes de référence trimestrielles spécifiques devraient être employées pour interpréter les résultats des dosages thyroïdiens chez les patientes enceintes.

- Le dosage de T3 et T4 totales peut être utile pendant la grossesse si des dosages fiables de T4L ne seraient pas disponibles, pour autant que les normes de référence soient 1,5 fois plus élevées que celles de femmes non enceintes (173).

- Lorsque des patientes avec un Carcinome différencié de la thyroïde ont des résidus de tissu thyroïdien normal ou de tissu tumoral, une augmentation de la thyroglobuline (Tg) sérique

pendant la grossesse n'est pas nécessairement une cause d'alarme. La Tg sérique s'élève pendant la grossesse normale et retourne aux valeurs de base dans le post-partum (195).

La disponibilité réduite des hormones thyroïdiennes maternelles peut être un facteur critique compromettant le développement neurologique du fœtus au début de la gestation, avant que la glande thyroïdienne fœtale ne devienne active. Plusieurs études récentes ont montré à la fois des morts fœtales chez les nourrissons nés de mères avec une hypothyroïdie non diagnostiquée, une T4L basse ou des TPO-Ab positifs (194). Cependant, une étude suggère que l'identification précoce et le traitement de l'hypothyroïdie infra-clinique pourraient éviter les effets à long terme de faibles niveaux d'hormones thyroïdiennes sur les systèmes psychomoteurs et auditifs du nouveau-né (198).

1.2. Variables pathologiques

1.2.1. Médicaments

Les médicaments peuvent affecter les dosages thyroïdiens aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*. Ceci peut conduire à des erreurs d'interprétation des résultats de laboratoire et à un diagnostic inapproprié, ou à réaliser des dosages complémentaires inutiles et donc à un accroissement des coûts de la prise en charge médicale (238, 106).

- **Effets *in vivo*** : en général, la concentration de TSH sérique est moins affectée par des médicaments que les concentrations des hormones thyroïdiennes. Par exemple, l'élévation de la TBG induite par les œstrogènes élève les taux sériques de T4T, mais n'affecte pas la concentration sérique de la TSH, parce que la sécrétion de TSH par l'hypophyse est contrôlée par la T4L, indépendamment des effets des protéines de liaison. Les glucocorticoïdes (à des doses importantes) peuvent abaisser le niveau sérique de la T3 et inhiber la sécrétion de TSH (26, 218). La dopamine* inhibe également la sécrétion de TSH et peut même masquer l'élévation de la TSH dans une hypothyroïdie primaire chez des malades hospitalisés (106). Le propranolol*, souvent administré pour traiter les symptômes de thyrotoxicose, a un effet inhibiteur sur la conversion de T4 en T3. Le propranolol à fortes doses, donné à des sujets sans affection thyroïdienne peut entraîner une élévation de la TSH (73). L'iode, contenu dans des solutions désinfectantes de la peau, des produits de contraste radio-opaques employés en coronarographie* et CT-scanners*, peut entraîner des hyper- comme des hypothyroïdies chez des individus prédisposés (158). En outre, des médicaments anti-arythmiques comme l'amiodarone, contenant de grandes quantités d'iode, utilisés pour le traitement des cardiopathies, ont des effets complexes sur le fonctionnement de la thyroïde, et peuvent induire des hyper- comme des hypothyroïdies chez des individus prédisposés avec Ac anti-TPO positif (148, 33, 149).

- **Effets *in vitro*** : l'administration d'héparine* par voie intraveineuse peut libérer des acides gras libres par la stimulation *in vitro* de la lipoprotéine-lipase, ce qui inhibe la liaison de la T4 aux protéines sériques et élève artificiellement la T4L (156). Dans certaines conditions pathologiques comme l'insuffisance rénale, des constituants anormaux du sérum, comme l'acide

indolacétique peuvent s'accumuler et interférer avec la liaison des hormones thyroïdiennes (99). Les méthodes de dosages thyroïdiens qui utilisent des signaux fluorescents peuvent être sensibles à la présence dans l'échantillon d'agents fluorophores thérapeutiques ou diagnostiques (25).

1.2.2. Maladies non thyroïdiennes sévères

Les malades dans un état grave ont souvent des anomalies de leurs dosages thyroïdiens, mais habituellement pas de dysfonctionnement thyroïdien (43, 109). Ces anomalies, vues dans les affections critiques chroniques ou aiguës, sont considérées comme résultant d'une inhibition centrale " mal-adaptée " des hormones de libération hypothalamiques, dont la TRH (255, 256).

Il est établi que les dosages de T4L et de TSH ont une spécificité réduite pour détecter les dysfonctionnements thyroïdiens lorsque les patients ont des maladies non thyroïdiennes sévères, en comparaison avec les patients ambulatoires (234, 232, 237). Il est généralement recommandé que l'évaluation de la fonction thyroïdienne chez des patients hospitalisés de ce type soit limitée aux symptômes cliniques ou aux antécédents de dysfonction thyroïdienne (237, 133). Les raisons qui expliquent la spécificité réduite des dosages thyroïdiens dans ces circonstances sont multifactorielles. Beaucoup de patients de ce type reçoivent des médicaments tels que dopaminergiques, glucocorticoïdes, furosémide ou héparine lesquels inhibent directement la sécrétion de TSH par l'hypophyse, soit inhibent indirectement la liaison de la T4 aux protéines, comme discuté précédemment. De plus, il a été montré que les affinités de liaison des protéines de transport sont réduites, peut être en raison de la présence d'inhibiteurs endogènes circulants dans certaines de ces conditions pathologiques (236, 99, 167, 267).

La plupart des patients hospitalisés ont des taux de T3 sérique totale et libre bas, mesurés par la plupart des méthodes (191, 221). Avec l'augmentation de la sévérité de la maladie, la T4 sérique totale s'abaisse à son tour, en raison d'une rupture des affinités des protéines de liaison, éventuellement due aux inhibiteurs de la liaison de T4 présents dans la circulation (270, 258). Il faut noter que des valeurs infranormales de T4 totale n'apparaissent que lorsque les affections atteignent des seuils critiques. Si une T4 totale basse n'est pas associée à une TSH sérique élevée (> 20 mUI/L) et si le patient n'est pas gravement atteint, un diagnostic d'hypothyroïdie à une déficience hypophysaire ou hypothalamique serait envisagé (277).

1.3. Variables de l'échantillon

1.3.1. Stabilité

Quelques études ont examiné les effets du stockage des échantillons de sang sur les concentrations sériques des hormones thyroïdiennes totales et libres, de TSH et de Tg (17). En général, les unes entre elles suggèrent que les hormones thyroïdiennes sont relativement stables si l'échantillon est stocké à température ambiante, réfrigéré ou congelé. Tandis que les autres montrent que la T4 sérique reste stable pendant des mois lorsqu'elle est stockée à + 4° C ou pendant des années lorsqu'elle est congelée à - 10°C (174,119). La TSH et la T4T dans des

échantillons séchés de sang total employés pour le dépistage des hypothyroïdies néonatales sont également stables pendant des mois, si les échantillons sont stockés en présence d'un dessiccant. La TSH sérique a été rapportée comme étant légèrement plus stable que la T4 (265). Il est important de noter cependant, que des échantillons non congelés de patients qui reçoivent de l'héparine peuvent voir générer des acides gras libres *in vitro*, lesquels risquent d'élever faussement la T4L lorsque celle-ci est dosée par certaines techniques (156).

1.3.2. Constituants du sérum

L'hémolyse, la lipémie*, et l'hyper-bilirubinémie* ne produisent en général pas d'interférences significatives dans les dosages radio-immunologiques. Cependant, les acides gras libres peuvent déplacer la T4 des protéines de liaison sériques, ce qui peut partiellement expliquer les valeurs de T4T basses rencontrées souvent dans les maladies thyroïdiennes non auto-immunes (135).

1.3.3. Les anticorps hétérophiles

Les anticorps hétérophiles* peuvent se rencontrer dans le sérum des patients. Ces anticorps se divisent en deux groupes. Soit des anticorps faiblement réactifs, multi-spécifiques et poly-réactifs correspondant fréquemment à un facteur rhumatoïde (de type IgM), soit des anticorps largement réactifs induits par les infections ou par l'exposition à des traitements contenant des anticorps monoclonaux (171, 147). Ceux-ci sont parfois appelés anticorps humains anti-souris, *Human Anti-body Mouse Anti-body* (HAMA). Alternativement, de tels anticorps peuvent correspondre à des immunoglobulines humaines anti-animales ou *Human Anti-body Anti-Animals* (HAAA), produits contre des antigènes spécifiques bien définis après exposition à un agent thérapeutique lequel contient des antigènes d'origine animale (par exemple: anticorps de souris) ou encore à la suite d'une immunisation occasionnelle dans le cadre d'une exposition sur les lieux de travail (par exemple : les travailleurs manipulant des animaux) (97). HAMA comme HAAA affectent la méthodologie des immuno-dosages plus que des tests immunologiques par compétition, en créant un pont entre l'anticorps de capture et l'anticorps du signal, entraînant ainsi un faux signal et, comme conséquence, des valeurs de mesure très élevées et inappropriées (22, 122). Le résultat impropre n'est pas nécessairement anormal, et peut très bien se retrouver inopportunément normal. Les producteurs des dosages de laboratoire essaient actuellement d'utiliser diverses approches pour traiter cette question des HAMA, avec des degrés de réussite variables, incluant par exemple l'emploi de combinaisons chimériques d'anticorps et d'agents bloquants afin de neutraliser les effets des HAMA sur leurs dosages (222).

1.3.4. Collecte des échantillons et procédure

La plupart des fabricants recommandent le sérum comme échantillon préféré plutôt que du plasma sur EDTA* ou traité à l'héparine. Pour obtenir des résultats optimaux et un rendement maximal du sérum, il est recommandé de laisser les échantillons de sang total coaguler pendant

30 minutes au moins avant centrifugation et séparation. Le sérum peut ensuite être stocké à +4-8° C pendant une semaine. Le stockage à -20°C est recommandé si le dosage doit être réalisé après plus d'une semaine. La collecte de sérum en tubes de " gel-barrière " n'affecte pas les résultats de la plupart des dosages de TSH et d'hormones thyroïdiennes (31).

2. Dosages thyroïdiens

Les dosages biologiques s'attachent à mettre en évidence une hypo- ou hyperthyroïdie et l'auto-immunité thyroïdienne, qui est mise en évidence par la présence d'auto-anticorps antithyroïdiens (Tableau IX) (31).

Tableau IX : Diagnostic biologique des hypo-hyperthyroïdies (31)

	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 polyglobulie, parfois anémie. • Neutropénie 	<ul style="list-style-type: none"> • Microcytose avec polyglobulie. • 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 TBG, TBPA 	<ul style="list-style-type: none"> • Dosage d'auto-anticorps : anti R-TSH, anti-TPO • Dosage des TBG, TBPA • Dosage de la thyroglobuline

2.1. Dosage de la thyroxine totale (T4T) et de la triiodothyronine totale (T3T)

La T4 est l'hormone principale sécrétée par la thyroïde. La totalité de la T4 circulante provient de la sécrétion thyroïdienne, alors que seulement près de 20 % de la T3 circulante est d'origine thyroïdienne. L'essentiel de la T3 dans le sang est produit par des enzymes dans des tissus non-thyroïdiens par 5' monodésiodation de la T4 (140). En fait, la fonction de la T4 apparaît comme celle d'une pro-hormone de la T3, biologiquement plus active. La majeure partie de la T4 circulante (≈ 99,98 %) est liée à des protéines de transport plasmatiques spécifiques: la TBG (60-75 %), la TBPA (15-30 %) et l'albumine (≈10 %) (275, 202). Approximativement 99,7% de la T3 circulante sont liés à des protéines de transport plasmatiques, et plus spécifiquement à la TBG. L'affinité de celle-ci pour la T3 ne correspond qu'à 10 % de celle pour la T4. Les hormones thyroïdiennes liées aux protéines ne pénètrent pas dans les cellules et sont ainsi considérées comme biologiquement inertes. Elles fonctionnent comme réservoirs d'hormones thyroïdiennes circulantes alors que les hormones libres présentes à faible concentration entrent facilement dans les cellules par des mécanismes spécifiques de transport membranaire pour exercer leurs effets biologiques. Dans l'hypophyse, le mécanisme de rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes exercé sur la sécrétion de la TSH est principalement médié par la T3 qui est produite *in situ* par la T4 libre entrant dans les cellules thyrotropes (275).

Techniquement, il a été plus facile de développer des méthodes de dosage des concentrations d'hormones thyroïdiennes totales (libres + liées aux protéines), que des tests qui

évaluent les concentrations des fractions d'hormones libres. En effet, les concentrations totales d'hormones (T4T et T3T) sont mesurées aux niveaux «nanomolaires» alors que les concentrations d'hormones libres (T4 libre et T3 libre) le sont dans les plages «picomolaires». Pour être valables, elles doivent être libres d'interférences dues à la concentration d'hormone totale beaucoup plus élevée.

Actuellement, les concentrations sériques de T4T et de T3T sont dosées par des méthodes immunologiques compétitives qui sont désormais non-isotopiques. Elles utilisent des enzymes, la fluorescence ou des molécules chimiluminescentes comme signaux (168). Les dosages d'hormones totales nécessitent la présence d'un inhibiteur (agent déplaçant ou bloquant) tel que l'acide 8-anilino-1-naphtalène-sulfonique (ANS), ou le salicylate pour libérer les hormones des protéines porteuses (60, 31). L'inhibition de la liaison par ces agents ainsi que la dilution importante des échantillons dans les tests modernes, facilitent la liaison des hormones aux anticorps. La concentration de T3T, dix fois moindre que celle de la T4T dans le sang, présente un défi technique de sensibilité et de précision et cela malgré l'emploi d'un volume d'échantillon plus conséquent (110). Bien qu'un dosage fiable de la T3T dans les valeurs élevées soit capital pour diagnostiquer l'hyperthyroïdie, un dosage fiable dans les plages normales est aussi important pour ajuster les dosages d'antithyroïdiens ainsi que pour détecter une hyperthyroïdie chez des patients hospitalisés, chez lesquels une valeur de T3 paradoxalement normale peut indiquer une hyperthyroïdie. Malgré la disponibilité de préparations hautement purifiées de L-thyroxine et de L-triiodothyronine cristallisées aucune méthode de référence pour la T4T ou la T3T n'a encore été établie (42, 240). La nature hygroscopique* des préparations cristallisées peut influencer sur l'exactitude de la pesée gravimétrique (245).

2.1.1. L'exactitude diagnostique des dosages d'hormones totales

L'exactitude diagnostique des dosages d'hormones thyroïdiennes totales équivaldrait à celle des hormones libres si tous les patients avaient des niveaux de protéines liantes identiques (TBG, TBPA et albumine) avec des affinités similaires pour les hormones thyroïdiennes. Malencontreusement des concentrations sériques anormales de T4T et de T3T sont plus fréquemment la conséquence d'anomalies des protéines porteuses que de véritables dysfonctionnements thyroïdiens. Des anomalies de la TBG sérique, à la suite d'une grossesse ou d'une thérapie œstrogénique, ainsi que des anomalies génétiques des protéines porteuses, sont fréquemment rencontrées en pratique clinique (223). Des concentrations anormales de TBG et/ou d'affinité pour les hormones thyroïdiennes peuvent altérer le rapport entre les dosages d'hormones libres et totales (227). En outre, le sérum de certains patients contient d'autres protéines de liaison anormales telles que des auto-anticorps anti-hormones thyroïdiennes. Ils rendent les dosages d'hormones totales non fiables pour le diagnostic (16, 47). Ces anomalies des protéines de liaison compromettent l'utilisation des dosages de T4T ou de T3T isolément pour l'appréciation de l'état fonctionnel thyroïdien. Les dosages sériques de T4T et de T3T font plutôt partie de tests à deux volets incluant également une évaluation de l'état des protéines liantes.

Celle-ci est réalisée, soit directement par dosage immunologique de la TBG, soit par un test « d'adsorption ». Spécifiquement, le rapport mathématique entre la concentration d'hormones totales et le résultat du test « d'adsorption » est employé comme « index » d'hormones libres. Des indices d'hormones libres (IT4L et IT3L) ont été employés comme estimation de dosages d'hormones libres depuis trois décennies. Ils sont rapidement remplacés par un test immunologique, unique, d'estimation d'hormones libres (89).

2.1.2. Intervalles de référence normaux pour les T4T et T3T sériques

Les valeurs sériques de T4T présentent une certaine variabilité selon les méthodes. La référence typique est approximativement de 58 à 160 nmol/L (4,5-12,6 µg/dL). De la même manière, les valeurs sériques de T3T sont dépendantes de la méthode employée, avec des plages de référence approchant 1,2 à 2,7 nmol/L (80 - 180 ng/dL). Les dosages d'hormones totales (T4T et T3T) devraient rester facilement disponibles pour évaluer des dosages discordants d'hormones libres.

Des concentrations sériques anormales de T4T et de T3T sont plus souvent dues à des anomalies des protéines de liaison et non à des dysfonctionnements thyroïdiens.

- L'utilisation de tests d'estimation de la T4L est préférable aux dosages de la T4T quand la concentration de TBG est anormale. Cependant, le dosage de la T4L peut être sans valeur diagnostique quand l'affinité de la TBG est modifiée ou des protéines liant la T4, anormales, sont présentes.
- Les dosages de T4T et de T3T doivent rester disponibles afin de conserver la possibilité d'évaluer les causes de discordances des dosages de T4L et de T3L (31).

2.2. Dosages de la thyroxine libre (T4L) et de la triiodothyronine libre (T3L)

La T4 circulante est plus fortement liée aux protéines de transport sériques contrairement à la T3. Par conséquent, la fraction de T4 libre (T4L) est très inférieure à celle de la T3 libre (respectivement, 0,02% et 0,2%, pour T4L et T3L). Malheureusement, les procédés physiques seules capables de séparer avec précision les hormones libres de la fraction prédominante liée aux protéines (dialyse à l'équilibre, ultrafiltration et filtration sur gel), sont techniquement exigeantes, difficiles à utiliser et relativement chères pour un usage de routine en biologie clinique (31).

La biologie clinique de routine utilise une variété de dosages des hormones libres. Ils estiment la concentration des hormones libres en présence des hormones liées aux protéines. Ces estimations des hormones libres emploient, soit, une stratégie à deux tests pour calculer un "index" d'hormone libre ou une variété d'approche de dosages du ligand (191, 57). En réalité, malgré les affirmations des fabricants, la plupart, sinon tous les dosages de la T4L et de la T3L sont, dans une plus ou moins grande mesure, dépendants des protéines porteuses (266). Cette dépendance de la liaison aux protéines a un impact négatif sur l'exactitude diagnostique des

méthodes de dosage des hormones libres. Elles sont, en effet, sujettes à une variété d'interférences qui peuvent conduire à des erreurs d'interprétation ou à des conclusions fausses. De telles interférences incluent la sensibilité à des anomalies des protéines, aux effets *in vivo* ou *in vitro* de divers médicaments, à un niveau élevé d'acides gras libres et à des inhibiteurs endogènes ou exogènes de la liaison des hormones aux protéines, présents dans certaines conditions (47).

Le dosage d'hormones libres en biologie clinique est réalisé en utilisant, soit le calcul d'index qui exige deux tests séparés, soit le dosage en une étape du ligand, soit encore en faisant appel à des méthodes par séparation physique qui isolent les hormones libres de celles liées aux protéines avant le dosage direct d'hormone dans la fraction libre. Les dosages sont étalonnés, soit, à partir de solutions qui contiennent des concentrations d'hormones établies par gravimétrie, soit, ils utilisent un calibrateur avec des valeurs assignées par une méthode de séparation physique (dialyse à l'équilibre et/ou ultrafiltration). Les méthodes par séparation physique sont trop onéreuses pour un usage clinique courant. L'évaluation des index d'hormones libres et les dosages directs de celles-ci sont les plus communément utilisés en biologie clinique, où ils sont généralement exécutés par des techniques automatisées d'immuno-analyse (169).

Les méthodes d'index sont des estimations des hormones libres qui exigent deux dosages séparés (89) : un dosage des hormones totales (T4T ou T3T) et une évaluation de la concentration des protéines de liaison des hormones thyroïdiennes utilisant un test immunologique pour la TBG, ou un test " d'adsorption " de la T4 ou de la T3 appelé rapport de liaison des hormones thyroïdiennes (THBR pour *Thyroid Hormone Binding Ratio*). Les index peuvent également être calculés à partir d'un dosage de T4T associé à une évaluation de la fraction de T4 libre déterminée par dialyse avec la ¹²⁵IT4. Dans ce cas, la qualité et la pureté du traceur employé ont un impact critique sur l'exactitude de l'index (169, 172, 128).

Les Dosages du ligand pour l'estimation de la T4 libre et la T3 libre emploient, soit une approche en deux étapes, soit en une seule. Les tests en deux étapes utilisent une séparation physique des hormones libres et liées avant le dosage des hormones libres par un dosage immunologique sensible. Alternativement, un anticorps est utilisé pour une extraction immunologique d'une partie du ligand présent dans l'échantillon avant quantification. Par contraste, les dosages du ligand en une étape visent à quantifier les hormones libres en présence des protéines de liaison. Les méthodes en deux étapes sont moins enclines aux artefacts non spécifiques. Les méthodes à une étape peuvent être faussées quand l'échantillon et les étalons ont une affinité différente pour le traceur du test (236, 47, 56).

La seule raison de choisir une méthode pour doser les hormones thyroïdiennes libres (T4L ou T3L) de préférence à un dosage des hormones thyroïdiennes totales (T4T ou T3T) est d'améliorer l'exactitude diagnostique afin de détecter une hypo- ou une hyperthyroïdie chez des malades avec des anomalies de liaison des hormones thyroïdiennes qui compromettent la valeur diagnostique du dosage des hormones totales (236, 42).

2.3. Dosage de la thyrotropine (TSH)

Depuis plus de 25 ans, les dosages de TSH sont capables de détecter des augmentations des taux sériques caractéristiques de l'hypothyroïdie primaire. Par leur sensibilité accrue, ces méthodes peuvent aujourd'hui, aussi, détecter des valeurs basses typiques de l'hyperthyroïdie. Ces nouvelles techniques sont le plus souvent des méthodes immuno-métriques non isotopiques adaptées sur automates d'immuno-analyse. Ces dosages atteignent pour la plupart une sensibilité fonctionnelle (SeF) de 0,02 mUI/L ou moins, ce qui est la limite de détection nécessaire pour couvrir toute la zone de mesure de TSH rencontré de l'hypo- à l'hyperthyroïdie. Avec cette sensibilité, il est possible de mieux quantifier les états de thyrotoxicose (en distinguant les hyperthyroïdies sévères à TSH < 0,01 mUI/L, des hyperthyroïdies frustes ou subclinique dont la TSH reste comprise entre 0,01 et 0,1 mUI/L), de mieux suivre la récupération hypophysaire lors du traitement de ces hyperthyroïdies, de mieux adapter les traitements freinateurs, de suivre les patients hospitalisés en mauvais état général (240).

En quelques années, l'augmentation de la sensibilité des dosages de TSH a modifié la stratégie diagnostique de dysfonctions thyroïdiennes. Il est actuellement admis que le dosage de TSH est un test plus sensible que celui de la mesure de T4L pour détecter une hypo- et une hyperthyroïdie. Pour diagnostiquer une dysfonction thyroïdienne, de nombreux pays recommandent le dosage de TSH seul, pour les patients ambulatoires (à condition que la SeF du dosage soit < 0,02 mUI/L, ce qui est la caractéristique des dosages de troisième génération). L'approche par les dosages de TSH et T4L est préférée lorsque l'axe hypothalamo-hypophysaire n'est pas intègre, lors d'hypo- ou d'hyperthyroïdie d'origine centrale: tumeurs hypophysaires sécrétant de la TSH, état de résistance aux hormones thyroïdiennes. Certaines interférences ou situations exceptionnelles peuvent être repérées par de discordances dans le rapport TSH/T4L, ce que ne permet pas le seul dosage de TSH.

