

Anne Charrié*

Le point sur l'auto-immunité thyroïdienne

RÉSUMÉ

Les maladies thyroïdiennes auto-immunes sont fréquentes et interviennent sur un terrain génétique prédisposé. Les facteurs environnementaux jouent un rôle certain. Les principaux autoanticorps antithyroïdiens sont les anticorps antithyroperoxydase, antithyroglobuline et antirécepteurs de la TSH. La prévalence de ces anticorps est variable suivant les pathologies. Elle varie aussi suivant les études ; elle 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, anticorps antithyroperoxydase, antithyroglobuline et antirécepteur de TSH.

Autoimmune thyroid diseases

SUMMARY

Autoimmunethyroiddiseasesarefrequent,especiallyinapredisposedgeneticarea.Environmentalfactorsare playingadecisiverole.Themainthyroidautoantibodiesarethyroperoxidase,thyroglobulinandTSHreceptor antibodies.Theprevalenceoftheseantibodiesvariesalotdependingonthepathologies.Italsovarieswiththe studies;thisisduetothespecificityandthesensitivityoftheusedmethods.Inaddition,thyroidautoantibody assays should be suitably prescribed.

KEY WORDS

Thyroidautoimmunity,thyroidautoantibodies,thyroidperoxidase,thyroglobulinandthyrotropinreceptorantibodies.

I - Introduction

Les maladies thyroïdiennes auto-immunes sont fréquentes. Elles représentent 30% des maladies spécifiques d'organes et un large spectre de manifestations cliniques parfois totalement opposées telles que, par exemple, l'hypothyroïdie ou thyroïdite de Hashimoto et l'hyperthyroïdie ou maladie de Basedow (1). Le seul élément commun à toutes ces formes de maladies est la présence d'infiltrat lymphocytaire intra-thyroïdien. Cet infiltrat est le plus souvent associé à de forts titres d'anticorps circulants spécifiques d'autoantigènes thyroïdiens. La maladie auto-immune intervient en général sur un terrain génétique prédisposé et peut être induite par des facteurs environnementaux.

II - Facteurs de prédisposition

1 - Prédisposition génétique

Une fréquence excessive de maladies thyroïdiennes auto-immunes dans certaines familles a été mise en évidence suggérant le rôle de la génétique. Le système HLA se trouve impliqué : l'haplotype HLA B8-DR3 est associé à la maladie de Basedow, DR5 à la maladie de Hashimoto et à la thyroïdite du post-partum, augmentant le risque relatif (2).

2 - Sexe et âge

De façon générale, la prévalence des autoanticorps chez les sujets sains augmente avec l'âge chez la

*Laboratoire de Techniques Nucléaires et Biophysiques - Centre Hospitalier Lyon Sud - 69 495 Pierre-Bénite Cedex
Tél. : 04-78-86-21-50 - Fax : 04-78-86-32-63 - E-Mail : anne.charrie@chu-lyon.fr

Thyroïde

femme mais pas chez l'homme ; un pic de fréquence est observé vers l'âge de 60 ans (3).

3 - Statut iodé

La prévalence des maladies thyroïdiennes auto-immunes est faible dans les zones de carence iodée ; elle augmente après supplémentation iodée. Les habitants des régions ayant un apport alimentaire élevé en iode présentent une prévalence élevée d'hypothyroïdies infracliniques associées à la présence d'anticorps antithyroïdiens (4).

4 - Autres facteurs iatrogènes

Certaines thérapeutiques médicamenteuses peuvent induire des dysthyroïdies. En particulier, le lithium est responsable de maladies de Basedow ou de Hashitoxicoses, souvent réversibles à l'arrêt du traitement (5). Il en est de même avec l'utilisation de cytokines telles que l'interféron dans les traitements des hépatites chroniques, des pathologies hématologiques, de certaines tumeurs solides ainsi que de la sclérose en plaque (6, 7).