Après avoir confirmé une anomalie importante du taux de TSH, il est utile d'en rechercher l'étiologie par la mise en évidence d'anticorps antithyroïdiens qui prouveront l'existence d'une auto-immunité thyroïdienne (31).

2.3.1. Hétérogénéité de la molécule de TSH

Dans le sang, la TSH est une molécule hétérogène qui présente différentes isoformes circulantes. Ces isoformes sont aussi présentes au niveau hypophysaire. Actuellement les standards, utilisés dans les dosages, proviennent d'extraits hypophysaires. Ils pourraient être dans le futur, remplacés par des préparations de TSH humaine recombinante qui serviraient de standards primaires. Les méthodes immuno-métriques actuelles utilisent des anticorps monoclonaux anti-TSH qui ne croisent plus avec les autres hormones glycoprotéiques. Ces dosages peuvent cependant détecter des isoformes de TSH anormales secrétées soit par des sujets euthyroïdiens, soit par des patients présentant des pathologies hypophysaires et induire des taux de TSH paradoxalement normaux et même élevés pour la majorité des méthodes (13, 189).

Par exemple, au cours d'une hypothyroïdie centrale, des isoformes de TSH anormalement glycosylées et à activité biologique réduite sont secrétées. De même une tumeur hypophysaire sécrétant des isoformes de TSH à activité biologique exacerbée peut donner des concentrations de TSH sérique paradoxalement normale chez des sujets dont la thyroïde est hyperfonctionnelle (188).

2.3.2. Problèmes techniques

Les élévations de TSH artéfactuelles peuvent être dues à des étapes de lavage/rinçage mal réalisées (233), à des anticorps hétérophiles (HAMA) qui jouent le rôle de pont entre les anticorps du dosage et créent un signal positif erroné (131).

2.3.3. Détection des interférences dans un dosage de TSH

Le traditionnel test de dilution ne permet pas de détecter toutes les interférences. Le meilleur moyen, d'en rechercher une interférence, est de vérifier le résultat par un dosage d'un autre fabricant. Quand le résultat varie de plus de 50 %, c'est qu'il existe une interférence. Devant un taux de TSH anormalement bas, une épreuve de stimulation par la TRH peut être utile; devant un taux de TSH anormalement élevé c'est un test de freinage qui sera réalisé. Pour des sujets normaux, l'épreuve de stimulation doit accroître le taux de TSH d'au moins 4 mUI/L. Lors d'une épreuve de freinage, il doit décroître de 90 % en 48 heures (233).

2.3.4. Intervalles de référence pour la TSH

En dépit de différences modestes en rapport avec l'âge et le sexe, il n'apparaît pas nécessaire, en pratique clinique, d'ajuster l'intervalle de référence pour ces facteurs (45). Les taux de TSH sérique montrent une variation diurne, avec un pic survenant la nuit et le nadir, qui représente approximativement 50 % de la valeur du pic, survenant entre 10 et 16 H. Les variations biologiques ne doivent pas influencer l'interprétation diagnostique d'un dosage de TSH, étant donné que dans leur majorité les prélèvements sont réalisés pour des patients en ambulatoire entre 8 et 18 heures et que les intervalles de référence de TSH sont, le plus souvent, établis à partir d'échantillons collectés pendant cette période. Les intervalles de référence de la TSH sérique doivent être établis à partir d'échantillons provenant de sujets euthyroïdiens, ambulatoires, sans anticorps anti-thyroperoxydase, sans dysfonction thyroïdienne personnelle ou familiale et sans goitre visible. La variation des intervalles de référence d'une méthode à une autre peut refléter les différences dans la reconnaissance épitopique des anticorps utilisés dans les différents kits mais aussi un manque de rigueur dans la sélection des sujets considérés comme normaux (271).

Les intervalles de référence pour la TSH doivent être établis avec un intervalle de confiance à 95% venant de la transformation logarithmique des valeurs de TSH d'au moins 120 volontaires normaux, euthyroïdiens rigoureusement choisis et qui n'ont :

- Aucun anticorps anti-thyroïdien détectable : pas d'anticorps anti-thyroperoxydase ou d'anticorps anti-thyroglobuline (mesurés par un immuno-dosage sensible).
- Aucun passé de dysfonction thyroïdienne personnel ou familial.
- Aucun goitre visible ou palpable.
- Aucune médication (sauf les œstrogènes) (27).

-Limites supérieures de référence pour la TSH

Pendant ces deux dernières décennies, la limite supérieure de l'intervalle de référence pour la TSH a décliné régulièrement de 10 à 4,0 - 4,5 mUI/L. Cette diminution reflète plusieurs facteurs y compris l'amélioration de la sensibilité et des spécificités des anticorps monoclonaux utilisés dans les dosages immuno-métriques, la reconnaissance de la distribution normale des valeurs logarithmiques des taux de TSH -et cela est important- les améliorations des sensibilités et spécificité des tests de recherche des anticorps anti-thyroïdiens utilisés en pré-tri des sujets.

L'étude récente de suivi de la cohorte Wickham a trouvé que les sujets avec une TSH sérique > 2 mUI/L lors de leur première évaluation ont eu une probabilité plus élevée de développer une hypothyroïdie pendant les vingt prochaines années surtout si les anticorps anti-thyroïdiens étaient élevés (257). Cette augmentation de probabilité a été aussi observée pour les sujets négatifs en anticorps. Il est probable que de tels sujets avaient des taux faibles d'anticorps anti-thyroïdiens, mais ceux-ci n'étaient pas détectés alors par la méthode peu sensible par agglutination de recherche des anticorps anti-microsomaux. Même les dosages actuels sensibles d'anticorps anti-thyroperoxydase peuvent ne pas identifier tous les individus présentant une insuffisance thyroïdienne occulte. Dans le futur, il est probable que la limite supérieure du domaine de référence normal pour la TSH serait réduite à 2,5 mUI/L parce que l'intervalle de référence à 95 % des volontaires normaux, rigoureusement sélectionnés, ont des valeurs de TSH, dans le sérum, comprises entre 0,4 et 2,5 mUI/L (251).

-Limites inférieures de référence de TSH

Avant l'ère des dosages immuno-métriques, les dosages de TSH étaient trop peu sensibles pour détecter les valeurs les plus basses du domaine de référence (92). Les méthodes actuelles sont capables de mesurer des TSH entre 0,2 et 0,4 mUI/L (233). Comme la sensibilité fonctionnelle de ces méthodes a été améliorée, il y a eu un intérêt croissant à définir la vraie limite inférieure de la normalité pour déterminer l'existence clinique d'une hyperthyroïdie frustrée (sub-clinique). Les études actuelles suggèrent que des valeurs de TSH dans la plage de normalité de 0,1 à 0,4 mUI/L peuvent représenter un excès en hormones thyroïdiennes et chez les patients âgés être associées à un risque accru de fibrillation auriculaire et de mortalité cardio-vasculaire. Il est donc important d'exclure des sujets avec goitre et toute pathologie de la cohorte normale sélectionnée pour l'étude des valeurs de référence (224, 184).

2.4. Dosage des auto-anticorps antithyroïdiens (anti-Tg, anti-TPO et anti-R-TSH)

Les maladies auto-immunes thyroïdiennes provoquent des dégâts cellulaires et modifient la fonction de la glande thyroïde par des mécanismes humoraux et cellulaires. Les dégâts cellulaires se produisent quand les lymphocytes T sensibilisés et/ou les auto-anticorps se fixent aux membranes des cellules thyroïdiennes provoquant des lyses cellulaires et des réactions inflammatoires. Des modifications dans la fonction de la glande thyroïde résultent de l'action d'auto-anticorps stimulants ou bloquants sur les récepteurs de la membrane cellulaire. Trois auto-antigènes thyroïdiens principaux sont impliqués dans les atteintes thyroïdiennes auto-immunes. Il s'agit de la thyroperoxydase (TPO), la thyroglobuline (Tg) et le récepteur de la TSH. D'autres auto antigènes, comme le co-transporteur Na^+/I^- (NIS) ont également été décrits, mais, pour l'instant, leur rôle diagnostique dans l'auto-immunité thyroïdienne n'a pas été établi (144).

Les auto-anticorps anti-récepteurs de la TSH sont hétérogènes et peuvent imiter l'action de la TSH et provoquer une hyperthyroïdie, comme cela est observé dans la maladie de Basedow, ou, alternativement, empêcher l'action de la TSH et provoquer une hypothyroïdie. Cette dernière se produit plus particulièrement chez le nouveau-né à cause des anticorps antithyroïdiens apportés par la mère.

Les anticorps anti-TPO ont été impliqués dans les processus de destruction tissulaire associés à l'hypothyroïdie observée dans la thyroïdite de Hashimoto et les thyroïdites atrophiques. L'apparition des anticorps anti-TPO précède habituellement le développement de dysfonctionnements thyroïdiens. Quelques études suggèrent que les anticorps anti-TPO peuvent être cytotoxiques pour la thyroïde (36).

Le rôle pathologique des anticorps anti-Tg reste incertain. Dans les régions riches en iode, les Ac anti-Tg sont principalement recherchés en complément du dosage de la Tg sérique, parce que la présence des Ac anti-Tg peut perturber le dosage de la Tg. Dans les régions carencées en iode, le dosage des Ac anti-Tg peut être utile pour détecter les maladies thyroïdiennes auto-immunes chez les patients avec un goitre nodulaire et pour le suivi d'une thérapie à base d'iode pour goitre endémique* (83).

Les Ac anti-TPO et/ou les Ac anti-Tg sont fréquemment présents dans le sérum des patients atteints de maladie thyroïdienne auto-immune (50). Cependant, occasionnellement, ces patients ont des tests négatifs en auto-anticorps antithyroïdiens. Ces derniers sont présents chez la plupart des patients ayant ou ayant eu une maladie de Basedow. Pendant la grossesse, la présence des anticorps antithyroïdiens est un facteur de risque de dysfonctionnement fœtal ou néonatal à cause du passage trans-placentaire des ces auto-anticorps maternels. La prévalence d'auto-anticorps antithyroïdiens est augmentée quand les patients souffrent d'affections auto-immunes non-thyroïdiennes comme le diabète de type 1 ou l'anémie pernicieuse (62). Le vieillissement est aussi associé à l'apparition d'auto-anticorps antithyroïdiens (146). La

signification clinique de taux faibles d'auto-anticorps antithyroïdiens chez des sujets euthyroïdiens reste encore inconnue (58).

Cependant, des études longitudinales suggèrent que les Ac anti-TPO peuvent être un facteur de risque pour la survenue de dysfonctionnements thyroïdiens comme la thyroïdite du post-partum ainsi que pour le développement de complications auto-immunes dues à l'utilisation de divers agents thérapeutiques (170). Ceux-ci incluent l'amiodarone utilisé dans les cas de maladies cardiaques, l'interféron-alpha pour l'hépatite C chronique et le lithium pour les troubles psychiatriques (149, 32). Le dosage des auto-anticorps antithyroïdiens n'est généralement pas recommandé pour suivre le traitement d'une maladie auto-immune thyroïdienne (65). Ce n'est pas surprenant puisque le traitement d'une maladie auto-immune thyroïdienne s'applique à la conséquence (dysfonctionnement thyroïdien) et non à la cause (auto-immunité) de la maladie. Cependant, des changements dans les concentrations d'auto-anticorps reflètent souvent un changement dans le développement de la maladie (63).

Ces dernières années, des études ont montré qu'au niveau moléculaire, les auto-anticorps réagissent avec leurs auto-antigènes cibles, en se liant à des sites ou des épitopes « conformationnels ». Le terme « conformationnel » fait référence à l'exigence d'une structure tri-dimensionnelle spécifique pour chacun des épitopes reconnus par les auto-anticorps. En conséquence, les résultats des dosages dépendent fortement de la structure moléculaire de l'antigène utilisé dans le test. De petits changements dans la structure d'un épitope donné peuvent se traduire par une baisse ou une perte dans la reconnaissance de l'auto-antigène par les anticorps dirigés contre cet épitope. Récemment, des anticorps anti-TGPO à spécificité double qui reconnaissent à la fois la Tg et la TPO ont été mis en évidence dans le sang de patients atteints de maladie auto-immune thyroïdienne (59).

Différences de sensibilité et de spécificité dans les dosages des anticorps antithyroïdiens :

- Reconnaître et comprendre que les résultats des dosages d'anticorps anti-thyroïdiens dépendent de la méthode de dosage utilisé.
- Les méthodes de dosages ne reconnaissent pas tous les paratopes parmi ceux qui sont présents dans les populations hétérogènes d'anticorps sériques.
- Les différences dans les dosages d'anticorps anti-thyroïdiens reflètent des différences dans les préparations d'antigènes, de récepteurs (dosages des récepteurs) ou de cellules (dosages biologiques) utilisées pour le dosage.
- Les différences dans les dosages peuvent provenir d'une contamination du réactif antigénique par d'autres auto-antigènes.
- Les différences dans les dosages peuvent provenir du principe de dosage (c.-à-d. dosage immunologique compétitif ou non compétitif) aussi bien que du système de détection utilisé.
- Les différences dans les dosages peuvent provenir de l'utilisation de standards secondaires différents (103).

Les limites de référence pour les dosages d'anticorps antithyroïdiens devraient être établies à partir de 120 sujets « normaux », n'ayant jamais eu de maladies thyroïdiennes : la sélection des sujets devrait minimiser l'inclusion de personnes avec une prédisposition pour une maladie thyroïdienne auto-immune. Les sujets normaux devraient être :

- De sexe masculin.
- Jeunes (< 30 ans).
- Avec des taux de TSH sérique entre 0,5 et 2,0 mUI/L.
- Sans goitre.
- Sans passé personnel ou familial de maladie thyroïdienne.
- Sans maladie auto-immune non thyroïdienne (par exemple lupus* ou diabète) (196).
-

2.4.1. Dosage des auto-anticorps anti-thyroglobuline (Ac anti-Tg)

La thyroglobuline présente un degré d'hétérogénéité élevée dû à des différences apportées par ses modifications post-traductionnelles (glycosylation, iodation, sulfatation). Pendant le processus de synthèse et de libération des hormones thyroïdiennes, la Tg est polymérisée et dégradée. Par conséquent, la structure immunologique de la Tg est extrêmement complexe. Les caractéristiques des préparations de Tg peuvent varier largement selon l'origine du tissu thyroïdien humain et le procédé de purification utilisé. C'est le premier indice expliquant pourquoi les dosages des Ac anti-Tg et de la Tg sont si difficiles à standardiser (31).

Les principes de dosage des Ac anti-Tg ont évolué de l'immunofluorescence sur coupes de tissu thyroïdien à des méthodes par agglutination passive de globules rouges tannés jusqu'aux plus actuels dosages immunologiques compétitifs et non compétitifs. Cette évolution technique a amélioré la sensibilité et la spécificité des dosages des anticorps anti-Tg sériques. Cependant, parce que les dosages plus anciens sont encore utilisés concurremment aux plus récents dans les laboratoires cliniques. Les dosages sont étalonnés avec des préparations brutes ou purifiées d'Ac anti-Tg en mélangeant les sérums de patients ou des préparations d'immunoglobulines de donneurs. D'autres raisons entraînant des différences entre méthodes sont en rapport avec l'hétérogénéité des Ac anti-Tg eux-même (213, 214). La variabilité inter-essais des taux sériques des anticorps anti-Tg peut également, refléter des différences qualitatives dans l'affinité et la spécificité épitopique des Ac anti-Tg présents dans différents échantillons sériques de patients présentant diverses conditions thyroïdiennes et immunologiques. Une autre raison pour expliquer les différences inter-essais est l'interférence de taux élevés d'antigène circulant (Tg) dans le principe même du dosage, comme déjà observé souvent dans les cas de maladie de Basedow avec métastases de carcinome thyroïdien différencié (64).

-Prédominance et limites de référence pour les Ac anti-Tg

La prédominance et les valeurs limites normales pour les Ac anti-Tg dépendent de la sensibilité et la spécificité des dosages (235). Des études ont rapporté une prévalence des Ac anti-Tg, mesurés par un dosage immunologique par compétition, de ~ 10 % dans la population générale, (96). La prédominance des Ac anti-Tg apparaît deux fois plus élevée que la normale pour les patients ayant un carcinome thyroïdien différencié (~ 20 %) (235). La signification clinique de taux faibles en Ac anti-Tg qui seraient indétectables par les anciennes méthodes par agglutination reste à préciser. Il a été suggéré que des taux faibles puissent représenter des anticorps « naturels » chez les individus normaux ou une réponse anticorps « nettoyante » faisant suite à la libération d'antigène lors d'une chirurgie thyroïdienne ou d'une thérapie à l'iode radioactif. Par ailleurs, des taux faibles peuvent indiquer une maladie thyroïdienne auto-immune silencieuse sous-jacente. Divers dosages des Ac anti-Tg rapportent des valeurs limites normales différentes. En particulier, quelques dosages de ces auto-anticorps rapportent que les sujets normaux devraient avoir des valeurs en dessous de la limite de détection du dosage, d'autres dosages mentionnent une « zone normale ». Quand le dosage des Ac anti-Tg est utilisé en complément du dosage de la Tg sérique, la signification des taux faibles d'Ac anti-Tg se rapporte moins à leur valeur physiopathologique qu'à leur capacité d'interférer dans le dosage de la Tg sérique (58).

-Sensibilité et précision des dosages des Ac anti-Tg

Les dosages quantitatifs sensibles des Ac anti-Tg constituent un test complémentaire essentiel au dosage de la Tg sérique. Les dosages qualitatifs par agglutination ne sont pas suffisamment sensibles pour détecter les concentrations basses des Ac anti-Tg qui peuvent interférer avec le dosage de la Tg sérique. Les valeurs absolues rapportées par différents dosages immunologiques des Ac anti-Tg sont très variables, ce qui empêche d'utiliser des dosages de fabricants différents pour l'étude en série de patients ayant un carcinome thyroïdien différencié. Il y a deux types de dosage immunologiques pour les anticorps anti-Tg. Le premier est caractérisé par des limites de détection basses et une limite normale de référence indétectable (179, 211). De tels dosages suggèrent que la présence des Ac anti-Tg est un signe pathologique. L'autre type de dosage rapporte des limites de détection plus élevées et mentionne une « zone normale de référence » pour les Ac anti-Tg. Il est probable que les valeurs de cette « zone normale » détectable représentent simplement un « bruit de fond » non spécifique du dosage dû à la faible sensibilité du test ou à des problèmes de spécificité puisque ces valeurs faibles de « zone normale » n'interfèrent pas avec les mesures de la Tg sérique (64, 235).

2.4.2. Dosage des auto-anticorps anti-thyroperoxydase (Ac anti-TPO)

La thyroperoxydase est impliquée dans la synthèse des hormones thyroïdiennes et elle se situe au pôle apical de la cellule folliculaire. Plusieurs isoformes correspondant à des épissages différentiels de l'ARN de la TPO ont été décrits. Les molécules de TPO peuvent aussi différer au niveau de leur structure tri-dimensionnelle, de leur glycosylation et de leur liaison à l'hème. La plupart des molécules de TPO n'arrivent pas à la membrane apicale et sont dégradées dans la cellule (31).

Les auto-anticorps anti-TPO ont été décrits initialement comme les auto-anticorps anti-microsomaux puisqu'ils réagissaient avec des préparations brutes de membranes de cellules thyroïdiennes. L'antigène microsomal était ultérieurement identifié comme étant la TPO. Des dosages plus anciens de ces auto-anticorps anti-microsomaux, par immunofluorescence ainsi que par agglutination passive de globules rouges tannés, sont encore utilisés en plus des nouveaux dosages immunologiques, compétitifs et non compétitifs, des Ac anti-TPO qui sont plus sensibles. Ces nouvelles méthodes immunologiques remplacent actuellement l'ancien dosage par agglutination des auto-anticorps anti-microsomaux parce qu'ils sont quantitatifs, plus sensibles et peuvent être automatisés facilement. Cependant, il y a de grandes variations dans la sensibilité et la spécificité des nouveaux dosages des Ac anti-TPO. Pour partie, ces variations proviennent de différences dans les préparations de TPO utilisées dans les différentes trousse de dosage. Lorsqu'elle est extraite du tissu thyroïdien humain, la TPO peut être utilisée comme une préparation brute de membrane ou bien être purifiée par différentes méthodes. La spécificité du dosage peut également différer à cause de la contamination par d'autres antigènes thyroïdiens, particulièrement la Tg, et/ou à cause des variations dans la structure tri-dimensionnelle de la TPO. L'utilisation de TPO humaine recombinante élimine le risque de contamination mais ne résout pas le problème des différences dans la structure de la TPO qui dépend de la technique utilisée pour la purifier. La plupart des dosages des Ac anti-TPO actuels sont quantifiés en unités internationales (39).

Dosages conseillés pour les Ac anti-TPO :

- Des dosages immunologiques des Ac anti-TPO sensibles, spécifiques, utilisant des préparations appropriées de TPO humaine native ou recombinante très pures comme antigène, devraient remplacer les anciens tests d'agglutination peu sensibles et semi-quantitatifs des anticorps anti-microsomaux.
- La signification clinique d'une faible concentration des Ac anti-TPO exige plus d'étude (31).

-Prédominance et limites de référence pour les Ac anti-TPO

L'évaluation de la prédominance des Ac anti-TPO dépend de la sensibilité et de la spécificité du dosage employé. Les valeurs normales de référence pour les dosages des Ac anti-TPO sont très variables et souvent établies arbitrairement, afin qu'une grande majorité de patients ayant une maladie thyroïdienne auto-immune soit testée positive, et la plupart des sujets sans

évidences cliniques de cette maladie, négatifs. La limite normale inférieure paraît être en rapport avec des facteurs techniques. Plus précisément, des dosages mentionnant une limite de détection basse rapportent en général des taux des Ac anti-TPO indétectables chez des sujets normaux méticuleusement sélectionnés. De telles méthodes suggèrent que la présence des Ac anti-TPO est un signe pathologique. Par contre, les dosages de ces anticorps rapportant une limite de détection plus élevée indiquent en général une « zone normale de référence » pour les Ac anti-TPO. Comme de tels dosages paraissent n'avoir aucune amélioration de leur sensibilité de détection des maladies thyroïdiennes auto-immunes, ces valeurs comprises dans la « zone normale » peuvent représenter un « bruit de fond » non spécifique du dosage et être sans signification pathologique (31, 257).

-Utilisations cliniques du dosage des Ac anti-TPO

Les dosages des Ac anti-TPO sont les plus sensibles pour détecter une maladie thyroïdienne auto-immune (Figure 13) (145).

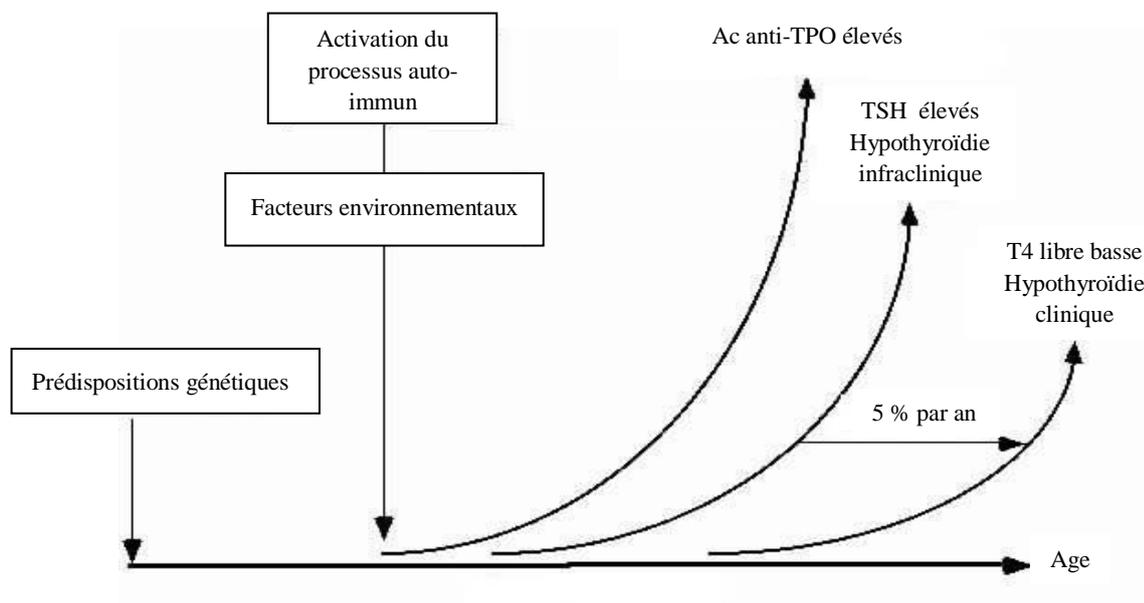


Figure 13 : Changements dans les taux d'Ac anti-TPO au cours du développement d'une maladie thyroïdienne auto-immune (31)

La présence des Ac anti-TPO est typiquement le premier caractère anormal qui survient au cours du développement d'une hypothyroïdie faisant suite à une thyroïdite auto-immune. En fait, quand les Ac anti-TPO sont mesurés par un dosage immunologique sensible, plus de 95 % des sujets ayant une thyroïdite auto-immune ont des taux des Ac anti-TPO détectables. De telles méthodes détectent également les Ac anti-TPO chez la plupart (~ 86 %) des patients ayant une maladie de Basedow (62). Les patients ayant des Ac anti-TPO détectés pendant les premiers stades de la grossesse risquent de développer une thyroïdite du post-partum (170). Les patients atteints de trisomie 21 ont un risque accru de dysfonctionnement thyroïdien dû à une maladie thyroïdienne auto-immune et le dosage annuel de la TSH et des Ac anti-TPO est important pour eux (212, 111).

Il est bien établi que la présence des Ac anti-TPO est un facteur de risque de dysfonctionnement thyroïdien quand les patients sont traités avec le lithium, l'amiodarone, l'interleukine-2 ou l'interféron α (149). Pendant un traitement à l'interféron α , un désordre auto-immun thyroïdien préexistant ou des taux des Ac anti-TPO positifs sont des facteurs qui prédisposent au développement d'une maladie thyroïdienne au cours de la thérapie (32). Il apparaît cependant qu'il n'y a aucune augmentation de la fréquence de dysfonctionnements thyroïdiens pendant une thérapie à l'interféron β (52). La présence des Ac anti-TPO avant la thérapie indique, avec une sensibilité de 20 %, une spécificité de 95 % et une valeur prédictive de 66.6 %, qu'il y aura développement d'un dysfonctionnement thyroïdien (207).

2.4.3. Dosage des auto-anticorps anti-récepteur de la TSH (Ac anti-R-TSH)

Il y a trois grands types des Ac anti-R-TSH qui sont dosés soit par dosage biologique, soit par dosage des récepteurs. Les dosages d'immunoglobulines anti-récepteur ou inhibitrice de la fixation de la TSH (TBII, *Thyroid Binding Inhibitory Immunoglobulins*) ne mesurent pas directement l'activité biologique, mais évaluent si l'échantillon contient des immunoglobulines qui peuvent bloquer *in vitro* la liaison de la TSH à une préparation de récepteurs. Les anticorps stimulant le récepteur de la TSH (TSI, *Thyroid Stimulating Immunoglobulins*) paraissent lier la portion N-terminale du domaine extra-cellulaire du récepteur et imitent les actions de la TSH en induisant la transduction du signal post-récepteur et la stimulation de la cellule. Par contre, la région C-terminale du récepteur de cette hormone est plus importante pour les anticorps qui bloquent le récepteur (TBAb, *Thyroid Binding Antibody*) ce qui empêche la stimulation par les TSI ou la TSH et provoque l'hypothyroïdie. Les immunoglobulines stimulant la croissance de la thyroïde (TGI, *Thyroid Growth-stimulating Immunoglobulins*) sont moins bien caractérisées (125).

Aujourd'hui, le manque de corrélation entre les taux des Ac anti-R-TSH et le statut clinique des patients est, pour une grande part, dû à l'hétérogénéité de ces anticorps circulants. Le fait que des Ac anti-R-TSH différents peuvent coexister chez un patient donné et changer avec le temps explique pourquoi il a été difficile de développer des dosages de ces anticorps d'une grande fiabilité diagnostique (253, 84). En effet, le diagnostic clinique des patients atteints de la maladie de Basedow ayant des TSI et des TBAb dépendra vraisemblablement de la concentration relative et de l'affinité des anticorps prédominants. Le passage des anticorps stimulants aux anticorps bloquants peut expliquer la rémission spontanée de la maladie de Basedow pendant la grossesse aussi bien que l'induction d'une hypothyroïdie transitoire par l'iode radioactif (125, 124). Il est important de noter que les dosages biologiques qui utilisent des préparations cellulaires pour mesurer les effets biologiques des Ac anti-R-TSH (stimulation, inhibition de l'activité de la TSH ou de la croissance cellulaire) peuvent détecter des changements fonctionnels dans l'hétérogénéité de ces anticorps. Par contre, les dosages des anticorps anti-récepteurs, ou des immunoglobulines inhibitrices de la fixation de la TSH (TBII) qui sont utilisés par beaucoup de laboratoires cliniques mesurent simplement la capacité d'un

sérum ou d'une préparation d'IgG à bloquer la liaison d'une préparation de TSH à son récepteur et ne mesure pas la réponse biologique. Cette différence fondamentale dans le principe du dosage explique pourquoi les dosages biologiques et ceux du récepteur affichent habituellement une corrélation faible (Tableau X) (84, 67).

Tableau X : Dosages des anticorps anti-récepteur de la TSH (31)

Anticorps	Fonction	Méthode de détection
TSI anticorps stimulant la thyroïde	Stimulent la production de AMPc, la capture de l'iode, la synthèse de la thyroglobuline.	-Dosage biologique cellulaire (FRTL-5/ CHO* TSH-R) -% de la stimulation de la synthèse de AMPc par la TSH comparée à des mélanges de sérums normaux.
TBAb anticorps bloquant le récepteur de la TSH	Inhibent la production de AMPc induit par la TSH, la capture de l'iode, la synthèse de la thyroglobuline.	-Dosage biologique cellulaire (le même que précédemment) -% d'inhibition de la synthèse de AMPc par la TSH comparée à des mélanges de sérums normaux.
TGI anticorps stimulant la croissance de la thyroïde	Stimulent la croissance cellulaire thyroïdienne.	-Cellules FRTL-5 -Incorporation de thymidine* tritiée- dosage d'arrêt mitotique
TBII Immunoglobulines qui inhibent la fixation de la TSH à la thyroïde	Inhibent la fixation de la ¹²⁵ I-TSH à son récepteur.	-Dosage des anticorps anti-R-TSH porcin, soluble ou anti-R-TSH humain, recombinant

-Dosages biologiques (TSI, TBAb , TGI et TBII)

La plupart des dosages biologiques actuels sont basés sur l'activation par le récepteur de la TSH de la production du deuxième messager (AMPc) à partir d'une préparation cellulaire (FRTL-5/CHO TSH-R) exposée à un échantillon sérique ou une préparation d'IgG (162, 242). Le clonage récent du récepteur de la TSH a été bénéfique aux dosages biologiques en facilitant le développement de lignées cellulaires transfectées par le récepteur de la TSH (38, 161).

Malheureusement, la corrélation entre les résultats des dosages de S Ac anti-R-TSH et le diagnostic clinique est encore faible. Par exemple, la sensibilité diagnostique pour la maladie de Basedow qui utilise le dosage biologique de ces anticorps s'étend de 62,5 à 81 % (84). Les nouvelles approches qui emploient des dosages utilisant des molécules chimériques peuvent être capables de cibler les emplacements d'épitopes des Ac anti-R-TSH et les sites de liaison de la TSH et donc fournir une meilleure corrélation entre réponse du dosage et diagnostic clinique (125, 124, 3, 114).

Les dosages des immunoglobulines qui inhibent la liaison de la TSH à la thyroïde (TBII) sont commercialement disponibles et sont utilisés par beaucoup de laboratoires cliniques. Ces dosages mesurent l'inhibition de la fixation de la TSH marquée à l'iode ¹²⁵ soit aux récepteurs porcins solubilisés ou, plus récemment, aux récepteurs de la TSH humaine recombinante (228,

225). Ce type de dosage ne fait pas la distinction entre stimulation et blocage par les Ac anti-R-TSH. L'activité TBII est mesurée, en général, à partir d'un sérum positif en Ac anti-R-TSH étalonné lui-même à partir d'un sérum standard de référence. L'hétérogénéité inhérente des Ac anti-R-TSH dans le sérum de patients et la source de récepteurs utilisés (porcin ou humain recombinant) sont des causes possibles de la grande variabilité observée entre les dosages de TBII, en dépit de l'utilisation du même standard (84, 61). Bien que les dosages de TBII utilisant le récepteur de la TSH humaine recombinante sont maintenant disponibles et peuvent avoir une plus grande sensibilité diagnostique pour la maladie de Basedow, ils ne paraissent pas offrir une spécificité ou une sensibilité améliorée pour pronostiquer une réponse à une thérapie médicamenteuse antithyroïdienne (225, 77).

-Prédominance et limites de référence pour les Ac anti-R-TSH

Les valeurs des Ac anti-R-TSH sont encore dépendantes du dosage employé et les limites de référence varient selon la sélection de la population « normale » utilisée pour déterminer le niveau seuil pour un résultat positif. Ce seuil est généralement défini comme valant deux déviations standard de la valeur moyenne des sujets normaux (31).

-Utilisations cliniques des dosages des Ac anti-R-TSH

L'utilisation clinique des dosages des Ac anti-R-TSH pour le diagnostic et le suivi des maladies thyroïdiennes auto-immunes reste matière à controverse et diffère fortement d'une région à l'autre.

Les dosages des Ac anti-R-TSH en laboratoire clinique sont soit :

- Des dosages de l'inhibition de la fixation de la TSH à son récepteur (TBII) qui ne mesurent pas directement une activité de stimulation mais détectent des immunoglobulines dans l'échantillon sérique qui bloquent *in vitro* la fixation d'une préparation de TSH marquée à une préparation de récepteur de la TSH. Ces dosages des Ac anti-R-TSH sont les plus communément utilisés dans les laboratoires cliniques.
- Des dosages biologiques d'anticorps anti-récepteur de la TSH utilisant des cellules (cellules FRTL-5 ou, plus récemment, cellules CHO transfectées avec le récepteur de la TSH humaine) pour détecter les immunoglobulines qui stimulent la thyroïde (TSI) en augmentant soit le AMPc, soit la capture de l'iode. Ces épreuves ne sont pas disponibles de manière courante dans tous les pays.
- En général, il y a une faible corrélation entre les résultats de TSI et de TBII (60-75 %). Les dosages de TSI affichent une positivité de 80 à 100 % et ceux de TBII une positivité de 70 à 90 % pour les patients ayant une hyperthyroïdie de Basedow non traitée. Aucun des tests n'a une grande spécificité ou sensibilité pour pronostiquer la rémission de l'hyperthyroïdie de Basedow (31).

Utilisations cliniques des dosages des Ac anti-R-TSH sont :

- Explorer l'étiologie de l'hyperthyroïdie quand le diagnostic clinique n'est pas évident.
- Une concentration en Ac anti-R-TSH déclinante pendant une thérapie médicamenteuse antithyroïdienne au long cours suggère une rémission. Cependant les mesures de ces anticorps peuvent être erronées chez 25 % de ces patients.
- Les dosages des Ac anti-R-TSH sont utiles pour diagnostiquer des patients atteints de la maladie de Basedow et pour mettre en relation les taux des Ac anti-R-TSH avec un algorithme de traitement.
- Évaluer des patients suspectés « d'ophtalmopathie par euthyroïdie basedowienne ». Cependant, des Ac anti-R-TSH indétectables n'excluent pas cette pathologie.
- Bien que les dosages des TSI présentent des avantages théoriques, quelques-uns croient que les dosages des TBII qui détectent les anticorps stimulants (TSI) et les rares cas d'anticorps bloquants (TBAb) sont d'une utilité égale.
- Les femmes enceintes euthyroïdiennes (avec ou sans traitement par la L-T4) qui ont eu un traitement à l'iode radioactif pour la maladie de Basedow antérieurement à leur grossesse devraient avoir un dosage des Ac anti-R-TSH aussi bien au début de leur grossesse où une valeur élevée est un facteur de risque d'hyperthyroïdie pour le fœtus (2-10%), que pendant le troisième trimestre de leur grossesse afin d'évaluer le risque d'hyperthyroïdie pour le nouveau-né.
- Les femmes enceintes qui prennent des médicaments antithyroïdiens pour la maladie de Basedow afin de maintenir un état euthyroïdien pendant la grossesse devraient avoir un dosage des Ac anti-R-TSH pendant le troisième trimestre de leur grossesse. Une valeur de TBII élevée devrait inciter à une évaluation clinique et biochimique du nouveau-né pour hyperthyroïdie, aussi bien à la naissance (sang du cordon) que 4 à 7 jours après, lorsque les effets du passage trans-placentaire des médicaments antithyroïdiens ont été perdus.
- L'estimation du risque de dysfonctionnement thyroïdien pour le fœtus et le nouveau-né nécessite la détection des Ac anti-R-TSH bloquants ou stimulants quand les mères n'ont plus leur thyroïde intacte après une thérapie antérieure pour l'hyperthyroïdie de Basedow.
- Identifier les nouveau-nés avec une hypothyroïdie transitoire due à la présence d'anticorps bloquant le récepteur de la TSH (31).

3. Importance de la collaboration entre le clinicien et le biologiste

Les cliniciens ont besoin de l'aide d'un laboratoire de qualité pour un diagnostic exact et une prise en charge efficace des malades présentant des troubles thyroïdiens. Les laboratoires doivent offrir des méthodes analytiques qui soient exactes et d'un bon rapport coût-efficacité, ce qui est quelquefois source de conflit. Un bon rapport coût-efficacité et des soins de qualité exigent que les services du laboratoire ne couvrent pas seulement les besoins de la majorité, mais satisfassent aussi les besoins d'une minorité de malades présentant des troubles thyroïdiens très rares qui défient l'exactitude diagnostique des différents dosages thyroïdiens disponibles. La plupart des études sur le rapport coût-efficacité ne prennent pas en considération les coûts humains et financiers qui résultent d'une prise en charge inappropriée: dosages répétés et/ou inutiles chez des malades présentant un trouble thyroïdien exceptionnel qui défie l'exactitude diagnostique des méthodes de dosages thyroïdiens classiquement utilisées. Ces présentations atypiques entraînent une dépense disproportionnellement élevée des ressources du laboratoire pour poser un diagnostic correct. Quelques-unes de ces présentations exceptionnelles sont: les anomalies de la protéine de transport qui perturbent le dosage de la T4L ; la présence d'auto-anticorps anti-Tg qui perturbent la mesure de la Tg sérique ; des médicaments qui interfèrent avec le métabolisme *in vivo* et *in vitro* des hormones thyroïdiennes et les formes sévères de maladies non thyroïdiennes qui ont une myriade d'effets sur les résultats des dosages thyroïdiens (31).

Il est primordial que les biologistes collaborent étroitement avec les cliniciens afin d'optimiser les dosages thyroïdiens en fonction des patients concernés. Par exemple, l'effet de maladies non-thyroïdiennes sur les résultats du dosage de la T4L n'est pas d'une importance majeure si le laboratoire sert principalement une population ambulatoire (238).

Par contre, il est très important pour un laboratoire hospitalier d'exclure un dysfonctionnement thyroïdien chez les malades hospitalisés présentant des concentrations anormales d'hormones thyroïdiennes. En général, les médicaments (et d'autres interférences) peuvent perturber l'interprétation de plus de 10 % des résultats de laboratoire, et les dosages thyroïdiens ne sont pas une exception (106). Il en résulte que des résultats thyroïdiens discordants sont souvent rencontrés en pratique clinique et ils ont besoin d'être interprétés avec un soin considérable via une collaboration entre le biologiste clinique qui produit le résultat du dosage thyroïdien et le clinicien qui prend en charge le malade avec une maladie thyroïdienne suspectée ou avérée (258).

Partie pratique

Introduction

Ce travail a été effectué en collaboration, à la fois avec le service d'endocrinologie (CHU Ibn Sina) du Dr. Moussaoui A (médecin en chef) et le laboratoire central de biochimie clinique (CHU Ibn Rochd) du Pr. Benharket, étalé sur une période d'un mois allant de 01/04/2012 au 30/04/2012 a consisté:

- sur l'essai d'une technique d'électrochimiluminescence immunométrique pour le dosage des hormones thyroïdiennes et des anticorps antithyroïdiens chez des patients récemment hospitalisés pour une suspicion d'une maladie thyroïdienne auto-immune.

- A l'analyse statistique des informations collectés à partir des dossiers médicaux archivés des malades connus atteints d'une maladie thyroïdienne auto-immune (Basedow et Hashimoto) dès l'an 2009 jusqu'à la date du fin de stage, afin de visualiser des liens entre différents paramètres (âge, sexe, antécédents familiaux, zone géographique), qui a englobé 18 patients (09 avec maladie de Basedow et 09 avec thyroïdite d'Hashimoto), âgés de 25 à 73 ans.

Matériel et méthode

1. Matériel

- L'essai pratique est réalisé sur 03 patients (01 homme et 02 femmes), l'homme est âgé de 73 ans et les deux femmes de 31 et 35 ans.
- Seringues pour les prélèvements.
- Tubes.
- Centrifugeuse.
- Pipettes
- Analyseur *Cobas e 411*: est un système de dosage immunologique entièrement automatisé, d'accès aléatoire, contrôlé de façon informatique, destiné aux dosages immunologiques.

Les caractéristiques du système sont :

- Technologie de mesure : électrochimiluminescence.
- Composants de système : module analytique incluant Win XP avec écran tactile.
- Cadence de tests : 86 tests/heure.
- Nombre de canaux : 18 canaux réactifs.
- Paramètre : 60 applications programmables.
- Types d'échantillons : Sérum, Plasma, Urine et autres.
- Introduction des échantillons : chariot circulaire.
- Convoyeur : Capacité de chargement/déchargement : 30 échantillons.
- Type de tubes : Tubes primaires : 5 à 10 ml.
Godets : 2,5 ml.
Godet sur tube : 16x75/100 mm.
- Volume d'échantillon : 10 à 50 µl.
- Unité de contrôle : écran tactile couleur 15'', processeur Pentium IV.
- Temps d'analyses : 9, 18, 27 min.
- Consommation : 3 L pour 250 tests en moyenne.
Bidon de déchets liquides de 4 L.
- Conditions d'utilisation : Température ambiante (18 à 32 °C).
Humidité ambiante (20 à 80 %).
- Dimensions : Largeur ; 120/170 cm.
Profondeur ; 73/95 cm.
Hauteur ; 80 cm (capot fermé), 109 cm (capot ouvert).

2. Méthode

Le dosage des hormones thyroïdiennes et des anticorps antithyroïdiens a été effectué sur l'analyseur immunologique *Cobas e 411* par le principe d'électrochimiluminescent.

L'électrochimiluminescence est une forme de chimiluminescence, qui permet une plus grande amplification du signal. Une réaction qui entraîne l'émission de lumière est précédée par une réaction électrochimique. La luminescence est le phénomène par lequel certaines molécules portées à un état excité, retournent à l'état fondamental en restituant une partie de l'énergie sous forme d'émission de lumière. Lorsque l'énergie qui permet aux molécules d'atteindre l'état excité provient d'une réaction chimique : il s'agit du phénomène de chimiluminescence.

Les acteurs de la réaction sont multiples, mais l'automate immunologique *Cobas e 411* repose sur le choix du ruthénium comme marqueur luminescent, qui est une terre rare présentant trois caractéristiques fondamentales justifiant l'intérêt de son choix :

- Sa solubilité dans l'eau.
- Son excellente stabilité en milieu aqueux, qui confère aux réactifs.
- Son pouvoir de régénération: durant le temps de lecture effectif, on peut considérer que chaque molécule de ruthénium a le temps de réaliser une vingtaine de cycles libérant 20 fois plus de photons qu'une réaction de chimiluminescence classique (émission d'un seul photon par immuno-complexe). Cette formidable amplification du signal donne à cette technologie des performances et une qualité analytique incomparables.

L'amplification du signal est responsable des excellentes sensibilités fonctionnelles utiles pour répondre à des besoins cliniques les plus "pointus".

La grande surface de contact offerte par les microparticules, la technologie streptavidine-biotine et le faible encombrement stérique du ruthénium sont les éléments essentiels pour augmenter la quantité de molécules "capteurs" (marqués à la biotine) et par conséquent la quantité de molécules "traceurs" (marqués au ruthénium). Ceci permet d'obtenir des linéarités remarquables et intéressantes en pratique quotidienne, diminuant notablement le nombre de dilutions et de réanalyses.

Le temps d'analyse est fixé à 18 minutes pour tous les paramètres. Ce temps court et unique est un élément qui optimise l'organisation du poste "immunologie". Quel que soit le menu des tests choisi dans une routine, la cadence analytique de l'automate reste la même.

2.1. Prélèvement et préparation des échantillons

-Prise de sang veineux, il est inutile d'être à jeun avant le prélèvement

Seuls les types d'échantillons suivants ont été testés :

-Plasma non dilué recueilli sur héparinate de lithium, de sodium, d'ammonium, EDTA tripotassique, citrate de sodium et fluorure de sodium pour le dosage de la T4L, Ac anti-TPO et sur héparinate de lithium, EDTA dipotassique ou EDTA tripotassique pour le dosage de la T3L.

- Plasma recueilli sur héparinate de lithium, de sodium, d'ammonium, EDTA tripotassique, citrate de sodium et fluorure de sodium.
- Plasma recueilli sur héparinate de sodium et EDTA dipotassique/tripotassique, ne pas utiliser de plasma recueilli sur héparinate de lithium ou citrate de sodium pour le dosage des Ac anti-Tg.
- Les systèmes de prélèvement du sang de divers fabricants peuvent contenir différents matériaux pouvant, dans certains cas, influencer le résultat du test.
- Centrifuger les échantillons contenant un précipité avant l'analyse. Ne pas utiliser d'échantillons inactivés par la chaleur. S'assurer avant l'analyse que la température des échantillons, des calibrateurs et des contrôles se situe entre 20 et 25°C.
- En raison des risques d'évaporation, il est recommandé de doser les échantillons, les contrôles et les calibrateurs dans les 2 heures qui suivent leur mise en place sur les analyseurs.
- Tous les dérivés de sang humain utilisés ont été préparés uniquement à partir de sang de donateurs où la recherche de l'antigène HBs et d'anticorps anti-VIH a conduit à un résultat négatif.
- Les matériaux d'origine humaine utilisés ont subi un dépistage négatif concernant l'infection à VIH, l'hépatite B et l'hépatite C.
- Éviter la formation de mousse dans les réactifs et les échantillons de tous types (échantillons de patients, calibrateurs et contrôles).

2.2. Réalisation des tests

- L'analyseur effectue automatiquement l'homogénéisation des microparticules. Les informations spécifiques du test mémorisées dans le code-barres doivent être saisies. Si, exceptionnellement, le code-barres ne peut être lu par l'appareil, saisir manuellement la série des 15 chiffres inscrits sur l'étiquette.
- Analyseur *Cobas e 411* : amener les réactifs réfrigérés à env. 20-25°C et les placer dans le plateau réactifs/échantillons de l'analyseur (thermostaté entre 20 et 25°C). Eviter la formation de mousse. Ouvrir les flacons avant la mise en route de l'analyseur, puis les refermer. Les replacer au réfrigérateur après la série de dosages.
- L'analyseur calcule automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Les résultats de la T4L et T3L sont exprimés au choix en nmol/L, µg/dL ou ng/L.
- Les anomalies de liaison des protéines, observées lors d'hyperthyroxinémie dysalbuminémique familiale par exemple, peuvent causer l'obtention de valeurs (caractéristiques de la condition) déviant des résultats attendus.
- Les auto-anticorps dirigés contre les hormones thyroïdiennes peuvent interférer.
- Les échantillons destinés au dosage de la T4L et la T3L ne peuvent pas être dilués : toute modification de la concentration des protéines de transport par addition de diluant perturberait l'équilibre entre la forme libre et la forme liée aux protéines.
- Les échantillons destinés au dosage des Ac anti-Tg et Ac anti-TPO, ne peuvent pas être dilués en raison de l'hétérogénéité des anticorps.