III - Les autoantigènes thyroïdiens

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

La thyroglobuline est reconnue par des autoanticorps anti-Tg au niveau d'un nombre limité d'épitopes (8). La thyroperoxydase [EC.1.11.1.7], connue auparavant comme l'antigène microsomal, est une hémoprotéine dont le groupe prosthétique est vraisemblablement la protoporphyrine IX. Elle possède 2 à 6 épitopes reconnus par les anticorps anti-TPO. Il existe deux isoformes de TPO. La TPO et la Tg partagent des épitopes communs (9). Le récepteur de la TSH a été cloné (10). Il agit par activation de la protéine Gs et stimulation de l'adénylate cyclase cellulaire. Il possède un domaine

avec 7 segments transmembranaires caractéristiques des récepteurs couplés aux protéines G. Par ailleurs c'est un hétérodimère comportant deux sous-unités α et β reliées par des ponts disulfures. Le transporteur de l'iodure a été identifié plus récemment (11). Il est responsable du transport de l'iodure de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule réalisant ainsi le captage de l'iodure à la base de la cellule.

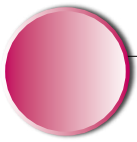
IV - Les autoanticorps anti-thyroïdiens

1 - Les anticorps antithyroperoxydase (anticorps anti-TPO)

Ce sont des IgG. Ils fixent le complément et sont capables de médier les réactions de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (12). Il existe de très 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 les anticorps réactifs fixés sur une phase solide entrent en compétition avec les autoanticorps sériques circulants vis-à-vis de l'antigène marqué à l'iode 125 ; la radioactivité mesurée est inversement proportionnelle à la concentration des autoanticorps sériques. Dans le deuxième cas, un complexe immun se forme entre un réactif 1 composé de l'antigène thyroïdien fixé à une phase solide et les autoanticorps 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 A porteuse aussi du signal. Le signal peut être radioactif, enzymatique ou luminescent. Une bonne technique dépend largement de la qualité de l'antigène utilisé dans le dosage. Les immunodosages sensibles et spécifiques utilisent des préparations de TPO hautement purifiées ou de la TPO native. Ces méthodes doivent remplacer les tests de recherche d'anticorps anti-microsomaux non sensibles semi-quantitatifs par hémagglutination. La préparation internationale de référence est le MRC 66/387. Cette préparation est disponible au National Institute of Biological standards and

Tableau I - Les principaux autoantigènes thyroïdiens (D'après A. Mayer et J. Orgiazzi (7)).

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



NOTE 1

pour toute information complémentaire, consulter le site web du NIBS : www.nibsc.ac.uk et/ou envoyer un mail à l'adresse suivante : standards@nibsc.ac.uk.

controls (Royaume-Uni) (*note 1*). Elle est utilisée comme standard primaire. Les troussees commerciales utilisent ensuite des standards secondaires qui varient suivant les methodes. La specificite du dosage peut varier aussi du fait de la contamination par d'autres antigenes thyroïdiens tels que la thyroglobuline par exemple ou bien par la variation de la structure tridimensionnelle de la TPO. L'utilisation de TPO humaine recombinante elimine les risques de contamination mais ne resout pas le probleme de differences dans la structure de TPO dependante de la methode d'extraction de l'enzyme (13). Les valeurs de reference varient suivant la technique utilisee. Le plus souvent elles sont : inferieur a 60 kU/L.

La prevalence des anticorps anti-TPO est de l'ordre de 95% pour la thyroïdite de Hashimoto, 70% dans le cas de la maladie de Basedow. Les anticorps anti-TPO sont presents a titre faible chez environ 10% de la population generale adulte (14).

Le dosage des anticorps anti-TPO est preconise dans le cadre du diagnostic de maladie thyroïdienne auto-immune ; ces anticorps seraient la premiere anomalie apparaissant lors du developpement de l'hypothyroïdie secondaire a la thyroïdite de Hashimoto (13) (*figure 1*). Ils sont prescrits aussi chez les sujets a risque atteints en particulier de polyendocrinopathies auto-immunes, de syndrome de Turner, de trisomie 21. Ils sont predictifs du risque de thyroïdite induite par des therapeutiques telles que l'interferon α , du risque d'hypothyroïdie pendant la grossesse et de thyroïdite du post-partum (15). Par ailleurs, il existe un risque accru d'avortements spontanés chez des femmes ayant ces anticorps anti-TPO (16). Enfin, certains auteurs proposent de doser les anticorps anti-TPO chez les patientes en debut de grossesse : des pu-

blications ont montre que les coefficients intellectuels d'enfants nes de meres atteintes d'hypothyroïdie moderee etaient inferieurs a ceux d'enfants nes de meres sans pathologie thyroïdienne connue (17)

2 - Les anticorps anti-thyroglobuline (anticorps antiTg)