- Les échantillons présentant une concentration en TSH située au-dessus du domaine de mesure peuvent être dilués à l'aide d'un diluant. Rapport de dilution recommandé : 1/10^{ème} (dilution manuelle ou automatique sur l'analyseur *cobas e 411*). La concentration de l'échantillon dilué doit être > 10 µUI/mL. Si la dilution est effectuée manuellement, multiplier le résultat obtenu par le facteur de dilution. Si la dilution est effectuée par l'analyseur, le logiciel de l'analyseur *cobas e 411* tient compte de la dilution lors du calcul du résultat.
- Les risques d'interactions immunologiques entre les composants du réactif et les constituants de certains sérums sont rares et sont minimisés par l'utilisation d'additifs appropriés.
- Les résultats de la TSH sont exprimés au choix en µUI/mL ou en mUI/L.
- Comme dans tous les tests contenant des anticorps monoclonaux de souris, les échantillons de patients ayant reçu des préparations d'anticorps monoclonaux de souris à des fins thérapeutiques ou diagnostiques peuvent donner des résultats erronés dans le dosage de la TSH.
- Dans de rares cas, des titres très élevés d'anticorps anti-streptavidine ou anti-ruthénium peuvent conduire à des interférences.
- Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.
- Domaine de mesure pour TSH est de 0,005-100,0 µUI/mL (défini par la limite de détection et le maximum de la courbe de référence). La sensibilité fonctionnelle est 0,014 µUI/mL. Les taux situés au-dessous de la limite de détection sont exprimés de la manière suivante : < 0,005 µUI/mL, et les taux situés au-dessus du domaine de mesure de la manière suivante : > 100,0 µUI/mL ou jusqu'à 1000 µUI/mL pour les échantillons dilués (au 1/10^{ème}).
- Domaine de mesure pour T4L est de 0,300-100,0 pmol/L ou 0,023-7,77 ng/dL (défini par la limite de détection et le maximum de la courbe de référence). Les taux situés au-dessous de la limite de détection sont exprimés de la manière suivante : < 0,300 nmol/L (< 0,023 ng/dL), les taux situés au-dessus de la limite de détection de la manière suivante : > 100,0 pmol/L (> 7,77 ng/dL).
- Domaine de mesure pour les anticorps anti-Tg est de 10-4000 UI/mL (défini par la limite de détection et le maximum de la courbe de référence). Les taux situés au-dessous de la limite de détection sont exprimés de la manière suivante : < 10 UI/mL, et les taux situés au-dessus de la limite de détection de la manière suivante : > 4000 UI/mL. La dilution des échantillons n'est pas possible, en raison de l'hétérogénéité des anticorps.
- Domaine de mesure pour les anticorps anti-TPO est de 5-600 UI/mL (défini par la limite de détection et le maximum de la courbe de référence). Les taux situés au-dessous de la limite de détection sont exprimés de la manière suivante : < 5 UI/mL, et les taux situés au-dessus de la limite de détection de la manière suivante : > 600 UI/mL. La dilution des échantillons n'est pas possible, en raison de l'hétérogénéité des anticorps.
- Domaine de mesure pour T3L est de 0,400-50,00 pmol/L ou 0,260-32,55 pg/mL (défini par la limite de détection et le maximum de la courbe de référence). Les taux situés au-dessous de la limite de détection sont exprimés de la manière suivante : < 0,400 pmol/L ou < 0,260 pg/mL; les

taux situés au-dessus de la limite de détection de la manière suivante : > 50,00 pmol/L (> 32,55 pg/mL).

2.2.1. Dosages de la TSH, T4L et T3L

Test immunologique pour la détermination quantitative *in vitro* de la TSH, T4L et T3L dans le sérum et le plasma humains. Ce test par électrochimiluminescence « ECLIA » s'utilise sur l'analyseur *Cobas e 411*.

2.2.1.1. Caractéristiques

Le dosage de la TSH est le premier test du bilan thyroïdien. De faibles variations du taux d'hormones libres peuvent s'accompagner de variations inverses importantes de TSH. De ce fait, la TSH est un paramètre très sensible et spécifique pour l'exploration de la thyroïde et permet de dépister ou d'exclure précocement un dysfonctionnement du système de régulation au niveau de l'hypothalamus, de l'hypophyse ou de la thyroïde. Le test *Cobas TSH* utilise un anticorps monoclonal spécifique de la TSH humaine. Les anticorps marqués au ruthénium consistent en une construction chimérique souris-homme. Les interférences dues aux anticorps anti-souris (HAMA) présents dans certains sérums sont ainsi éliminées.

Le dosage de la T4L et la T3L est aujourd'hui un élément essentiel du bilan d'exploration de la thyroïde. La T4L et la T3L sont déterminées parallèlement à la TSH lors de présomption de dysfonctionnement thyroïdien. Le dosage de la T4L convient également pour le suivi de patients sous traitement thyroïdo-suppressif. Le dosage des hormones thyroïdiennes libres présente l'avantage de ne pas être influencé par les variations de concentration des protéines de transport ou de leur capacité de liaison. Il existe plusieurs méthodes de détermination du taux des formes libres des hormones thyroïdiennes. Le dosage direct de T4L ou T3L par dialyse à l'équilibre ou par ultrafiltration sont les méthodes de référence pour la standardisation des tests immunologiques généralement pratiqués en routine. La mise en évidence de ces hormones libres avec le test *Cobas FT4* et *FT3* est réalisée à l'aide des anticorps anti-T4 et anti-T3 marqués au ruthénium « Ru (bpy) ». La quantité d'anticorps ajoutée est très faible et ne modifie pas l'équilibre hormones thyroïdiennes libre- hormones thyroïdiennes liée aux protéines de transport.

2.2.1.2. Principes

TSH: Méthode « sandwich ». Durée totale du cycle analytique : 18 minutes

- **1^{ère} incubation:** une prise d'essai de 50 µL est mise en présence d'un anticorps monoclonal anti-TSH spécifique biotinylé et d'un anticorps monoclonal anti-TSH spécifique marqué au ruthénium. Il se forme un « sandwich ».
- **2^{ème} incubation:** les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

T4L et T3L: Principe de « compétition ». Durée totale du cycle analytique : 18 minutes

- **1^{ère} incubation:** une prise d'essai de 15 µL est mise en présence d'un anticorps anti-T4 ou anti-T3 spécifique marqué au ruthénium.
- **2^{ème} incubation:** la T4 ou la T3 biotinylée est ajoutée dans la cuvette réactionnelle avec les microparticules tapissées de streptavidine et vient se fixer sur les sites encore disponibles de l'anticorps marqué au ruthénium. Il se forme un complexe haptène-anticorps. Le complexe est fixé à la phase solide par une liaison biotine-streptavidine.

Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif.

2.1.3. Réactifs - composition et concentrations

Tableau XI : Description des réactifs utilisés pour le dosage des hormones thyroïdiennes libres

(Source : Laboratoire central CHU Ibn Rochd – Annaba).

Réactif utilisé pour le dosage de la T4L	Réactif utilisé pour le dosage de la T3L	Réactif utilisé pour le dosage de la TSH
-Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 12 mL (bouchon transparent): microparticules tapissées de streptavidine 0,72 mg/mL.	-Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 12 mL (bouchon transparent) : microparticules tapissées de streptavidine 0,72 mg/mL.	-Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 12mL (bouchon transparent): microparticules tapissées de streptavidine 0,72 mg/mL.
-Ac anti-T4~Ru (bpy), 1 flacon contenant 18 mL (bouchon gris): anticorps (polyclonaux de mouton) anti-T4 marqués au ruthénium 50 ng/mL ; tampon phosphate 100 mmol/L, pH 7,0.	-Ac anti-T3~Ru (bpy), 1 flacon contenant 18 mL (bouchon gris): anticorps (monoclonaux de mouton) anti-T3 marqués au ruthénium 50 ng/mL ; tampon phosphate 100 mmol/L, pH 7,0.	-Ac anti-TSH~biotine, 1 flacon contenant 14 mL (bouchon gris) : anticorps (monoclonal de souris) anti-TSH biotinylé 2,0 mg/L; tampon phosphate 100 mmol/L, pH 7,2.
-T4~biotine, 1 flacon contenant 18 mL (bouchon noir) : T4 biotinylée 2,5 ng/mL ; tampon phosphate 100 mmol/L, pH 7,0.	-T3~biotine, 1 flacon contenant 18 mL (bouchon noir) : T3 biotinylée 2 ng/mL ; tampon phosphate 100 mmol/L, pH 7,0.	-Ac anti-TSH~Ru(bpy), 1 flacon contenant 12 mL (bouchon noir) : anticorps monoclonal (souris/humain) anti-TSH marqué au ruthénium 1,2 mg/L, tampon phosphate 100 mmol/L, pH 7,2.
Les réactifs contenus dans le coffret sont prêts à l'emploi et ne peuvent être utilisés séparément. Toutes les informations nécessaires au déroulement du test sont mémorisées sur le code-barres des flacons de réactifs et doivent être saisies.		

2.2.2. Dosages des anticorps anti-Tg et anti-TPO

Test immunologique pour la détermination quantitative *in vitro* des anticorps anti-Tg et anti-TPO dans le sérum et le plasma humains. La détermination de ces anticorps est une aide au diagnostic des affections auto-immunes de la thyroïde. Ce test par électrochimiluminescence « ECLIA » s'utilise sur l'analyseur *cobas e 411*.

2.2.2.1. Caractéristiques

La thyroglobuline (Tg) est produite dans la glande thyroïde et constitue le composant principal du colloïde folliculaire. Elle joue, avec la thyroperoxydase (TPO) qui est une enzyme localisée sur les microsomes des thyrocytes et exprimée à la surface apicale des cellules, un rôle essentiel dans l'iodation de la tyrosine, permettant la synthèse des hormones thyroïdiennes T4 et T3. Comme la TPO, la Tg et la TPO sont des auto-antigènes potentiels. Lors de thyroïdite avec participation auto-immunitaire, le taux sérique d'auto-anticorps anti-Tg et anti-TPO augmente. Des concentrations élevées en anticorps anti-Tg et anti-TPO sont un indicateur de thyroïdite avec infiltration lymphocytaire (thyroïdite d'Hashimoto). La fréquence d'auto-anticorps anti-Tg et anti-TPO est d'environ 90% lors d'auto-immunité thyroïdienne (thyroïdite d'Hashimoto incluse) et d'environ 30% pour l'anticorps anti-Tg et 86% des patients avec des titres élevés des anti-TPO lors de maladie de Basedow.

Le dosage des anticorps anti-Tg est une aide importante dans le suivi de thyroïdites d'Hashimoto et le diagnostic différentiel (suspicion de maladie thyroïdienne auto-immune à anti-TPO négatifs et maladie de Basedow). Même si la sensibilité de la méthode peut être augmentée par le dosage en parallèle d'autres anticorps thyroïdiens (anti-récepteur de la TSH), un résultat négatif ne permet pas d'exclure la présence d'une maladie auto-immune. Le taux d'anticorps ne corrèle pas avec l'activité clinique de l'affection. Des titres d'anticorps initialement élevés, peuvent redescendre à la normale après une période prolongée de la maladie tout comme lors de rémission. La réapparition d'anticorps après rémission est un indicateur probable de récurrence. Le test *Cobas Anti-Tg* utilise un antigène et des anticorps monoclonaux anti-Tg d'origine humaine, Le test *Anti-TPO* utilise un antigène TPO recombinant et des anticorps polyclonaux anti-TPO.

2.2.2.2. Principe

Principe de compétition. Durée totale du cycle analytique : 18 minutes.

Anti-Tg

- **1^{ère} incubation**: une prise d'essai de 10 µL d'échantillon est incubée avec la thyroglobuline biotinylée. Les anticorps de l'échantillon entre en liaison avec l'antigène.
- **2^{ème} incubation**: les anticorps anti-Tg marqués au ruthénium sont ajoutés dans la cuvette réactionnelle avec les microparticules tapissées de streptavidine. Il se forme des complexes-immuns qui sont fixés à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

Anti-TPO

- **1^{ère} incubation**: une prise d'essai de 20 µL d'échantillon est incubée avec des anticorps anti-TPO marqués au ruthénium.
- **2^{ème} incubation**: la TPO marquée à la biotine et les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées. Les anticorps anti-TPO de l'échantillon entrent en compétition avec les anticorps anti-TPO marqués au ruthénium vis à vis de la TPO marquée à la biotine. Le complexe est fixé à la phase solide par une liaison biotine-streptavidine.

Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif.

2.2.2.3. Réactifs - composition et concentrations

Tableau XII : Description des réactifs utilisés pour le dosage des Ac anti-Tg et anti-TPO

(Source : Laboratoire central CHU Ibn Rochd – Annaba).

Réactif utilisé pour le dosage des Ac anti-Tg	Réactif utilisé pour le dosage des Ac anti-TPO
<p>-Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 12 mL (bouchon transparent) : microparticules tapissées de streptavidine 0,72 mg/mL.</p> <p>-Tg~biotine (bouchon gris), 1 flacon contenant 10 mL : Tg (d'origine humaine) biotinylée 0,200 mg/L, pH 7,0.</p> <p>-Ac anti-Tg~Ru (bpy) 1 flacon contenant 10 mL (bouchon noir) : anticorps monoclonaux (d'origine humaine) anti-Tg marqués au ruthénium 0,620 mg/L, pH 7,0.</p> <p>-Anti-Tg calibrateur 1, 1 flacon de lyophilisat pour 1,5 mL (bouchon blanc) : anticorps (d'origine humaine) anti-Tg environ 40 UI/mL dans une matrice de sérum humain.</p> <p>-Anti-Tg calibrateur 2, 1 flacon de lyophilisat pour 1,5 mL (bouchon noir) : anticorps (de mouton) anti-Tg environ 3250 UI/mL dans une matrice de sérum humain.</p> <p>-PreciControl Anti-Tg 1, 1 flacon contenant 1,5 mL (bouchon beige) : anticorps (d'origine humaine) anti-Tg environ 80 UI/mL dans une matrice de sérum humain.</p> <p>-PreciControl Anti-Tg 2, 1 flacon contenant 1,5 mL (bouchon brun) : anticorps (d'origine humaine) anti-Tg environ 200 UI/mL dans une matrice de sérum humain.</p>	<p>-Microparticules tapissées de streptavidine, 1 flacon contenant 6,5 mL (bouchon transparent) : microparticules tapissées de streptavidine 0,72 mg/mL.</p> <p>-Ac anti-TPO~Ru(bpy), 1 flacon contenant 10 mL (bouchon gris) : anticorps polyclonaux (de mouton) anti-TPO marqués au ruthénium 1,0 mg/L , pH 7,2.</p> <p>-TPO~biotine, 1 flacon contenant 10 mL (bouchon noir) : TPO (recombinante) biotinylée 0,15 mg/L, pH 7,0.</p> <p>-Calibrateur A-TPO 1, 1 flacon contenant 1,5 mL (bouchon blanc) : anticorps (polyclonaux de mouton) anti-TPO env. 35 UI/mL dans une matrice de sérum humain.</p> <p>-Calibrateur A-TPO 2, 1 flacon contenant 1,5 mL (bouchon noir) : anticorps (polyclonaux de mouton) anti-TPO env. 350 UI/mL dans une matrice de sérum humain.</p> <p>-PreciControl A-TPO 1, 1 flacon contenant 1,5 mL (bouchon beige) : anticorps anti-TPO (d'origine humaine) env. 35 UI/mL dans une matrice de sérum humain.</p> <p>-PreciControl A-TPO 2, 1 flacon contenant 1,5 mL (bouchon brun) : anticorps anti-TPO (d'origine humaine) env. 100 UI/mL dans une matrice de sérum humain.</p>
<p>Les réactifs contenus dans le coffret sont prêts à l'emploi et ne peuvent être utilisés séparément. Toutes les informations nécessaires au déroulement du test sont mémorisées sur le code-barres des flacons de réactifs et doivent être saisies.</p>	

2.3. Les valeurs normales des références

Le dosage des anticorps anti-R-TSH n'est pas disponible au laboratoire du CHU les patients sont orientés vers des laboratoires privés (Tableau XIII).

Tableau XIII : Intervalle de référence d'un bilan thyroïdien

(Source : Laboratoire central et service d'endocrinologie CHU Ibn Rochd et Ibn Sina – Annaba).

Dosages	Les valeurs normales
TSH	[0,270 - 4,20] UI/ml
T4L	[12 - 22] pmol/l
T3L	[2,80 - 7,10] pmol/l
Anticorps anti-TPO	[00 - 34] UI/ml
Anticorps anti-Tg	[00 - 115] UI/ml
Anticorps anti-R-TSH	[1,75 - 2,0] UI/l

Le diagnostic de la maladie de Hashimoto a été posé devant la présence d'anticorps anti-TPO > 34 UI/ml. La maladie de Basedow a été diagnostiquée sur des évidences cliniques et biologiques de thyrotoxicose, l'absence d'autres causes de thyrotoxicose (comme le goitre multinodulaire toxique) et avec au moins l'un des critères suivants : exophtalmie, anticorps anti-récepteurs de la TSH positifs (Ac anti-R-TSH > 2,0 UI/l), anticorps anti-thyroglobuline positifs > 34 UI/ml, fixation élevée et homogène à la scintigraphie (donc critères variables) ou critères échographiques de maladie de Basedow.

Les patients ont été répartis en fonction de leurs activités thyroïdiennes. Pour les patients avec thyroïdite de Hashimoto : l'hypothyroïdie a été retenue devant une TSH > 4,20 UI/ml avec une T4L < 12 pmol/l et les anticorps anti-TPO > 34 UI/ml et les anticorps anti-Tg > 115 UI/ml.

Pour les patients avec la maladie de Basedow : hyperthyroïdie a été retenue devant une TSH freinée < 0.270 UI/ml avec une T4L > 22 pmol/l, une T3L > 7,10 pmol/l et la présence des anticorps anti-R-TSH.

Résultats

-Les résultats de cette étude portée sur les 03 échantillons disponibles ont été rédigés comme suit (Tableau XIV) :

Tableau XIV : Résultats des bilans thyroïdiens

(Source : Dossiers médicaux du service d'endocrinologie CHU Ibn Sina – Annaba).

Les patients	Age/ Sexe	Région	TSH UI/ml	T4L pmol/l	T3L Pmol /l	Anti-TPO UI/ml	Anti-R-TSH UI/l	Anti-Tg UI/ml	Autres critères
A	35/F	El Taref	0,015	84	-	-	28	-	Exophtalmie
B	73/M	Annaba	53,26	7,42	-	14,46	-	182,10	-
C	31/F	El Taref	0,098	18,81	13,72	-	-		Exophtalmie

F: Féminin. M : Masculin.

D'après ces résultats les deux patients A et C âgés de 35 et 31 ans de sexe féminin ont un taux de TSH $< 0,270$ UI/ml et un taux de T4L supérieur aux valeurs normaux (hyperthyroïdie), la présence des anticorps anti-R-TSH et l'exophtalmie confirme que les deux patients souffrent d'une maladie thyroïdienne auto-immune.

Le patient B âgé de 73 ans de sexe masculin admis au service d'endocrinologie le 16/02/2012 souffre d'une maladie thyroïdienne auto-immune (maladie de Hashimoto) depuis l'année 2007. Son taux de TSH $> 4,20$ UI/ml et le taux des hormones est inférieur à 12 pmol/l et la présence des anticorps anti-TPO et anti-Tg > 115 UI/ml.

L'analyse des résultats biologiques obtenus avec les trois cas en collaboration avec le clinicien responsable qui les a confronté aux résultats d'imagerie et aux données cliniques correspondent à ces mêmes malades a conduit à déduire que le:

Patient A et C étaient atteints de la maladie de Basedow.

Patient B était atteint de la maladie d'Hashimoto.

-L'analyse statistique a englobé dix huit patients dont 03 hommes et 15 femmes qui avaient une maladie thyroïdienne auto-immune (09 avec maladie de Basedow tandis que les cas restant avaient la thyroïdite d'Hashimoto), âgés de 25 à 73 ans ont été admis au service d'endocrinologie et leurs motifs de consultation étaient variables: un goitre, des symptômes d'hypothyroïdie, symptômes d'hyperthyroïdie, une exophtalmie.

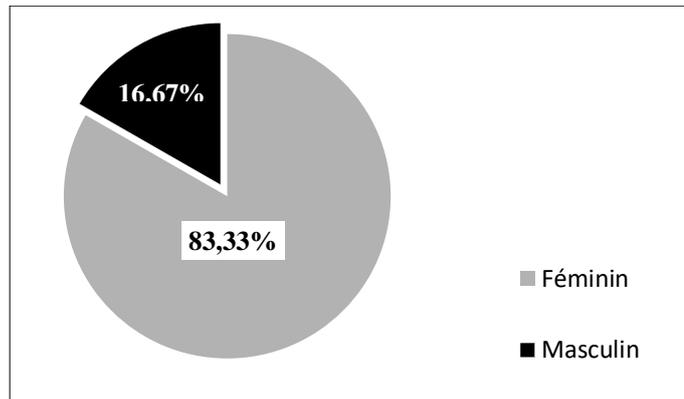


Figure 14: Distribution des maladies thyroïdiennes auto-immunes selon le sexe.

La distribution des 18 patients en fonction des pathologies thyroïdiennes auto-immune a montrée une codominance de l’hyperthyroïdie et de l’hypothyroïdie.

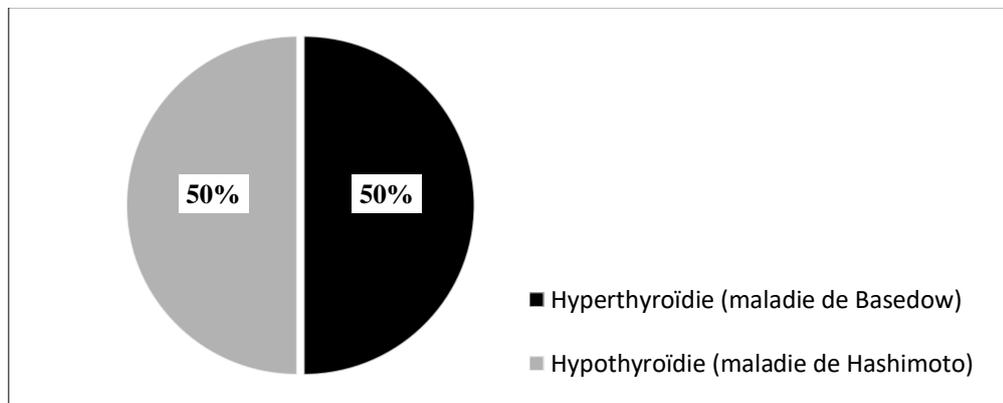


Figure 15: Distribution des patients en fonction des pathologies thyroïdiennes auto-immunes.

- **Hypothyroïdie : Thyroïdite d’Hashimoto**

Neuf (09) patients avaient une hypothyroïdie dont 08 femmes et 01 homme avec une moyenne d’âge de 50,33 ans. Parmi ces derniers : 03 avaient des anticorps anti-TPO > 100 U/ml et ont été alors classé comme atteint d’une thyroïdite de Hashimoto. Par contre, Les cas restants avaient une hypothyroïdie avec des anticorps anti-TPO positifs (> 34 UI/ml) inférieurs à 100 UI/ml mais avec des critères échographiques en faveur de thyroïdite de Hashimoto, ce qui a permis aussi de les classer dans cette même catégorie. Ces malades ont présenté une TSH entre 6,61 et 309,3 UI/ml, T4L entre 2,35 et 10,95 pmol/l, anticorps anti-TPO entre 41,06 et 600 UI/ml et anti-Tg entre 116 et 400 UI/ml (Tableau XIV). La présence d’un goitre était souvent associée à l’hypothyroïdie.

Tableau XV : Bilans thyroïdiens des patients souffrent d'une hypothyroïdie (maladie d'Hashimoto)

(Source : Dossiers médicaux du service d'endocrinologie CHU Ibn Sina – Annaba).

Les patients	Age/sexe	Région	TSH UI/ml	T4L pmol/l	T3L Pmol/l	Anti-TPO UI/ml	Anti-Tg UI/ml	Anti-R-TSH UI/l
01	40/F	Souk Ahras	> 100	02,35	-	> 600	> 400	-
02	72/F	El Taref	18,03	-	-	41,06	225	-
03	41/F	Annaba	72,67	-	-	52	130	-
04	55/F	Annaba	06,61	10,95	-	58,42	116	-
B	73/M	Annaba	53,26	07,42	-	14,46	182,1	-
05	40/F	Guelma	100	03,99	-	105	230	-
06	52/F	Annaba	100	03,89	-	46,54	-	-
07	33/F	Jijel	309.3	01,12	-	203	385,3	-
08	47/F	Annaba	76,40	04,20	-	64,66	-	-

F: Féminin. M : Masculin.

Les résultats de la distribution de maladie de Hashimoto peuvent être dressés comme suit :

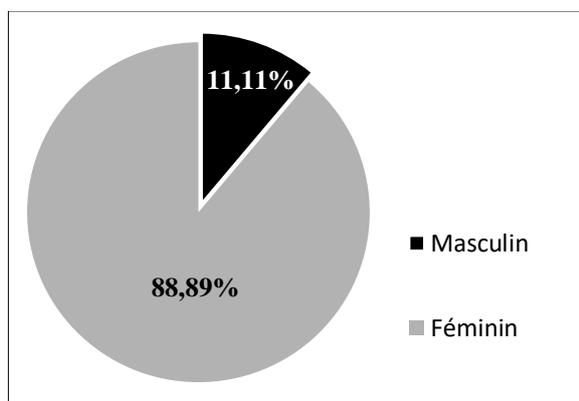


Figure 16: Distribution de la maladie de Hashimoto selon le sexe.

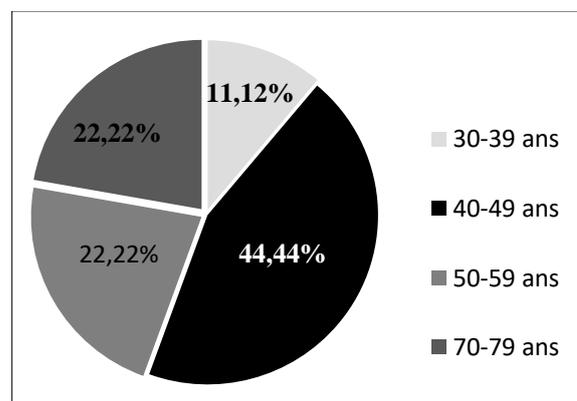


Figure 17: Distribution de la maladie de Hashimoto selon l'âge.

- **Hyperthyroïdie : Maladie de Basedow**

Par ailleurs, neuf (09) patients avaient une hyperthyroïdie, dont 07 femmes et 02 hommes, avec une TSH entre 0,005 et 0,098 UI/ml, une T4L entre 77,91 et 100 pmol/l et une T3L entre 7,66 et 41,20 pmol/l. la présence d'anticorps anti-TPO positifs (> 34 UI/ml) a été retrouvée chez 03 cas, la présence d'anticorps anti-R-TSH (> 2,0 UI/l) effectuée dans des laboratoires privés a été retrouvée chez 04 malades . Autres critères de maladie de Basedow ont été remarqués chez certains patients.

Il a été signalé que la moyenne d'âge était de 31,11 ans. Comme dans l'hypothyroïdie, l'existence d'un goitre devant une hyperthyroïdie était très fréquente (Tableau XV).

Tableau XVI : Bilans thyroïdiens des patients souffrent d'une hyperthyroïdie (maladie de Basedow)

Source : Dossiers médicaux du service d'endocrinologie CHU Ibn Sina – Annaba.

Patients	Age/ sexe	Région	TSH UI/ml	T4L pmol/l	T3L pmol/l	Anti-TPO pmol/l	Anti-Tg UI/ml	Anti -R- TSH UI/ml	Autres critères
09	27/F	Guelma	0,04	12	7,66	-	-	-	Diabète type 1 Exophtalmie
10	36/F	El Taref	0,12	9,32	-	571,7	213,7	-	Diabète type 1
11	25/F	Annaba	0.009	>100	41,20	147,8	77,55	2,3	Diabète type 1 exophtalmie
12*	25/M	Annaba	8,86	-	-	-	-	-	Histoire familiale Diabète type 1
13	31/F	Annaba	0.005	>100	35,12	-	1230	-	Diabète type 1
14	28/F	Guelma	0.06	15	7,66	-	671	1,15	Diabète type 1
C	31/F	El Taref	0,098	18,81	13,72	-	-	-	Exophtalmie
15	48/M	Sedrata	0,005	92	32	60	2267	40	Exophtalmie Histoire familiale
A	35/F	El Taref	0,015	84	-	-	-	28	Exophtalmie

12* : patient opéré pour thyroïdectomie totale.

F: Féminin. M: Masculin.

La distribution de la maladie de Basedow se présente comme suit :

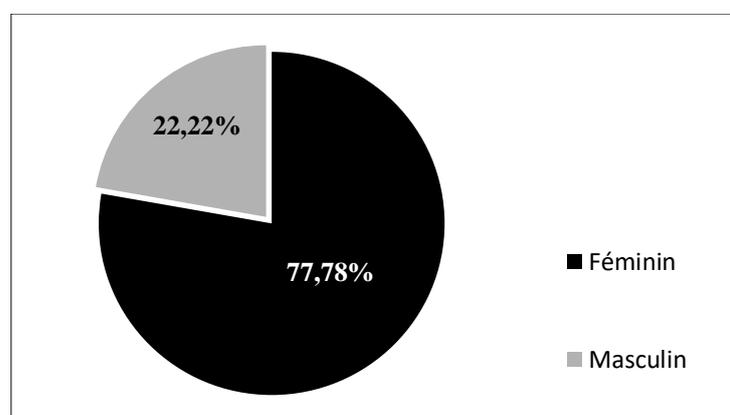


Figure 18: Distribution de la maladie de Basedow selon le sexe.

➤ **Autres critères de maladie de Basedow:**

-Exophtalmie

La fréquence des atteintes oculaires dans le cadre des maladies thyroïdiennes était diversement appréciée selon les auteurs. Elle a été présentée dans cette étude chez 05 patients qui avaient la maladie de Basedow.

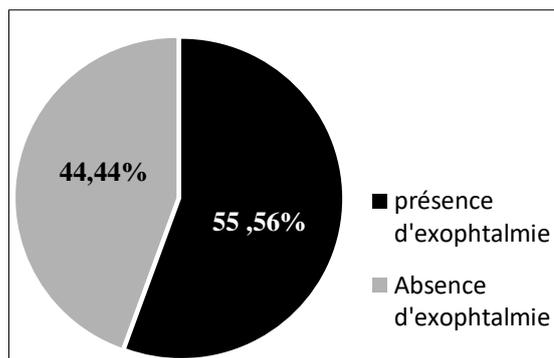


Figure 19: Exophtalmie associée à la maladie de Basedow.

-Histoire familiale

La présence de la pathologie thyroïdienne chez les membres de la famille des patients de ce travail était dans 02 cas.

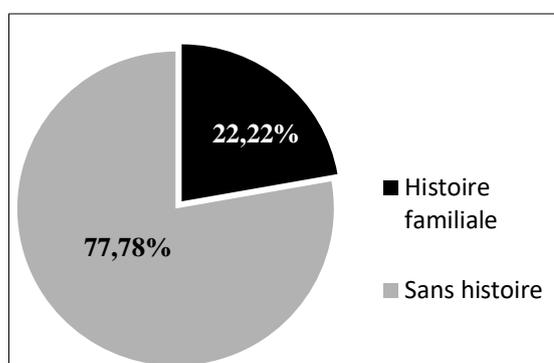


Figure 20: Pourcentage de l'histoire familiale dans la maladie de Basedow.

-Maladies auto-immunes associées

L'association la plus fréquente était avec le diabète type 1 (06 patients).

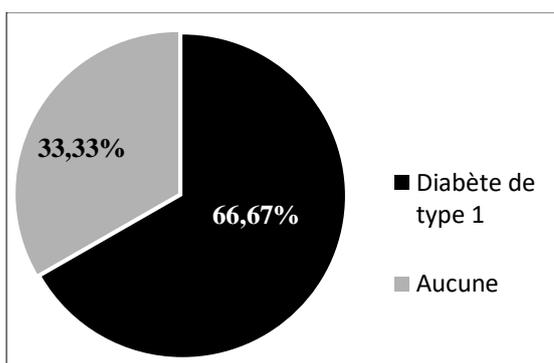


Figure 21: Maladie auto-immunes associées au maladie de Basedow.

Discussion

Cette étude a porté sur 18 patients qui ont atteints d'une maladie thyroïdienne auto-immune, 50% avec maladie de Basedow et 50% avec thyroïdite d'Hashimoto. D'après ce travail, il a été remarqué d'abord que les symptômes d'hyperthyroïdie amènent beaucoup plus les gens à penser que les signes cliniques d'hypothyroïdie sont plus insidieux et souvent méconnus. Vient en deuxième lieu la présence d'un goitre et ce pour des raisons d'inquiétude et parfois d'esthétique. De plus, de nombreuses études ont souligné que la maladie d'Hashimoto échappe fréquemment au diagnostic. A la présentation, le goitre est parfois très discret, les malades se plaignent d'une vague gêne dans le cou ou d'une sensation de plénitude ou de douleur de la gorge. Souvent, le premier élément de diagnostic provient d'une palpation de routine de la thyroïde. A ce stade de goitre, la plupart ont un bilan thyroïdien normal. Mais vu que la présence d'une maladie d'Hashimoto rend l'évolution vers l'hypothyroïdie plus probable, il est donc souhaitable d'inclure la détection des auto-anticorps thyroïdiens dans l'exploration biologique initiale. Certains patients présentent des taux relativement élevés d'anti-thyroglobuline (anti-Tg) ou d'anti-TPO accompagnés à des concentrations normales ou subnormales en TSH et en T4 libre. De tels cas exigent une surveillance attentive car la thyroïdite auto-immune peut suivre un cours très insidieux.

Il a été constaté dans cette étude que le pourcentage des femmes souffrant d'une maladie thyroïdienne auto-immune était plus élevé par rapport au sexe masculin (83,33% contre 16,67%). Les résultats sont similaires avec ceux obtenus par EL HAJJ G et al en 2009, dont l'étude a porté sur 121 patients à montré que le pourcentage des femmes atteintes d'une thyroïdite auto-immune était de 86,77%, ce qui confirme la prédominance du sexe féminin (282).

Il a été observé aussi que la moyenne d'âge de personnes atteintes de la maladie de Hashimoto était plus élevée que celle des Basedowiennes (50,33 ans contre 31,11 ans), donc il semblait que cette dernière surviendrait dans la population étudiée à un âge plus jeune que dans la littérature. Ceci nécessite d'être clarifié par des études longitudinales sur un plus grand échantillon.

Dans cette étude, l'ophtalmopathie présente chez 05 cas (55,56%) avec la maladie de Basedow et absente chez les patients qui avaient une thyroïdite d'Hashimoto. Ces résultats ont été obtenus avec l'étude d'EL HAJJ G *et al* en 2009, où la fréquence d'ophtalmopathie chez les basedowiens était de 60,7%. La petite différence observée entre les deux résultats est due probablement à la taille ou l'effectif de la population étudiée.

Ce travail a montré que l'anti-TPO était positif dans 100 % des cas d'hypothyroïdie (maladie d'Hashimoto) et dans 03 cas d'hyperthyroïdie (le dosage des anti-TPO n'était pas effectué dans les autres 06 cas). Ceci montre que l'anticorps anti-TPO n'était pas seulement un critère de définition de la maladie de Hashimoto, mais il était aussi un marqueur recruté dans la

maladie de Basedow. Cette intrication du même anticorps dans les différentes manifestations des pathologies thyroïdiennes renforce l'idée que les maladies de la thyroïde sont à la base, le reflet d'un dysfonctionnement immunitaire commun. D'après El HAJJ *et al*, les anticorps anti-TPO sont retrouvés chez presque tous les malades atteints de thyroïdite de Hashimoto et chez environ 86% des patients atteints de la maladie de Basedow (282).

Il a été retrouvé que 04 cas (atteints de maladie de Basedow) avec anticorps anti-R-TSH positif, pour les autres patients le dosage des anti-R-TSH n'ont pas été effectué. Dans le cas de maladie de Hashimoto ils n'étaient pas nécessaires au diagnostic. Dans l'étude d'EL HAJJ G *et al*, les anticorps anti-R-TSH sont retrouvés dans plus de 90% des cas de maladie de Basedow. Dans le cas de maladie de 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 (282).

Dans ce travail il a été remarqué donc que la maladie auto-immune associée à la maladie de Basedow était le diabète de type 1 avec un pourcentage de 66,67%. Même si le mécanisme à la base de l'association des pathologies thyroïdiennes auto-immunes avec les maladies systémiques reste encore mystérieux, il a été pensé que des facteurs complexes entrent en jeu et l'existence d'un lien génétique commun reste parmi les hypothèses possibles. Résultats obtenus avec une étude similaire en 2009 par EL HAJJ G *et al* qui a mentionné que la maladie auto-immune associée qui en première place était le diabète de type 1 (282).

Pour la maladie de Basedow, un traitement médical par les antithyroïdiens de synthèse reste un traitement très efficace avec une réponse dans 66,7% des cas traités. Chez les sujets présentant une hypothyroïdie, la présence de l'auto-immunité serait un argument pour un traitement précoce (282).

Enfin, vu que l'hypo/hyperthyroïdie se manifestait chez les sujets qui avaient une pathologie auto-immune de la thyroïde vers 40 ans en moyenne et que les femmes étaient les plus touchées, un dosage systématique des anticorps antithyroïdiens et de la TSH chez toute femme à partir de 38 ans, et qui soit répété tous les 5 ans est recommandé.

Conclusion

Les chercheurs, dont les biologistes se sont sacrifiés avec âme et conscience depuis plus d'un demi siècle à promouvoir de meilleures méthodes de détection et d'analyse des différents antigènes et anticorps, susceptibles de faire face à la transmission par voie héréditaire ou autre, de certaines maladies auto-immunes.

Les dysendocrinies thyroïdiennes qui font partie de ces maladies sont des affections relativement fréquentes en médecine humaine. L'implication de processus auto-immuns dans la pathogénie de ces dysendocrinies a été mise en évidence par la découverte de marqueurs immunologiques circulants (auto-anticorps spécifiques de déterminants antigéniques thyroïdiens), et par l'observation d'infiltrats lympho-plasmocytaires sur les coupes histologiques de la thyroïde provenant de patients souffrant de thyroïdites lymphocytaires (Thyroïdite de Hashimoto et maladie de Basedow).

Ce travail a montré que les maladies auto-immunes de la thyroïde étaient fréquentes et les anticorps antithyroïdiens ont fait partie des auto-anticorps qui devaient être recherchés fréquemment. Elles représentaient le spectre d'une même pathologie. Ce dernier étaient très variable allant de l'hyperthyroïdie jusqu'à l'hypothyroïdie. Les anticorps anti Tg, anti-TPO et anti-récepteurs de la TSH (R-TSH) étaient un marqueur de l'auto-immunité dirigée contre la thyroïde et s'intégrait dans un circuit plus complexe qui menait vers les autres pathologies auto-immunes.

Ces anticorps rentraient probablement dans le cadre des manifestations systémiques du système immunitaire et étaient associé à plusieurs autres anticorps permettant éventuellement d'expliquer les différentes pathologies auto-immunes rencontrées en association avec des maladies thyroïdiennes.

L'utilisation des dosages d'anticorps antithyroïdiens est très gênée par les problèmes de spécificité. Les études ont montré que les résultats variaient beaucoup en fonction des techniques, ceci est du non seulement à la spécificité des méthodes mais aussi à leur sensibilité et les interférences ; les préparations d'antigènes utilisées étaient variables et les dosages d'anticorps reconnaissent des épitopes, différents dans des populations très hétérogènes d'anticorps présents dans le sérum des patients.

En tout état de cause, la recherche dans le domaine des maladies thyroïdiennes auto-immunes est largement complexe et il a été tenté à travers ce modeste mémoire, de cerner dans un cadre immunobiologique l'étude exploratrice et fonctionnelle de la glande, en passant par la mise en évidence de l'ensemble des mécanismes auto-immuns, ainsi que les processus physiologiques relatifs à la thyroïde. Puis, dans un second volet il a été mis en exergue les plus importantes techniques utilisées dans l'identification des auto-anticorps antithyroïdiens.

La poignée des résultats diagnostiqués ne représente qu'un peu sur tout et un tout petit peu, plus que peu.

Glossaire

-**ACTH**: sont les initiales de Adréno Cortico Trophic Hormone. Ce terme, utilisé par les auteurs anglais, désigne l'hormone corticotrope qui est sécrétée par l'hypophyse et plus précisément sa partie antérieure (lobe antérieur) L'hypophyse est une petite glande considérée comme le chef d'orchestre des autres glandes hormonales caractérisée par une action de régularisation Elle reçoit elle-même des ordres de l'hypothalamus. Cette hormone est stimulée par l'hypothalamus (zone du système nerveux située en plein centre du cerveau).

-**Activité Myéloperoxidase** : la myéloperoxidase (MPO) est une enzyme hémique, outre son activité de peroxydase, elle présente une activité de chloration, utilisant le peroxyde d'hydrogène et les ions chlorures pour former l'acide hypochloreux, un oxydant fort, capable de chlorer les molécules, la MPO exerce une forte activité antimicrobienne.

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

-**Agents adrénergiques** Le terme adrénergique et adrénolytique désignent des substances médicamenteuses qui possèdent la capacité d'agir sur les récepteurs équivalents de l'adrénaline. Cette action se fait soit par stimulation adrénergique 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 bêtabloquant.

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

-**Alopécie** : est une chute de cheveux sur tout ou partie du cuir chevelu. Le terme vient d'alopec (renard) à cause de la chute annuelle des poils de cet animal.

-**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 mâles secondaires et le développement des caractères sexuels secondaires. Ils sont aussi les précurseurs de tous les œstrogènes, les hormones sexuelles femelles. Le principal androgène, qui est aussi le plus connu est la « testostérone ».

-**Anémie normocytaire normochrome** : anémie au cours de laquelle les érythrocytes sont de taille normale (Normocyte), et la concentration globulaire moyenne en hémoglobine est normale (Normochrome).

-**Anticorps hétérophiles** : sont des anticorps présents dans certains sérums et qui sont 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 réactifs ont 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 le 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 programmée** 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

-**Arginine**: est un acide- α -aminé naturel hydrophile et chargé positivement.

-**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 du 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.

-**Baby blues** : Le syndrome du troisième jour est la forme la plus légère de la dépression post-partum. Il se présente habituellement entre le premier et le troisième jour suivant l'accouchement et se manifeste par des pleurs, de l'irritabilité, un manque de sommeil, des sautes d'humeur et un sentiment de vulnérabilité.

- **β -bloquant** : est un médicament utilisé en cardiologie qui bloque l'action des médiateurs du système adrénergique tels que l'adrénaline. Les bêta-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 β -bloquants empêchent l'apparition des médiateurs adrénergiques, et indirectement s'opposent à leurs actions.

-**Bilan azoté négatif** : on parle de bilan azoté négatif lorsque le taux de synthèse des protéines est plus moins que le taux de dégradation et de perte. Il indique toujours que la quantité de protéine entrant dans les tissus est plus moins que la quantité qui est dégradée ou qui sert à produire de l'énergie.

-**Bilan azoté positif** : on parle de bilan azoté positif lorsque le taux de synthèse des protéines est plus élevé que le taux de dégradation et de perte. Il est également positif lorsque les tissus se reforment ou cicatrisent à la suite d'une maladie ou une blessure. Un bilan positif azoté indique toujours que la quantité de protéine entrant dans les tissus est plus élevée que la quantité qui est dégradée ou qui sert à produire de l'énergie.

-**Cancer papillaire thyroïdien** : Ce sont les tumeurs les plus fréquentes. Elles représentent 60 % des cancers thyroïdiens. Il s'agit d'un réseau de petites papilles recouvertes par une seule rangée de cellules cylindriques. Ces cancers apparaissent essentiellement chez les sujets jeunes et ils sont volontiers multifocaux, non encapsulés. Leur diffusion est essentiellement lymphatique régionale sous forme de métastases ganglionnaires.

-**Candidose cutanéomuqueuse** : Candidose, nom générique donné aux maladies infectieuses provoquées par des levures du genre *Candida* (principalement *C. albicans*).

-**Carnitine acylcarnitine translocase** : La carnitine est un composé comprenant une fonction ammonium quaternaire, elle est bio-synthétisée à partir de lysine et de méthionine. Cette molécule intervient au sein de la cellule dans le transport des acides gras du cytosol vers les mitochondries lors du catabolisme des lipides dans le métabolisme énergétique. Elle se lie à un acide gras activé (acylCoA) pour former une acylcarnitine et une coenzyme A grâce à une enzyme localisée sur la face interne de la membrane externe de la mitochondrie. Sous la forme acylcarnitine, l'acide gras peut passer à l'intérieur de la mitochondrie grâce à une acylcarnitine translocase de la membrane interne.

-**Catécholamines** : Substance chimique faisant partie des neurotransmetteurs, c'est-à-dire sécrétée par certains neurones pour transmettre l'influx nerveux vers d'autres cellules. (Il existe trois catécholamines dans le corps humain: l'adrénaline, la noradrénaline et la dopamine).

-**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* (*Cricetulus*). 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.

-**Coronarographie** : est un examen permettant la visualisation des artères coronaires par injection d'un produit de contraste.

-**Corticostéroïde**: Hormone sécrétée par les glandes surrénales à partir du cholestérol, et essentiellement utilisée en thérapeutique comme anti-inflammatoire comme immunosuppresseur.

-**CPK : Créatine phosphokinase**, est une protéine importante dans le métabolisme énergétique, elle est présente dans de nombreux organes. Elle existe sous trois formes appelées CPK- BB dans le cerveau, CPK-MB dans le coeur et CPK-MM dans les muscles. Sa détermination présente un intérêt dans le diagnostic d'infarctus du myocarde (augmentation de la fraction MB), les atteintes musculaires (augmentation de la fraction MM) et les atteintes des méninges (augmentation de la fraction BB).

-**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.

-**CRF**: (corticotrophin releasing factor) facteur qui lui-même va donner des ordres à la glande surrénale pour fabriquer le cortisol (sorte de cortisone naturelle).

-**CT-scanners : computed tomography**, dite aussi scanographie, tomographie axiale calculée par ordinateur, ou simplement scanner pour l'appareil, est une technique d'imagerie médicale qui consiste à mesurer l'absorption des rayons X par les tissus puis, par traitement informatique, à numériser et enfin reconstruire des images 2D ou 3D des structures anatomiques. Pour acquérir les données, on emploie la technique d'analyse tomographique ou "par coupes", en soumettant le patient au balayage d'un faisceau de rayons X.

-**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.

-**Cytochrome C oxydase** : Une cytochrome c oxydase désigne une molécule transporteur d'électrons de la chaîne respiratoire mitochondriale. Elle transmet les électrons à l'accepteur final qui est l'Oxygène.

-**Cytokines** : (du grec *cyto*, cellule et *kinos*, mouvement) sont des substances solubles de communication synthétisées par les cellules du système immunitaire ou par d'autres cellules et/ou tissus, agissant à distance 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 postsynaptiques. La dopamine est principalement produite dans la substance noire et dans l'aire tegmentale ventrale, situées dans le mésencéphale (partie supérieure du tronc cérébral). Bien que la dopamine, avec la noradrénaline et la sérotonine, soient très minoritaires dans le cerveau, puisqu'ensemble, elles concernent moins de 1 % des neurones, elles jouent un rôle modulateur final des sorties motrices et psychiques essentiel.

-**Echographie** : Méthode complètement inoffensive qui emploie les ultrasons et permet de visualiser certaines parties de l'organisme habituellement cachées à la vue. L'échographie est essentiellement utilisée en obstétrique (imagerie du 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, est un acide diaminotétracarboxylique de formule $C_{10}H_{16}N_2O_8$. Il comporte six sites basiques, quatre correspondant aux bases conjuguées (carboxylates) des fonctions carboxyliques et deux correspondant aux fonctions amines.

Sa principale caractéristique est son fort pouvoir chélatant (ou complexant) par lequel il forme des complexes métalliques très stables, ce qui en fait un poison. Dans les complexes, l'EDTA est lié aux cations métalliques sous la forme d'une de ses bases conjuguées.

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

-Effet Wolff-Chaikoff : La thyroïde a la capacité de s'adapter aux surcharges iodées, en réduisant l'organification de l'iode. Cet effet Wolff-Chaikoff s'observe après 48 heures et protège l'organisme d'une synthèse hormonale excessive. Il est ordinairement transitoire et en quelques jours survient un échappement qui normalise la production hormonale.

-Endorphine : ou endomorphine est un terme résultant d'une abréviation de l'expression *substance morphinique endogène*. En effet, les endorphines 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 interneurons spécialisés, leur rôle est l'inhibition des potentiels d'action responsables de la propagation du message douloureux jusqu'au cerveau.

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

-Érythropoïétine : est une hormone responsable de la différenciation et de la prolifération des globules rouges, essentiellement produite par le rein (90%) mais également par le foie (10%). Elle agit sur la moelle osseuse pour stimuler la fabrication de l'hémoglobine et des globules rouges, et améliorer ainsi le transport de l'oxygène. C'est par cette fonction qu'elle peut favoriser la respiration cellulaire, et améliorer les performances.

-Euthyroïdie: L'euthyroïdie correspond à une teneur normale d'hormone thyroïdienne dans le sang.

-Glucagon : est une hormone hyperglycémisante sécrétée par le pancréas. Il possède des propriétés antagonistes de l'insuline.

-Glucocorticoïdes : sont des corticostéroïdes qui ont une action sur le métabolisme protidique et glucidique.

-Glutamine : est l'acide aminé le plus abondant dans le sang. Elle est neutre et joue un rôle dans la synthèse des protéines, la protection immunitaire et l'équilibre acido-basique de l'organisme.

-Glycogénolyse : la dégradation du glycogène, aboutissant à la libération de glucose.

-Glycosaminoglycane (GAG) : est un polysaccharide non ramifié composé d'unités disaccharidiques répétitives. Un des sucres du disaccharide est un ose aminé (N-acétylglucosamine ou N-acétylgalactosamine) et l'autre sucre, un acide uronique. On distingue l'acide hyaluronique, la chondroïtine sulfate, le dermatane sulfate, l'héparine, l'héparane sulfate et le kératane sulfate. Ils forment d'importants composants des matrices extracellulaires des tissus conjonctifs et représentent environ 30 pour cent de la matière organique.

-Goitre endémique : hypertrophie de la thyroïde, qui affecte une proportion importante de la population, à la suite de la carence en iode dans l'alimentation.

-Goitre multinodulaire toxique: Terme utilisé par Minnich en 1904 pour désigner une tumeur bénigne (en principe), bien délimitée de la glande thyroïde, le plus souvent unique. Il s'agit d'un goitre nodulaire à l'origine d'une sécrétion d'une quantité très importante d'hormones thyroïdiennes (T3, T4). Le goitre multi nodulaire est une des causes (rare) d'hyperthyroïdie (excès de sécrétion d'hormone thyroïdienne).

-Granzymes : sont une famille de protéines, des sérines protéases. Les granzymes sont un des moyens d'action des cellules immunitaires cytotoxiques (lymphocytes T et lymphocytes NK) pour lyser leur cible. La perforine permet aux granzymes d'entrer dans les cibles, où l'enzyme va dégrader les protéines, et induire la mise en apoptose de la cible.

-**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 couplé à 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 glucosamine et des acides uroniques. C'est une substance ayant des propriétés anticoagulantes extrêmement puissantes. Elle est fréquemment utilisée pour son action sur la thrombose.

-**Hormonémies** : la présence des hormones dans le sang.

-**Hygroscopique** : une substance hygroscopique est une substance qui a tendance à absorber l'humidité de l'air, par absorption ou par adsorption.

-**Hyper-bilirubinémie** : augmentation de la quantité de bilirubine dans le sang (bilirubinémie). La bilirubine est un pigment biliaire, de coloration jaune tirant sur le rouge ou le brun, issu de la biliverdine, elle-même issue 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 de la grossesse.

-**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

-**Hypogammaglobulinémie commune variable** : est une maladie qui se caractérise par une chute de la quantité des anticorps : les gammaglobulines ou immunoglobulines (hypogammaglobulinémie). Ce taux inférieur d'anticorps est variable selon les individus et selon d'autres critères, en particulier dans le temps. Au début, cette affection qui touche autant le sexe féminin que masculin et portant également le nom d'hypogammaglobulinémie à expression variable, hypogammaglobulinémie d'expression variable, immunodéficience commune, se caractérise par l'apparition de signes cliniques qui apparaissent généralement entre l'âge de 20 ans usage de 30 ans, parfois avant, parfois après. Le risque majeur du déficit immunitaire commun variable est la certitude quant à la survenue d'infections microbiennes et plus précisément bactériennes concernant le plus souvent l'appareil respiratoire et quelquefois l'appareil digestif. Le patient présente également des réactions auto-immunes (il fabrique des anticorps contre ses propres tissus) et des tumeurs à type de manifestations granulomateuses.

-**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, mononuclées, épithéliales, etc.) en fonction des sous types. Ils sont produits en réponse à la présence d'une double hélice d'ADN étranger dans l'organisme.

-**Interleukines II**: sont un groupe de cytokines, ainsi nommées car les premières 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 intranucléaires, membranaires ou cytoplasmiques.

-**LDH** : Lactate Deshydrogénase 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 de 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 lathyroxine (hormone thyroïdienne), également utilisée comme médicament. Comme l'hormone est chimiquement de la forme *L* (au lieu de *D*, voir stéréochimie), elle est métabolisée plus lentement que la thyroxine naturelle, et possède donc une durée de demi-vie plus longue dans l'organisme.

-**Lipémie** : 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 le néphrose lipoïdique, le diabète, les hypothyroïdies, les hypercholestérolémies primaires. Elle diminue dans certaines affections hépatiques comme les cirrhoses. Pour certains lipémie est synonyme de lipidémie (taux des graisses du sang) alors que lipémie ne désignerait que le taux des triglycérides.

-**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 fièvre 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 connectivites, 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 des mammifères, caractérisés 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 T CD8+, 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 « cellules auxiliaires » 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 lymphocytes T, en stimulant leur prolifération.

-**Lymphocytes T cytotoxiques**: (ou cellule T_C 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 Cœliaque** : est une maladie auto-immune, caractérisée par une atteinte de tout 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 cœliaques doivent s'abstenir à vie de consommer les produits contenant ces glutens, ce qui permet une régression complète des symptômes de la maladie.

-**Maladie d'Addison** : insuffisance surrénalienne pendant longtemps, la tuberculose représentant la cause majeure de maladie d'Addison, mais avec l'éradication de cette maladie infectieuse, la cause principale est devenue une atteinte auto-immune celle-ci fut prouvée par la mise en évidence dans le sérum des malades d'auto-anticorps anti-corticosurrénale, d'abord par la réaction de fixation du complément et plus tard par immunofluorescence.

-**Maladie d'Alzheimer** : maladie du cerveau, est une affection neuro-dégénérative qui entraîne une détérioration progressive et définitive des cellules nerveuses provoquant une démence sénile. Cette maladie entraîne un retentissement sur la vie quotidienne des malades : elle s'accompagne progressivement d'une détérioration intellectuelle entraînant des manifestations psychologiques et des troubles du comportement conduisant à une perte de l'autonomie.

-**Maladie de 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, parfois associée à une leucopénie voire 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 de Hodgkin** : est une affection maligne du tissu lymphatique, caractérisée par une hypertrophie progressive des ganglions lymphatiques.

-**Maladie de Wegener** : La *granulomatose de Wegener* est une entité distincte, caractérisée par une vascularite granulomateuse atteignant les voies aériennes supérieures et les poumons, associée à une glomérulonéphrite. Au cours de cette maladie, une vascularite atteignant à des degrés variables les artères et les veines de petit calibre peut être présente.

-**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 3 à 5 cas par million d'individus) d'origine auto-immune, c'est-à-dire que l'organisme produit des anticorps contre ses propres constituants.

-**Néoglucogénèse** : correspond à la synthèse de glucose à partir d'éléments non-glucidiques comme l'acide lactique, elle se localise au niveau du foie et un peu au niveau du cortex rénal.

-**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.

-**Estrogène** : 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 correspond à la partie centrale de forme cylindrique issue du corps 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 T CD8⁺ 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 musculaires nerveux et hormonaux. Cette motricité sert à propulser les aliments du pharynx au rectum et permet par son brassage une meilleure absorption des nutriments.

-**Prééclampsie** : Terme peu utilisé en obstétrique (spécialité de la grossesse et de l'accouchement), qui désignait les crises d'épilepsie (généralisée), conséquences d'un dérèglement métabolique, La pré-éclampsie appelée également toxémie gravidique, se définit par : une tension artérielle supérieure à 140 mm Hg pour le chiffre maximal et 90 mm Hg pour le chiffre minimal après 20 semaines de grossesse et un taux de protéines dans les urines > 0,3 g par 24 heures.

-**PRL (galactorrhée)** : La prolactine est une protéine constituée de 199 acides aminés à un effet mammothrope (croissance des glandes mammaires) et un effet lactogénique (stimulation de la synthèse du lait), galactorrhée est un écoulement de lait par le mamelon en dehors de l'allaitement normal de l'enfant.

-Propranolol : Le propranolol est un agent bêta-bloquant 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, le RCIU est défini par une croissance inférieure au 10^e percentile, c'est-à-dire un fœtus appartenant au 10% 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 « radiopharmaceutique », 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.

-Sclérose en plaque : affection démyélinisante des centres nerveux caractérisée, au point de vue anatomique, par des plaques de sclérose disséminées en plus ou moins grand nombre à la surface des circonvolutions cérébrales et de la moelle épinière et visibles aussi sur les coupes de ces organes ; et, au point de vue clinique, par un ensemble de symptômes spinaux, cérébraux et bulbaires en rapport avec les localisations des lésions.

-Souris NOD : (non obese diabetic) représentent un modèle d'étude du diabète insulino-dépendant. Elles ont pour particularité d'avoir un CMH II d'un type particulier (type IA g7) et de développer spontanément la maladie.

-Surrénalectomie unilatérale : extirpation d'une glande surrénale ; opération préconisée dans les cas d'hypertension essentielle de tumeur de la glande.

-Syndrome de Cushing : Syndrome pouvant avoir diverses origines, affectant essentiellement la jeune femme (entre 20 et 40 ans) et se caractérisant par une association de symptômes caractéristiques (obésité du visage et du tronc, hypertension artérielle, ostéoporose douloureuse des côtes et des vertèbres) dus à une sécrétion trop importante d'hormones glucocorticoïdes (cortisone naturelle : cortisol) par les glandes surrénales.

-Syndrome de Gougerot-Sjögren : est un syndrome se déclarant généralement avant 40 ans 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 d'anticorps à l'intérieur de la circulation sanguine.

-Syndromes myéloprolifératifs : est un ensemble de pathologies s'étalant dans le temps et se caractérisant par une prolifération d'allure cancéreuse de cellules provenant de cellules mûres, elles -même issues d'une ou de plusieurs cellules, fruit de l'hématopoïèse (mécanisme à l'origine de la production des cellules sanguines) de la moelle osseuse. Ce syndrome se caractérise essentiellement par l'absence d'insuffisance médullaire. Il s'agit d'une insuffisance de fonctionnement, de fabrication des composants du sang : les éléments figurés.

-Thréonine: est un acide- α -aminé en C4, polaire elle possède deux carbones asymétriques, la chaîne latérale de la thréonine porte une fonction alcool, propriété partagée avec la sérine et la tyrosine. Ceci permet en particulier à la thréonine de pouvoir être la cible de modifications post-traductionnelles.

-Thymidine : est l'une des briques des acides nucléiques, est issue de l'association de la base azotée thymine et d'un désoxyribose (dans le cas de l'ADN). La thymidine peut être associée à des groupements phosphate. On parle alors de thymidine monophosphate (TMP), de thymidine diphosphate (TDP), ou de thymidine triphosphate (TTP).

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

-Thyronine: Acide aminé constitue le squelette des différentes hormones thyroïdiennes et il est la forme totalement déiodée de la thyroxine (une hormone thyroïdienne).

-**Thyrotoxicose gravidique transitoire** : est de connaissance récente. Il s'agit d'une hyperthyroïdie créée par la stimulation du récepteur de la TSH par l'hCG qui a d'étroites parentés structurelles avec la TSH et peut, en grande quantité, stimuler son récepteur. Passe souvent inaperçue mais peut créer une thyrotoxicose importante nécessitant un traitement transitoire. Elle est à distinguer d'une maladie de Basedow (absence d'anticorps).

-**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.

-**Trisomie** : anomalie génétique caractérisée par la présence, sur une paire de chromosomes, d'un troisième chromosome supplémentaire ou, pour certains, d'un fragment de chromosome supplémentaire seulement, tous les autres chromosomes allant normalement par paires.

-**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).

-**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 normale.

Références Bibliographiques

- 1:** 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.
- 2:** AI J, LEONHARDT JM, HEYMANN WR. Autoimmune thyroid diseases: Etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestations. The Journal of the American Academy of Dermatology, 2003, **48**, 641-659.
- 3:** AKAMIZU T, INOUE D, KOSUGI S, KOHN LD, MORI T. Further studies of amino acids (268-304) in thyrotropin (TSH)-lutropin/chorionic gonadotropin (LH/CG) receptor chimeras: Cysteine-301 is important in TSH binding and receptor tertiary structure. Thyroid, 1994, **4**, 43-48.
- 4:** AKAMIZU T, KOHN L, HIRATANI H, et al. Hashimoto's Thyroiditis with Heterogeneous Antithyrotropin Receptor Antibodies: Unique Epitopes May Contribute to the regulation of Thyroid Function by the Antibodies. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2000, **85**, 2116-2121.
- 5:** ALUVIHARE VR, KALLIKOURDIS M, BETZ AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. Nature Immunology, 2004, **5** (3), pp. 266-271.
- 6:** ALVAREZI-Marfany M, ROMAN SH, DREXLER AJ, ROBERTSON C, STAGNARO-Green A. Long-term prospective study of postpartum thyroid dysfunction in women with insulin dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab, 1994, **79**, 14-16.
- 7:** AMINO N, TADA H. Autoimmune thyroid disease / thyroiditis. In: Endocrinology, DeGroot LJ, WB Saunders, Philadelphia, U.S.A., 1995, 726-741.
- 8:** ANDERSEN S, PEDERSEN KM, BRUUN NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. J Clin Endocrinol Metab, 2002, **87**, 1068-1072.
- 9:** ANDO T, LATIF R, DAVIES TF. Thyrotropin receptor antibodies: new insights into their actions and clinical relevance. Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism, 2005, **19** (1), 33-52.
- 10:** AYADI H, HADJ KACEM H, REBAI A. *et al.* The genetics of autoimmune thyroid diseases. Trends in Endocrinology and Metabolism, 2004, **15** (5), 234-239.
- 11:** BARTALENA L, PINCHERA A, MARCOCCI C. Management of graves' Ophthalmopathy , reality and perspectives. Endoc Rev. 2000; **21**: 168-199.
- 12:** BATTIFORA M, PESCE G, PAOLIERI F, FIORINO N, GIORDANO C, RICCIO AM, *et al.* B7.1 costimulatory molecule is expressed on thyroid follicular cells in Hashimoto's thyroiditis, butnot in Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab, 1998, **83**, 4130-4132.
- 13:** BECK-PECCOZ P, AMR S, MENEZES-FERREIRA NM, FAGLIA G, WEINTAUB BD. Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism: effect of treatment with thyrotropin-releasing hormone. N Engl J Med, 1985, **312**, 1085-1090.
- 14:** BECK-PECCOZ P, BONOMI M, PERSANI L. Hormone thyroïdope. EMC-Endocrinologie, 2005, **2**, 140-147.
- 15:** BECK-PECCOZ P, BRUCKER-DAVIS F, PERSANI L, SMALLRIDGE RC, WEINTRAUB BD. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. Endocrine Rev, 1996, **17**, 610-638.
- 16:** BECK-PECCOZ P, ROMELLI PB, CATTANEO MG, FAGLIA G, WHITE EL, BARLOW JW, *et al.* Evaluation of free T4 methods in the presence of iodothyronine autoantibodies. J Clin Endocrinol Metab, 1984, **58**, 736.
- 17:** BEHREND EN, KEMPPAINEN RJ, YOUNG DW. Effect of storage conditions on cortisol, total thyroxine and free thyroxine concentrations in serum and plasma of dogs. J Am Vet Med Assoc, 1998, **212**, 1564.
- 18:** BELL TM, BANSAL AS, SHORTHOUSE C, SANDFORD N, POWELL EE. Low titre autoantibodies predict autoimmune disease during interferon alpha treatment of chronic hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol, 1999, **14**, 419-422.

- 19:** BENVENGA S, CAHNMANN HJ, GREGG RE, ROBBINS J. Characterization of the binding of thyroxine to high density lipoproteins and apolipoproteins A-I. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989, **68**, 1067-1072.
- 20:** BENVENGA S, CAHNMANN HJ, ROBBINS J. Characterization of thyroid hormone binding to apolipoprotein: localization of the binding site in the exon 3-coded domain. *Endocrinology*, 1993, **133**, 1300-1305.
- 21:** BERISSO GA, VAN LINT MT, BACIGALUPO A, MARMONT AM. Adoptive autoimmune hyperthyroidism following allogenic stem cell transplantation from HLA-identical sibling with Graves' disease. *Bone Marrow Transplant*, 1999, **23**, 1091-1092.
- 22:** BOSCATO, L M, M C. Stuart. Heterophilic antibodies: a problem for all immunoassays. *Clin Chem*, 1988, **34**, 33.
- 23:** BOSCHI A, DAUMERIE CH. Approche multidisciplinaire de l'ophtalmopathie thyroïdienne : recommandations pour les généralistes et les spécialistes. 2007, **126**, 3: 8-13.
- 24:** BOS G, KRENNING EP, FEKKES D, VISSER TJ, HENNEMANN G. Inherited thyroxine excess : a serum abnormality due to an increased affinity for modified albumin. *Clin Endocrinol*, 1981, **15**, 363-371.
- 25:** BOWIE L, KIRKPATRICK P, DOHNAL J. Thyroid function testing with the TDx: Interference from endogenous fluorophore. *Clin Chem*, 1987, **33**, 1467.
- 26 :** BRABANT A, BRABANT G, SCHUERMEYER T, RANFT U, SCHMIDT F, HESCH R, *et al.* The role of glucocorticoids in the regulation of thyrotropin. *Acta Endocrinol*, 1989, **121**, 95-100.
- 27:** BRABANT G, PRANK K, HOANG-VU C, VON ZUR MUHLEN A. Hypothalamic regulation of pulsatile thyrotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, **72**, 145-150.
- 28:** BRENT GA. The molecular basis of thyroid hormone action. *The New England Journal of Medicine*, 1994, **331**, 847-853.
- 29:** BURGI H, KOHLER M, MORSELLI B. Thyrotoxicosis incidence in Switzerland and benefit of improved iodine supply. *Lancet*, 1998, **352**, 1034.
- 30:** BURROW GN, FISHER DA, LARSEN PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med*, 1994, **331**, 1072-1078.
- 31:** CARAYON P. L'exploration biologique dans le diagnostic et la surveillance des maladies de la glande thyroïde. *National Academy of Clinical Biochemistry*, Washington, USA, 2002, **30**, 5-85.
- 32:** CARELLA C, MAZZIOTTI G, MORISCO F, MANGANELLA G, ROTONDI M, TUCCILO C, SORVILLO F, CAPORASO N, AMATO G. Long-term outcome of interferon-alpha-induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**, 1925-1929.
- 33:** CARON P. Effect of amiodarone on thyroid function. *Press Med*, 1995, **24**, 1747.
- 34:** CHAMPION BR, PAGE KR, PARISH N, *et al.* Identification of a Thyroxine-Containing Self-Epitope of Thyroglobulin Which Triggers Thyroid Autoreactive T Cells. *The Journal of Experimental medicine*, 1991, **174**, 363-370.
- 35:** CHARREIRE J. Immune mechanisms in autoimmune thyroiditis. *Adv Immunol*, 1989, **46**, 263-367.
- 36:** CHIOVATO L, BASSI P, SANTINI F, MAMMOLI C, LAPI P, CARAYON P, PINCHERA A. Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993, **77**, 1700-1705.
- 37:** CHISTYAKOV D, SAVOST'ANOV K, TURAKULOV R, *et al.* Genetic Determinants of Graves Disease. *Molecular Genetics and Metabolism*, 2000, **71**, 66-69.
- 38:** COSTAGLIOLA S, SWILLENS S, NICCOLI P, DUMONT JE, VASSART G, LUDGAT M. Binding assay for thyrotropin receptor autoantibodies using the recombinant receptor protein. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, **75**, 1540-1544.

- 39:** CZARNOCKA B, RUF J, FERRAND M, *et al.* Purification of the human thyroid peroxidase and its identification as the microsomal antigen involved in autoimmune thyroid diseases. *FEBS Lett*, 1985, **190**, 147-152.
- 40:** DAVIES TF, MARTIN A, Conception ES, Graves P, Cohen L, Ben-Nun A. Evidence of limited variability of antigen receptors on intrathyroidal T-cells in autoimmune thyroid disease. *N Engl J Med*, 1991, **325**, 238-240.
- 41:** DAYAN CM, DANIELS GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med*, 1996, **335**, 99-107.
- 42:** DEBRABANDER, HOU P, STOCKL D, THEINPONT LM, De LEENHEER AP. Isotope dilution-liquid chromatography/electrospray ionization-tandem mass spectrometry for the determination of serum thyroxine as a potential reference method. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 1998, **12**, 1099-10103.
- 43:** DEGROOT L, MAYOR G. Admission screening by thyroid function tests in an acute general care teaching hospital. *Amer J Med*, 1992, **93**, 558.
- 44:** DELLATRE J, DURAND G, JARDILLIER JC. *Biochimie médicale*. Flammarion Ed. Paris, 2003, 352-360.
- 45:** DEMERS L M. Thyroid function testing and automation. *J Clin Ligand Assay*, 1999, **22**, 38-41.
- 46:** DESAI R K, DALLAS J S, GUPTA M K, *et al.* Dual Mechanism of Perturbation of Thyrotropin-Mediated Activation of Thyroid Cells by Antibodies to the Thyrotropin Receptor (TSHR) and TSHR-Derived Peptides. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1993, **77** (3), 658-663.
- 47:** DESPRES N, GRANT AM. Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. *Clin Chem*, 1998, **44**, 440.
- 48:** DEVENDRA D, EISENBARTH G S. Immunologic endocrine disorders. *Journal of Allergy Clinical Immunology*, 2003, **111** (2), 624-636.
- 49:** DIEUDE P. Génétique des maladies systémiques. *Revue du Rhumatisme*, 2007, **74**, 794-799.
- 50:** DOULLAY F, RUF J, CODACCIONI JL, CARAYON P. Prevalence of autoantibodies to thyroperoxidase in patients with various thyroid and autoimmune diseases. *Autoimmunity*, 1991, **9**, 237-244.
- 51:** DRINKA PJ, SIEBERS M, VOEKS SK. Poor positive predictive value of low sensitive thyrotropin assay levels for hyperthyroidism in nursing home residents. *South Med J*, 1993, **86**, 1004-1007.
- 52:** DURELLI L, FERRERO B, OGGERO A, VERDUN E, GHEZZI A, MONTANARI E, ZAFFARONI M. Thyroid function and autoimmunity during interferon-Beta-1b Treatment: a Multicenter Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**, 3525-3532.
- 53:** DURON F, DUBOSCLARD E, BALLOT E, JOHANET C. Thyroïdites. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Endocrinologie-Nutrition*, 2004, 10-008-A-40, 1- 10.
- 54:** DURON F, DUBOSCLARD E, BALLOT E, *et al.* Thyroïdites. *EMC-Endocrinologie*, 2004, **1**, 3-18.
- 55:** EGUCHI K. Apoptosis in autoimmune diseases. *Internal Medicine*, 2001, **40**, 275-278.
- 56:** EKINS R. The free hormone hypothesis and measurement of free hormones. *Clin Chem*, 1992, **38**, 1289-1293.
- 57:** EKINS R. The science of free hormone measurement. *Proc UK NEQAS Meeting*, 1998, **3**, 35-36.
- 58:** ERICSSON UB, CHRISTENSEN SB, THORELL JI. A high prevalence of thyroglobulin autoantibodies in adults with and without thyroid disease as measured with a sensitive solid-phase immunosorbent radioassay. *Clin Immunol Immunopathol*, 1985, **37**, 154-162.
- 59:** ESTIENNE V, DUTHOIT C, Di COSTANZO, LEJEUNE PJ, ROTONDI M, KORNFELD S, *et al.* Multicenter study on TGPO autoantibodies prevalence in various thyroid and non-thyroid diseases: relationships with thyroglobulin and thyroperoxidase autoantibody parameters. *Eur J Endocrinol*, 1999, **141**, 563-569.
- 60:** EVANS SE, BURR WA, HOGAN TC. A reassessment of 8-anilino-1-naphthalene sulphonic acid as a thyroxine binding inhibitor in the radioimmunoassay of thyroxine. *Ann Clin Biochem*, 1977, **14**, 330-334.

- 61:** FELD-RASMUSSEN U. Analytical and clinical performance goals for testing autoantibodies to thyroperoxidase, thyroglobulin and thyrotropin receptor. *Clin Chem*, 1996, **42**, 160-163.
- 62:** FELD-RASMUSSEN U. Anti-thyroid peroxidase antibodies in thyroid disorders and non thyroid autoimmune diseases. *Autoimmunity*, 1991, **9**, 245-51.
- 63:** FELD-RASMUSSEN U, HOIER-MADSEN M, RASMUSSEN NG, HEGEDUS L, HORNNES P. Anti-thyroid peroxidase antibodies during pregnancy and postpartum. Relation to postpartum thyroiditis. *Autoimmunity*, 1990, **6**, 211-214.
- 64:** 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, 571.
- 65:** FELD-RASMUSSEN U, SCHLEUSENER H, CARAYON P. Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, **78**, 98-103.
- 66:** FENTON C L, PATEL A, TUTTLE R M, *et al.* Autoantibodies to p53 in sera of patients with autoimmune thyroid disease. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 2000, **30** (2), 179-183.
- 67:** FILETTI S, FOTI D, COSTANTE, RAPOPORT B. Recombinant human thyrotropin (TSH) receptor in a radioreceptor assay for the measurement of TSH receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, **72**, 1096-1101.
- 68:** FISFALEN ME, PALMER EM, VAN SEVENTER GA, STRAUS FH, DIAZ M, OBER C, *et al.* Thyrotropin-receptor and thyroid peroxidase-specific T cell clones and their cytokine profile in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, **82**, 3660-3663.
- 69:** FISHER D, NELSON J, CARLTON E, WILCOX R. Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control. *Thyroid*, 2000, **10**, 229-34.
- 70:** FOWELL D, MASON D. Evidence that the T-cell repertoire of normal rats contains cells with the potential to cause diabetes: characterization of the CD4+ T-cell subset that inhibit this autoimmune potential. *J Exp Med*, 1993, **177**, 627-625.
- 71:** FRASER C. Age-related changes in laboratory test results. Clinical applications. *Drugs Aging*, 1993, **3**, 246-57.
- 72:** GASCHEN F, THOMPSON J, BEALE K, *et al.* Recognition of triiodothyronine-containing epitopes in canine thyroglobulin by circulating thyroglobulin autoantibodies. *American Journal of Veterinary Research*, 1993, **54** (2), 244-247.
- 73:** GEFFNER D, HERSHMAN J. Beta-adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am J Med*, 1992, **93**, 61.
- 74:** GIANI C, FIERABRACCI P, BONACCI R, GIGLIOTTI A, CAMPANI D, DE NEGRI F, CECCHETTI D, *et al.* Relationship between breast cancer and thyroid disease: relevance of autoimmune thyroid disorders in breast malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, **81**, 990-992.
- 75:** GILQUIN J, VIARD JP, JUBAULT V, SERT C, KAZATCHKINE MD. Delayed occurrence of Graves' disease after immunorestitution with HAART. *Lancet*, 1998, **352**, 1907-1908.
- 76 :** GIORDANO C, STASSI G, DE MARIA R, TORADO M, RICHIUSAi P, PAPOFF G, *et al.* Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto thyroiditis. *Science*, 1997, **275**, 960-963.
- 77:** GIOVANELLA L, CERIANI L, GARANCINI S. Clinical applications of the 2nd. generation assay for anti-TSH receptor antibodies in Graves' disease. Evaluation in patients with negative 1st. generation test. *Clin Chem Lab med*, 2001, **39**, 25-28.
- 78:** GLINOER D, NAYER P, BOURDOUX P, LEMONE M, ROBYN C, VAN S, *et al.* Regulation of maternal thyroid function during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, **71**, 276-287.
- 79:** GLINOER D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrinol Rev*, 1997, **18**, 404-433.

- 80:** GOODWIN T, MONTORO M, MESTMAN J, PEKARY A, HERSHMAN J. The role of chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, **75**, 1333-1337.
- 81:** GRAULET A M. Information réactifs : anticorps anti-thyroglobuline et anticorps antirécepteur de la TSH. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 2000, **15**, 129-138.
- 82:** GROUSSIN L, BERTHERAT J. Pathologie thyroïdienne auto-immune. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2007, **389**, suppl. 1, 34-35.
- 83:** GUO J, JAUME JC, RAPOPORT B, McLACHLAN SM. Recombinant thyroid peroxidase-specific Fab converted to immunoglobulin G (IgG)molecules: evidence for thyroid cell damage by IgG1, but not IgG4, autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, **82**, 925-931.
- 84:** GUPTA MK. Thyrotropin-receptor antibodies in thyroid diseases: advances in detection techniques and clinical application. *Clin Chem Acta*, 2000, **293**, 29.
- 85:** GU X.-J, CUI B, ZHAO Z-F, *et al.* Association of the interleukin (IL)-16 gene polymorphisms with Graves' disease. *Clinical Immunology*, 2008, **127**, 298-302.
- 86:** HADDOW JE, PALOMAKI GE, ALLAN WC, WILLIAMS JR, KNIGHT GJ, GAGNON J, *et al.* Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*, 1999, **341**,550-552.
- 87:** HANAFUSA T, PUJOL-BORRELL R, CHIOVATO L, BOTTAZZO GF. Aberrant expression of HLA-D Rantigen on thyrocytes in Graves' disease. *Lancet*, 1983, **2**, 1111-1115.
- 88:** HANCOCK SL, COX RS, McDOUGALL IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med*, 1991, **325**, 599-600.
- 89:** HAY ID, BAYER MF, KAPLAN MM, KLEE GG, LARSEN PR, SPENCER CA. American Thyroid Association Assessment of Current Free Thyroid Hormone and Thyrotropin Measurements and Guidelines for Future Clinical Assays. *Clin Chem*, 1991, **37**, 2002.
- 90:** HAY ID. Thyroiditis: A Clinical Update. *Mayo Clinics Proceedings*, 1985, **60**, 836-843.
- 91:** HERSHMAN JM, PEKARY AE, BERG L, SOLOMON DH, SAWIN CT. Serum thyrotropin and thyroid hormone levels in elderly and middle-aged euthyroid persons. *J Am Geriatr Soc*, 1993, **41**, 823-8.
- 92:** HERSHMAN JM, PITTMAN JA. Utility of the radioimmunoassay of serum thyrotropin in man. *Ann Intern Med*, 1971, **74**, 481-490.
- 93:** HEUER M, AUST G, ODE-HAKIM S, SCHERBAUM WA. Different cytokine mRNA profiles in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, and non autoimmune thyroid disorders determined by quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). *Thyroid*, 1996, **6**, 97-106.
- 94:** HEWARD J M, ALLAHABADIA A, SHEPPARD M C, *et al.* 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.
- 95:** HIDAKA Y, OKAMURA M, FUKATA S, SHIMAOKA Y, TAKEOKA K, TADA H, *et al.* Increased serum concentration of interleukin-12 in patients with silent thyroiditisandGraves' disease. *Thyroid*, 1999, **9**, 149-152.
- 96:** HOLLOWELL JG, STAEHLING NW, HANNON WH, FLANDERS WD, GUNTER EW, SPENCER CA, *et al.* Serum thyrotropin, thyroxine and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): NHANES III. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, **87**, 489-99.
- 97:** HOWANITZ PJ, HOWANITZ JH, LAMBERSON HV, ENNIS KM. Incidence and mechanism of spurious increases in serum Thyrotropin. *Clin Chem*, 1982, **28**, 427.
- 98:** HUANG MJ, TSAI SL, HUANG BY, SHEEN IS, YEH CT, LIAW YF. Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitisCvirus infection: a prospectivecontrolled study. *Clin Endocrinol*, 1999, **50**, 503-509.

- 99:** ITAKA M, KAWASAKI S, SAKURAI S, HARA Y, KURIYAMA R, YAMANAKA K, *et al.* Serum substances that interfere with thyroid hormone assays in patients with chronic renal failure. *Clin Endocrinol*, 1998, **48**, 739.
- 100:** IVARSSON SA, ERICSSON UB, GUSTAFSSON J, FORSLUND M, VEGFORS P, ANNEREN G. The impact of thyroid autoimmunity in children and adolescents with Down syndrome. *Acta Paediatr*, 1997, **86**, 1065-1067.
- 101:** 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.
- 102:** 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.
- 103:** JOHNSON AM, EAGLES JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psychiatry*, 1999, **175**, 336-339.
- 104:** JORDAN V, GREBE S, COOKE R, FORD H, LARSEN P, STONE P, *et al.* Acidic isoforms of chorionic gonadotrophin in European and Samoan women are associated with hyperemesis gravidarum and may be thyrotrophic. *Clin Endocrinol*, 1999, **50**, 619-627.
- 105:** JUBAULT V, SCHILLO F, HOEN B, *et al.* Maladie de Basedow après restauration immunitaire des patients infectés par le VIH: quels enseignements pour l'auto-immunité thyroïdienne. *Revue de Médecine Interne*, 1999, **20**, suppl. 1, S23-S24.
- 106:** KAILAJARVI M, TAKALA T, GRONROOS P, TTRYDING N, VIKARI J, IRJALA K, *et al.* Reminders of drug effects on laboratory test results. *Clin Chem*, 2000, **46**, 1395-1400.
- 107:** KALLMANN BA, HUNTER M, TUBES M, FELDKAMP J, BERTRAMS J, GRIES FA, *et al.* Systemic bias of cytokine production toward cell-mediated immune regulation in IDDM and toward humoral immunity in Graves' disease. *Diabetes*, 1997, **46**, 237-240.
- 108:** KAPTEIN E, SPENCER C, KAMIEL M, NICOLOFF J. Prolonged dopamine administration and thyroid hormone economy in normal and critically ill subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1980, **51**, 387-393.
- 109:** KAPTEIN E. Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocrinol Rev*, 1996, **17**, 45.
- 110:** KARAPITTA C, SOTIROUDIS T, PAPADIMITRIOU A, XENAKIS A. Homogeneous enzyme immunoassay for triiodothyronine in serum. *Clin Chem*, 2001, **47**, 574.
- 111:** KARLSSON B, GUSTAFSSON J, HEDOV G, IVARSSON SA, ANNEREN G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child*, 1998, **79**, 242.
- 112:** KEMPPAINEN R J, CLARK T P. Etiopathogenesis of canine hypothyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 1994, **24** (3), 467-476.
- 113:** KILJANSKI J I, PEELE K, STACHURA I, *et al.* Antibodies against striated muscle, connective tissue and nuclear antigens in patients with thyroid-associated ophthalmopathy: should Graves' disease be considered a collagen disorder. *Journal of Endocrinological Investigation*, 1997, **20** (10), 585-591.
- 114:** KIM WB, CHUNG H, LEE H, KOHN LD, TAHARA K, CHO BY. Changes in epitopes for thyroid stimulation antibodies in Graves' disease sera during treatment of hyperthyroidism: Therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, **82**, 1953-1959.
- 115:** KLEIN I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med* 1990, **88**, 631-637.
- 116:** KLEIN RZ, HADDOW EJ, FAIX JD, BROWN RS, HERMOS RJ, PULKKINEN A, *et al.* Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol*, 1991, **35**, 42-44.
- 117:** KOH LK, GREENSPAN FS, YEO PP. Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid*, 1997, **7**, 891-89.

- 118:** KOHNO Y, YAMAGUCHI F, SAITO K, *et al.* Anti-thyroid peroxidase antibodies in sera from healthy subjects and from patients with chronic thyroiditis: differences in the ability to inhibit thyroid peroxidase activities. *Clinical & Experimental Immunology*, 1991, **85**, 459-463.
- 119:** KOLIAKOS G, GAITATZI M, GRAMMATICOS P. Stability of serum TSH concentration after non refrigerated storage. *Minerva Endocrinol*, 1999, **24**, 113.
- 120:** KRAEMER M H, DONADI E A, TAMBASCIA M A, *et al.* Relationship between HLA antigens and infectious agents in contributing towards the development of Graves' disease. *Immunological Investigations*, 1998, **27**, 17-29.
- 121:** KRAIEM Z, BARON E, KAHANA L, SADEH O, SHEINFELD M. Changes in stimulating and blocking TSH receptor antibodies in a patient undergoing three cycles of transition from hypo- to hyperthyroidism and back to hypothyroidism. *Clin Endocrinol*, 1992, **36**, 211-214.
- 122:** KRICKA LJ. Human anti-animal antibody interference in immunological assays. *Clin Chem*, 1999, **45**, 942.
- 123:** KRISS J P, PLESHAKOV V, CHIEN J R. Isolation and identification of the long-acting thyroid stimulator and its relation to hyperthyroidism and circumscribed pretibial myxedema. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1964, **24**, 1005-1028.
- 124:** KUNG C, LAU K, KOHN L. Characterization of thyroid-stimulating blocking antibodies that appeared during transient hypothyroidism after radioactive iodine therapy. *Thyroid*, 2000, **10**, 909-917.
- 125:** KUNG C, LAU K, KOHN L. Epitope mapping of TSH Receptor-blocking antibodies in Graves' disease that appear during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**, 3647-3653.
- 126:** LADENSON PW, SINGER P A, AIN K B, BAGCHI N, BIGOS S T, LEVY E G, *et al.* American Thyroid Association Guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med*, 2000, **160**, 5-6.
- 127:** LAMORIL J, AMEZIANE N, DEYBACH J-C, *et al.* Notions de génétique moléculaire pour comprendre l'hérédité. *Immunoanalyse & Biologie Spécialisée*, 2008, **23** (6), 331-352.
- 128:** LARSEN PR, ALEXANDER NM, CHOPRA IJ, HAY ID, HERSHMAN JM, KAPLAN MM, *et al.* Revised nomenclature for tests of thyroid hormones and thyroid-related proteins in serum. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987, **64**, 1089-1094.
- 129:** LAURBERG P, NYGAARD B, GLINOER D, *et al.* 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.
- 130:** LAURBERG P, PEDERSEN KM, HREIDARSSON A, SIGFUSSON N, IVERSEN E, KNUDSEN PR. 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.
- 131:** LAURBERG P. Persistent problems with the specificity of immunometric TSH assays. *Thyroid*, 1993, **3**, 279-283.
- 132:** LAZAR M A. Thyroid Hormone Receptors: Multiple Forms, Multiple Possibilities. *Endocrine Reviews*, 1993, **14** (2), 184-193.
- 133:** LAZARUS J. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid*, 1998, **8**, 909-913.
- 134:** LEONARD W J. Genetic effects on immunity. *Current Opinion in Immunology*, 2000, **12**, 465-467.
- 135:** LIEWENDHAL K, TIKANOJA S, MAHONEN H, HELENIUS T, VALIMAKI M, TALLGREN LG. Concentrations of iodothyronines in serum of patients with chronic renal failure and other nonthyroidal illnesses: role of free fatty acids. *Clin Chem*, 1987, **33**, 1382.
- 136:** LOH KC, GREENSPAN S, DONG F, MILLER TR, YEO PP. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, **84**, 458-460.

- 137:** LORCY Y, KLEIN M. Troubles cardiovasculaires d'origine thyroïdienne. EMC-Cardiologie Angéiologie, 2005, **2**, 127-135.
- 138:** LUDGATE M, CRISP C, COSGLIOLA S, VASSART G, WEETMAN A, DAUMERIE C, MANY M C. The thyrotropin receptor in thyroid eye. *Thyroid*, 1998, **8** (5), 411-413.
- 139:** LUDGATE M, VASSART G. The thyrotropin receptor as a model to illustrate receptor and receptor antibody diseases. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1995, **9** (1), 95-113.
- 140:** LUM SM, NICOLOFF JT. Peripheral tissue mechanism for maintenance of serum triiodothyronine values in a thyroxine-deficient state in man. *J Clin Invest*, 1984, **73**, 570.
- 141:** MAHMOUD I, COLIN I, MANY M C, *et al.* Direct toxic effect of iodide in excess on iodine-deficient thyroid glands: epithelial necrosis and inflammation associated with lipofuscin accumulation. *Experimental and Molecular Pathology*, 1986, **44**, 259-271.
- 142:** MANDEL SJ, LARSEN P, SEELY E, BRENT G. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *NEJM*, 1990, **323**, 91-96.
- 143:** MARCHISET N, BEUVE S, GUENFOUDI MP, LAZZAROTTI A, DURNETARCHERAY MJ. Les dysfonctionnements thyroïdiens. *Lyon Pharmaceutique*, 2001, **52**, 233-256.
- 144:** MARCOCCI C, CHIOVATO L. Thyroid -directed antibodies. In *Thyroid*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2000, 414-431.
- 145:** MARIOTTI S, CATUREGLI P, PICCOLO P, BARBESINO G, PINCHERA A. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, **71**, 661.
- 146:** MARIOTTI S, CHIOVATO L, Franceschi C and Pinchera A. Thyroid autoimmunity and aging. *Exp Gerontol*, 1999, **33**, 535-541.
- 147:** MARTEL J, DESPRES N, AHNADI CE, LACHANCE JF, MONTICELLO JE, FINK G, ARDEMAGNI A, BANFI G, TOVEY J, DYKES P, JOHN R, JEFFRY J, GRANT AM. Comparative multicentre study of a panel of thyroid tests using different automated immunoassay platforms and specimens at high risk of antibody interference. *Clin Chem Lab Med*, 2000, **38**, 785.
- 148:** MARTINO E, AGHINI F, MARIOTTI S, BARTELENA L, BRAVERMAN L, PINCHERA A. Amiodarone: a common source of iodine-induced thyrotoxicosis. *Horm Res*, 1987, **26**, 158.
- 149:** MARTINO E, BARTALENA L, BOGAZZI F, BRAVERMAN L. The effects of amiodarone on the Thyroid. *Endoc Rev*, 2001, **22**, 240-254.
- 150:** MASSART C, CORBINEAU E. Transporteurs d'iodes et fonction thyroïdienne. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*, 2006, **21**, 138-143.
- 151:** MAUGENDRE D, ALLANNIC H. Les polyendocrinopathies autoimmunes. *Rev Fr Endocrinol Clin*, 1997, **38**, 67-79.
- 152:** MAYER A, ORGIAZZI J. Auto-immunité et thyroïde. *Encycl Méd Chir. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, Endocrinologie-Nutrition*, 10-002-G-10, 2000, 1- 13.
- 153:** Mc ELDUFF A. Measurement of free thyroxine (T4) in pregnancy. *Aust NZ J Obst Gynecol*, 1999, **39**, 158-161.
- 154:** MEDEIROS C C, MARINI S H, BAPTISTA M T, *et al.* Turner's syndrome and thyroid disease: a transverse study of pediatric patients in Brazil. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 2000, **13** (4), 357-362.
- 155:** MEIKLE, A W, J D, WOODWARD M G, NELSON J C. Hereditary and environmental influences on the variation of thyroid hormones in normal male twins. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, **66**, 588-592.
- 156:** MENDEL C, FROST P, KUNITAK S, CAVALIERI R. Mechanism of the heparin-induced increase in the concentration of free thyroxine in plasma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987, **65**, 1259.

- 157:** METCALFE RA, Mc INTOSH RS, MARELLI-BERG F, LOMBARDI G, LECHLER R, WEETMAN AP. Detection of CD40 on human thyroid follicular cells: analysis of expression and function. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, **83**, 1268-1270.
- 158:** MEURISS M, GOLLOGLY M, DEGAUC C, FUMAL I, DEFECHEREUX T, HAMOIR E. Iatrogenic thyrotoxicosis: causal circumstances, pathophysiology and principles of treatment- review of the literature. *World J Surg*, 2000, **24**, 1377.
- 159:** MICHALOPOULOU G, ALEVIZAKI M, PIPERINGOS G, MITSIBOUNAS D, MANTZOS E, ADAMOPOULOS P, *et al.* High serum cholesterol levels in persons with 'high-normal' TSH levels: should one extend the definition of subclinical hypothyroidism. 1998, **138**, 141-145.
- 160:** MONTEIRO E, GALVAO-TELES A, SANTOS ML, MOURAO L, CORREIA MJ, LOPO TUNA J, *et al.* Antithyroid antibodies as an early marker for thyroid disease induced by amiodarone. *Br Med J*, 1986, **292**, 227-228.
- 161:** MORGENTHALER NG, HODAK K, SEISSLER J, STEINBRENNER H, PAMPEL I, GUPTA M, *et al.* Direct binding of thyrotropin receptor autoantibody to in vitro translated thyrotropin receptor: a comparison to radioreceptor assay and thyroid stimulating bioassay. *Thyroid*, 1999, **9**, 466- 475.
- 162:** MORGENTHALER NG. New assay systems for thyrotropin receptor antibodies. *Current Opinion Endocrinol Diabetes*, 1998, **6**, 251-260.
- 163:** MUKARAMI M, HOSOI Y, NEGISHI, *et al.* Thymic Hyperplasia in Patients with Graves' Disease: Identification of Thyrotropin Receptors in Human Thymus. *The Journal of Clinical Investigation*, 1996, **98** (10), 2228-2234.
- 164:** MURRAY R K, GRANNER D K, MAYES P A, *et al.* Harper's Biochemistry, 23^{ème} éd., Norwalk, Connecticut, U.S.A. : Appleton & Lange, 1993, 919-920.
- 165:** NAGAYAMA Y, WADSWORTH HL, RUSSO D, CHAZENBALK GD, RAPOPORT B. Binding domains of stimulatory and inhibitory thyrotropin (TSH) receptor autoantibodies determined with chimeric TSH-lutropin/chorionic gonadotropin receptors. *J Clin Invest*, 1991, **88**, 339-340.
- 166:** NELSON JC, CLARK S, BORUT D, TOMEI R, CARLTON E. Age-related changes in serum free thyroxine during childhood and adolescence. *J Pediatr*, 1993, **123**, 899-905.
- 167:** NELSON JC, WEISS R. The effects of serum dilution on free thyroxine (T4) concentration in the low T4 syndrome of nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985, **61**, 239.
- 168:** NELSON JC, WILCOX R. Analytical performance of free and total thyroxine assays. *Clin Chem*, 1996, **42**, 146-54.
- 169:** NELSON JC, WILCOX R, PANDIAN MR. Dependence of free thyroxine estimates obtained with equilibrium tracer dialysis on the concentration of thyroxine-binding globulin. *Clin Chem*, 1992, **38**, 1294-1300.
- 170:** NOHR SB, JORGENSEN A, PEDERSON KM, LAURBERG P. Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: Is iodine supplementation safe. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, **85**, 3191-3198.
- 171:** NORDEN A, JACHSON R, NORDEN L, GRIFFIN A, BARNES M, LITTLE J. Misleading results for immunoassays of serum free thyroxine in the presence of rheumatoid factor. *Clin Chem*, 1997, **43**, 957.
- 172:** NUSYNOWITZ M L. Free-thyroxine index. *JAMA*, 1975, **232**, 1050.
- 173:** OAKLY P, DAWSON A, WHYTE I. Lithium: thyroid effects and altered renal handling. *Clin Toxicol* 2000, **38**, 333-337.
- 174:** ODDIE TH, KLEIN AH, FOLEY TP, FISHER DA. Variation in values for iodothyronine hormones, thyrotropin and thyroxine binding globulin in normal umbilical-cord serum with season and duration of storage. *Clin Chem*, 1979, **25**, 1251.

- 175:** OLIVEIRA JH, PERSANI L, BECK-PECCOZ P, ABUCHAM J. Investigating the paradox of hypothyroidism and increased serum thyrotropin (TSH) levels in Sheehan's syndrome: characterization of TSH carbohydrate content and bioactivity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, **86**, 1694-1699.
- 176:** ORGIAZZI J. Auto-immunité thyroïdienne et auto-immunité générale. *Rev Méd Interne*, 1999, **20**,12-13.
- 177:** ORGIAZZI J, MADEC A-M. Maladies auto-immunitaires de la thyroïde. *Immunoendocrinologie*, 1986, **36**, 3491-3499.
- 178:** ORGIAZZI J. The spectrum of autoimmune thyroid disease (AITD). *Ann Méd Interne*, 1999, **150**, 294-300.
- 179:** PACINI F, MARIOTTI S, FORMICA N, ELISEI R. Thyroid autoantibodies in thyroid cancer: Incidence and relationship with tumor outcome. *Acta Endocrinol*, 1988, **119**, 373-380.
- 180:** PACINI F, VORONTSOVA T, MOLINARO E, KUCHINSKAYA E, AGAT L, SHAVROVA E, *et al.* Prevalence of thyroid autoantibodies in children and adolescents from Belarus exposed to the Chernobyl radioactive fallout. *Lancet*, 1998, **352**, 763-764.
- 181:** PANESAR N, L CY, ROGERS M. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem*, 2001, **38**, 329-332.
- 182:** PAOLIERI F, SALMASO C, BATTIFORA M, MONTAGNA P, PESCE G, BAGNASCO M, *et al.* Possible pathogenetic relevance of interleukin-1 beta in "destructive" organ-specific autoimmune disease (Hashimoto's thyroiditis). *Ann N Y Acad Sci*, 1999, **876**, 221-223.
- 183:** PAPO T. Interféron alpha et auto-immunité. *La Revue de Médecine Interne*, 2002, **23**, Suppl. 4, S501-S510.
- 184:** PARLE J, MAISONNEUVE P, SHEPPARD MC, BOYLE P, FRANKLYN J. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year study. *Lancet*, 2001, **358**, 861-865.
- 185:** PELLEGRITI G, BELFIORE A, GIUFFRIDA D, LUPO L, VIGNERI R. Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, **83**, 2805-2807.
- 186:** PENNY R, SPENCER CA, FRASIER S, NICOLOFF J. Thyroid stimulating hormone (TSH) and thyroglobulin (Tg) levels decrease with chronological age in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983, **56**, 177-80.
- 187:** PERROS, CROMBIE AL, Kendall-Taylor P. Natural history of thyroid associated ophthalmopathy. *Clin Endocrinol*. 1995; **42**:45, 50.
- 188:** PERSANI L, BORGATO S, ROMOLI R, AASTERIA C, PIZZOCARO A, BECK-PECCOZ P. Changes in the degree of sialylation of carbohydrate chains modify the biological properties of circulating thyrotropin isoforms in various physiological and pathological states. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, **83**, 2486-2492.
- 189:** PERSANI L, FERRETI E, BORGATO S, FAGLIA G, BECK-PECCOZ P. Circulating thyrotropin bioactivity in sporadic central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, **85**, 3631-3635.
- 190:** PHAN GQ, ATTIA P, STEINBERG SM, WHITE DE, ROSENBERG SA. Factors associated with response to high-dose interleukin-2 in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol*, 2001, **19**, 3477.
- 191:** PIKETTY M L, HERBOMEZ M, Le GUILLOUZIC D, LEBTAHI R, COSSON E, DUMONT A, *et al.* Clinical comparison of three labeled-antibody immunoassays of free triiodothyronine. *Clin Chem*, 1996, **42**, 41-43.
- 192:** PINCHERA A, FENZI G F, MACCHIA E, *et al.* Immunoglobulines thyroestimulantes, Antigènes correspondants. *Annales d'endocrinologie*, 1982, **43**, 520-533.
- 193:** POLANCZYK M J, CARSON B D, SUBRAMANIAN S, *et al.* Cutting edge: estrogen drives expansion of the CD4+CD25+ regulatory T cell compartment. *The Journal of Immunology*, 2004, **173**, 2227-2230.
- 194:** POP V, KUIJPENS J, VAN BAAR AL, VERKERK G, VAN SON M, VIJLDER J, *et al.* Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol*, 1999, **50**, 147-148.

- 195:** POP V, VRIES E, VAN BAAR AL, WAELEKENS J, ROOY H, Horsten M, *et al.* Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, **80**, 3561-3566.
- 196:** PREMAW, ARDHANA LD, PARKES AB, AMMARI F, JOHN R, DARKE C, ADAMS H, LAZARUS JH. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of Thyroid Peroxidase Antibodies and ultrasound echogenicity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, **85**, 71-75.
- 197:** QUARATINO S. Models of Autoimmune thyroiditis. *Drug Discovery Today, Disease Models*, 2004, **1** (4), 419-423.
- 198:** RADETTI G, GENTILI L, PAGANINI C, OBERHOFER R, DELUGGI I, DELUCCA A. Psychomotor and audiological assessment of infants born to mothers with subclinical thyroid dysfunction in early pregnancy. *Minerva Pediatr*, 2000, **52**, 691-698.
- 199:** 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.
- 200:** RENE-LOUIS H. Auto-immunité des glandes endocrines. *GEAI L'info*, 2002, **05**, 24.
- 201:** RIEU M, RICHARD A, ROSILIO M, *et al.* Effects of thyroid status on thyroid autoimmunity expression in euthyroid and hypothyroid patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clin Endocrinol*, 1994, **40**, 529.
- 202:** ROBBINS J. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In "Hormones in Blood". Academic Press, London, 1996, 96-110.
- 203:** ROITT I, BROSTOFF J, MALE D. *Immunologie*. 6^{ème} Ed, Bruxelles (Belgique): De Boeck & Larcier, 2002, 480-485 .
- 204:** ROSE N R, SABOORI A M, RASOOLY L, *et al.* The role of iodine in autoimmune thyroiditis. *Critical Reviews of Immunology*, 1997, **17** (5-6), 511-517.
- 205:** ROTI E, EMERSON CH. Post-partum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, **74**, 3-5.
- 206:** ROTI E, GARDINI E, MINELLI R, BIANCONI L, FLISI M. Thyroid function evaluation by different commercially available free thyroid hormone measurement kits in term pregnant women and their newborns. *J Endocrinol Invest*, 1991, **14**, 1-9.
- 207:** ROTI E, MINELLI R, GIUBERTI T, MARCHELLI C, SCHIANCHI C, GARDINI E, SSALVI M, FIACCADORI F, UGOLOTTI G, NERI TM, BRAVERMAN LE. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha. *Am J Med*, 1996, **101**, 482-487.
- 208:** ROTI E, MINELLI R, SALVI M. Management of hyperthyroidism and hypothyroidism in the pregnant woman. *J Clin Endocrinol Metab* , 1996, **81**, 1679-1682.
- 209:** ROTOMDI M, MAZITTI G, BIONDI B, *et al.* Long term treatment with interferon-beta therapy for multiple sclerosis and occurrence of Graves disease. *J. Endocrinol. Invest.* 2000, **3**, 321.
- 210:** ROURA-MIR C, CATALFAMO M, SOSPEDRA M, ACALDE L, PUJOL-BORRELL R, JARAQUEMADA D. Single-cell analysis of intrathyroidal lymphocytes shows differential cytokine expression in Hashimoto's and Graves' disease. *Eur J Immunol*, 1997, **27**, 3290-3295.
- 211:** RUBELLO D, CASARA D, GIRELLI ME, Piccolo M and Busnardo B. Clinical meaning of circulating antithyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer: a prospective study. *J Nucl Med*, 1992, **33**, 1478-1480.
- 212:** RUBELLO D, POZZAN GB, CASARA D, GIRELLI ME, BOCCATO S, RIGON F, BACCICHETTI C, PICCOLO M, BETTERL C, BUSNARDO B. Natural course of subclinical hypothyroidism in Down's syndrome: prospective study results and therapeutic considerations. *J Endocrinol Invest*, 1995, **18**, 40.
- 213:** RUF J, CARAYON P, LISSITZKY S. Various expression of a unique anti-human thyroglobulin antibody repertoire in normal state and autoimmune disease. *Eur J Immunol*, 1985, **15**, 268-272.

- 214:** RUF J, TOUBERT ME, CZARNOCKA B, DURAND-GORDE JM, FERRAND M, CARAYON P. Relationship between immunological structure and biochemical properties of human thyroid peroxidase. *Endocrinol*, 1989, **125**, 1211-1218.
- 215:** SABOORI A M, CATUREGLI P, ROSE N R, *et al.* Tryptic peptides of human thyroglobulin. II. Immunoreactivity with sera from patients with thyroid diseases. *Clinical and Experimental Immunology*, 1994, **98**, 454-458.
- 216:** SADOUL JL, KEZACHIAN B, FREYCHET P. Thérapeutique par lithium et hyperthyroïdie : pathologie causée ou facilitée par le lithium. *Ann Endocrinol*, 1994, **54**,353-355.
- 217:** SALMASO C, OLIVEI D, PESCE G, BAGNASCO M. Costimulatory molecules and autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity*, 2002, **35**, 159-161.
- 218:** SAMUELS M, Mc DANIEL P. Thyrotropin levels during hydrocortisone infusions that mimic fasting-induced cortisol elevations: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, **82**, 3700-3704.
- 219:** SANDERS J, JEFFREYS J, DEPRAETERE H, *et al.* Characteristics of a human monoclonal autoantibody to the thyrotropin receptor: sequence structure and function. *Thyroid*, 2004, **14** (8), 560-570.
- 220:** SAPIN R, SCHLIENGER JL, GOICHOT B, GASSER F and GRUCKER D. Evaluation of the Elecsys free triiodothyronine assay; relevance of age-related reference ranges. *Clin Biochem* 1998, **31**, 399-404.
- 221:** SAPIN R, SCHLIENGER JL, KALTENBACH G, GASSER F, CHRISTOFIDES N, ROUL G, *et al.* Determination of free triiodothyronine by six different methods in patients with non-thyroidal illness and in patients treated with amiodarone. *Ann Clin Biochem*, 1995, **32**, 314.
- 222:** SAPIN R, SIMON C. False hyperprolactinemia corrected by the use of heterophilic antibody-blocking agent. *Clin Chem*, 2001, **47**, 2184.
- 223:** SARNE DH, REFETOFF S, NELSON JC, LINARELLI LG. A new inherited abnormality of thyroxine-binding globulin (TBG-San Diego) with decreased affinity for thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989, **68**, 114-115.
- 224:** SAWIN CT, GELLER A, KAPLAN MM, BACHARACH P, WILSON PW, HERSHMAN JM, *et al.* Low serum thyrotropin (thyroid stimulating hormone) in older persons without hyperthyroidism. *Arch Intern Med*, 1991, **151**, 165-168.
- 225:** SCHOTT M, FELDKAMP J, BATHAN C, FRITZEN R, SCHERBAUM W, SEISSLER J. Detecting TSH-Receptor antibodies with the recombinant TBII assay: Technical and Clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, **32**, 429-435.
- 226:** SCHOTT M, SCHERBAUM W A, MORGENTHALER N G. Thyrotropin receptor autoantibodies in Graves' disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2005, **16** (5), 243-248.
- 227:** SCHUSSLER GC. The thyroxine-binding proteins. *Thyroid*, 2000, **10**, 141.
- 228:** SHEWRING G, SMITH BR. An improved radioreceptor assay for TSH receptor. *Methods Enzymol*, 1982, **17**, 409-417.
- 229:** SINGER PA. Thyroiditis. *Med Clin NorthAm*, 1991, **75**, 63-65.
- 230:** SMYTH PP, SHERING SG, KILBANE MT, MURRAY MJ, Mc DERMOTT EW, SMITH DF, *et al.* Serum thyroid peroxidase autoantibodies, thyroid volume, and outcome in breast carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, **83**, 2711-2714.
- 231:** SPAULDING S W, LIPPES H. Hyperthyroidism: Causes, Clinical Features, and Diagnosis. *Medical Clinics of North America*, 1985, **69**, 937-951.
- 232:** SPENCER CA, EIGEN A, DUDA M, SHEN D, QUALLS S, WEISS S, *et al.* Sensitive TSH tests- specificity limitations for screening for thyroid disease in hospitalized patients. *Clin Chem*, 1987, **33**, 1391.
- 233:** SPENCER CA, TAKEUCHI M, KAZAROSYAN M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clinical Chemistry*, 1996, **42**, 141-145.

- 234:** SPENCER CA, LOPRESTI JS, PATEL A, GUTTLE RB, EIGEN A, SHEN D, *et al.* Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, **70**, 453-460.
- 235:** SPENCER CA, WANG C, FATEMI S, GUTTLE RB, TAKEUCHI M, KAZAROSYAN M. Serum Thyroglobulin Autoantibodies: Prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, **83**, 1121-1127.
- 236:** STOCHIGT J. Free thyroid hormone measurement: a critical appraisal. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2001, **30**, 265-289.
- 237:** STOCKIGT J. Guidelines for diagnosis and monitoring of thyroid disease: nonthyroidal illness. *Clin Chem*, 1996, **42**, 188.
- 238:** SURKS M, SIEVERT R. Drugs and thyroid function. *NEJM*, 1995, **333**, 1688-1694.
- 239 :** TAI P, WANG J, JIN H, *et al.* Induction of regulatory T cells by physiological level estrogen. *Journal of Cellular Physiology*, 2008, **214** (2), 456-464.
- 240:** TAI SSC, SNIEGOSKI LT, WELCH MJ. Candidate reference method for total thyroxine in human serum: Use of isotope-dilution liquid chromatography-mass spectrometry with electrospray ionization. *Clin Chem*, 2002, **48**, 637.
- 241:** TAKASU N, KOMIYA I, NAGASAWA Y, ASAWA T, YAMADA T. Exacerbation of autoimmune thyroid dysfunction after unilateral adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome due to an adrenocortical adenoma. *N Engl J Med*, 1990, **322**, 1708-1711.
- 242:** TAKASU N, YAMASHIRO K, OCHI Y, SATO Y, NAGATA A, KOMIYA I, *et al.* TSBAb (TSH-Stimulation Blocking Antibody) and TSAb (Thyroid Stimulating Antibody) in TSBAb-positive patients with hypothyroidism and Graves' patients with hyperthyroidism. *Horm Metab Res*, 2001, **33**, 232-237.
- 243:** TALBOT J, LAMBERT A, ANOBILE C, McLOUGHLIN J, PRICE A, WEETMAN A, *et al.* The nature of human chorionic gonadotropin glycoforms in gestational thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol*, 2001, **55**, 33-39.
- 244 :** TANUS T, LEVINSON AI, ATKINS PC, ZWEINMAN B. Polyautoimmune syndrome uncommon variable immunodeficiency. *J Intern Med*, 1993, **234**, 535-537.
- 245:** THIENPONT LM, FIENRENS C, De LEENHEER AP, PRZYWARA L. Isotope dilution-gas chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography/electro-spray ionization-tandem mass spectrometry for the determination of triiodo-L-thyronine in serum. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 1999, **13**, 1924.
- 246:** THIRION M, PERCHERON S, MIRA J-P. Thyrotoxicose. *Réanimation*, 2006, **15**, 450-452.
- 247:** TOMER Y. Anti-thyroglobulin autoantibodies in autoimmune disease: cross-reactive or pathogenic. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 1997, **82**, 3-11.
- 248:** TOMER Y, BAN Y, CONCEPCION E S, *et al.* 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.
- 249:** TOMER Y, BARBESINO G, GREENBERG D, *et al.* The Immunogenetics of Autoimmune Diabetes and Autoimmune Thyroid Disease. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 1997, **8** (2), 63-70.
- 250:** TOMER Y, MENCONI F, DAVIES T F, *et al.* Dissecting genetic heterogeneity in autoimmune thyroid diseases by subset analysis. *Journal of Autoimmunity*, 2007, **29**, 68-77.
- 251:** TUNBRIDG WM, EVERED DC, HALL R, APPLETON D, BREWIS M, CLARK F, EVANS JG, YOUNG E, BIRD T, SMITH PA. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol*, 1977, **7**, 481-493.
- 252:** UEDA H, HOWSON J M, ESPOSITO L, *et al.* Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature*, 2003, **423**, 506-511.

- 253:** UETA Y, FUKUI H, MURAKAMI M, YAMANOUCHI Y, YAMAMOTO R, MURAO A, *et al.* Development of primary hypothyroidism with the appearance of blocking-type antibody to thyrotropin receptor in Graves' disease in late pregnancy. *Thyroid*, 1999, **9**, 179-182.
- 254:** UY H, REASNER CA, SAMUELS MH. Pattern of recovery of the hypothalamic-pituitary thyroid axis following radioactive iodine therapy in patients with Graves' disease. *Amer J Med* , 1995, **99**, 173-179.
- 255:** VAN DEN BERGH G, De ZEGHER F, BOUILLON R. Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, **83**, 1827.
- 256:** VAN DEN BERGH G. Novel insights into the neuroendocrinology of critical illness. *Eur J Endocrinol*, 2000, **143**, 13.
- 257:** VANDERPUMP M, TUNBRIDGE W, FRENCH J, APPLETON D, BATES D, RODGERS H, *et al.* The incidence of thyroid disorders in the community; a twenty year follow up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol*, 1995, **43**, 55-68.
- 258:** VAN TOOR H, KRENNING EP, De JONG M, HENNEMAN G. Free thyroxine assessed with three assays in sera of patients with nonthyroidal illness and of subjects with abnormal concentrations of thyroxine-binding proteins. *Clin Chem*, 1993, **39**, 1668.
- 259:** VERHEECKE P. Free triiodothyronine concentration in serum of 1050 euthyroid children is inversely related to their age. *Clin Chem*, 1997, **43**, 963-7.
- 260:** VIALETES B, MARANINCHI D, SAN MARCO MP, BIRG F, STOPPA AM, MATTEI-ZEVACO C, *et al.* Autoimmune polyendocrine failure - type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and hypothyroidism - after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with lymphoblastic leukaemia. *Diabetologia*, 1993, **36**, 541-543.
- 261:** VIGREUX D. 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.
- 262:** VIELAND V J, HUANG Y, BARTLETT C, *et al.* A multilocus model of the genetic architecture of autoimmune thyroid disorder, with clinical implications. *The American Journal of Human Genetics*, 2008, **82**, 1349-1356.
- 263:** VLAEMINCK-GUILLEM V, HERBOMEZ-BOIDEIN M, DECLOUX M, WEMEA J L. Apoptoseet thyroïde, leface à face, *Presse Méd*, 2001, **30**, 74-80.
- 264:** VLAEMINCK-GUILLEM V. Structure et physiologie thyroïdiennes. *Encycl Méd Chir* , 2003, **10**, 13-20.
- 265:** WAITE KV, MABERLY GF, Eastman CJ. Storage conditions and stability of thyrotropin and thyroid hormones on filter paper. *Clin Chem*, 1987, **33**, 853.
- 266:** WANG R, NELSON JC, WEISS RM, WILCOX R. Accuracy of free thyroxine measurements across natural ranges of thyroxine binding to serum proteins. *Thyroid*, 2000, **10**, 31.
- 267:** WANG R, NELSON JC, WILCOX R. Salsalate administration a potential pharmacological model of the sick euthyroid syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, **83**, 3095.
- 268:** WAR DL, BING-YOU RG. Autoimmune thyroid dysfunction induced by interfereon-alfa treatment for chronic hepatitis C: screening and monitoring recommendations. *Endoc Pract*, 2001, **7**, 52.
- 269:** WARDLE C A, FRASER W D and SQUIRE C R. Pitfalls in the use of thyrotropin concentration as a first-line thyroid-function test. *Lancet*, 2001, **357**, 4-13.
- 270:** WARTOFSKY L, BURMAN KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the "euthyroid sick syndrome". *Endocrinol Rev*, 1982, **3**, 164.
- 271:** WEEKE J, GUNDERSEN HJ. Circadian and 30 minute variations in serum TSH and thyroid hormones in normal subjects. *Acta Endocrinol*, 1978, **89**, 659-672.
- 272:** WEETMAN AP, FREEMAN M, BORYSIEVICZ LK, MAKGOBA MW. Fonctional analysis of intercellular adhesion molecule-1 expressing human thyroid cells. *Eur J Immunol*, 1990, **20**, 271-275.

- 273:** WEETMAN AP. The immunology of pregnancy. *Thyroid*, 1999, **9**, 643-646.
- 274:** WEMEAU J-L. Les maladies de la thyroïde. 1^{er} Ed. Paris : Msson , 2010, 3-17.
- 275:** WERNER, INGBAR S. "The Thyroid". A Fundamental and Clinical Text. Lippincott- Raven. Philadelphia 2000. Braverman LE and Utiger RD eds.
- 276:** WIERSINGA W, BARTALENA L. Epidemiology and prevention of Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid*, 2002, **12**, 855-860.
- 277:** WILCOX RB, NELSON JC, TOMEI RT. Heterogeneity in affinities of serum proteins for thyroxine among patients with non-thyroidal illness as indicated by the serum free thyroxine response to serum dilution. *Eur J Endocrinol*, 1994, **131**, 13.
- 278:** WILDER R L. Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity. *Annual Review of Immunology*, 1995, **13**, 307-338.
- 279:** WOZINIAK R, BECKWITH L, RATECH H, SURKS MI. Maltoma of the thyroid in a man with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, **84**, 1206-1209.
- 280:** YEN P M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 2001 ; 81 : 1097-1142.
- 281:** ZHANG H, KAUR I, NIESEL D W, *et al.* 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.
- 282:** EL HAJJ G, FADLALLAH YAHYA A, MEDLEJ R, SEBAALY G, SOUAID M, HALABY G. Maladies thyroïdiennes auto-immunes. Correlations cliniques et biologiques. *J Med Liban*, 2009, **57** (4), 218-225.