Ce sont des anticorps de type IgG qui ne fixent pas le complement. Il existe aussi de nombreuses methodes de dosage de ces anticorps comme c'est le cas pour les anticorps anti-TPO. Elles reposent sur les memes principes de dosage. La preparation internationale de reference est le MRC 65/93. L'utilisation de ce standard ne garantit pas que differentes methodes soient comparables quantitativement ou qualitativement. Cette variabilite inter-methodes reflète aussi les differences qualitatives dans l'affinite et la specificite epitopique des echantillons seriques doses. Par ailleurs certaines techniques de dosage des anticorps anti-Tg peuvent être perturbées par des valeurs de thyroglobuline serique tres elevees (18).

La prevalence des anticorps anti-thyroglobuline lors des maladies auto-immunes est tres inferieure a celle des anticorps anti-TPO (14, 19) : de l'ordre de 25 a 40% dans la maladie de Basedow, 40 a 75% dans les thyroïdites. Les valeurs de reference dependent de la technique de dosage utilisee ; elles sont en general : inferieur a 60 kU/L.

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

- la validation d'un dosage de thyroglobuline, puisque les anticorps anti-Tg interferent avec le dosage de Tg (19). Plus recemment certains auteurs rapportent que ces anticorps anti-Tg pourraient même être utilises comme « substitués » de l'antigene thyroglobuline pour suivre les patients atteints de cancers differencies de la thyroïde.
- dans le cas de maladies auto-immunes avec anticorps anti-TPO negatifs (21).
- enfin l'etude des epitopes reconnus par ces anticorps anti-Tg (20) montre qu'ils seraient differents chez les sujets encore euthyroïdiens et chez les sujets malades cliniquement, ce qui n'est pas le cas pour les anticorps anti-TPO.

3 - Les anticorps anti-récepteurs de TSH (anticorps anti R-TSH)

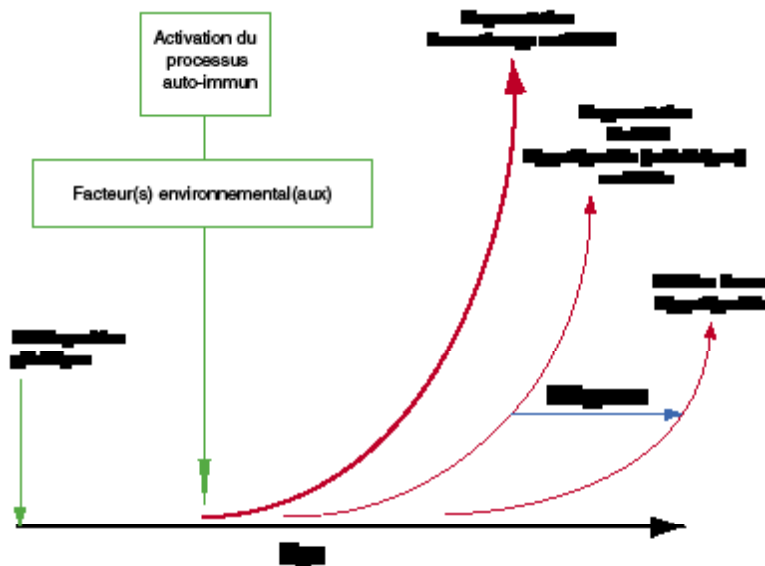
Ce sont surtout des IgG1. Contrairement aux anticorps anti-TPO et anti-Tg, les anticorps anti R-TSH sont pathogenes, capables d'activer ou de bloquer les actions du recepteur a la TSH. Il existe plusieurs methodes de detection des anticorps anti R-TSH : soit des methodes de type quantitatif « radiorecepteur », soit des methodes biologiques.

- Les methodes de type quantitatif

Le principe repose sur la competition entre les anticorps seriques anti R-TSH et de la TSH marquee, vis-a-vis de son recepteur. Ce type de tech-

Figure 1

Les anticorps anti-TPO au cours du developpement de maladie thyroïdienne auto-immune (D'après L. Demers et C. Spencer) (13).



nique met en évidence une inhibition de liaison de TSH par des facteurs appelés TBII (TSH-binding inhibitory immunoglobulin) et ne fait pas la différence entre anticorps « bloquants » et anticorps « stimulants ». Le standard international de référence utilisé est le 90/672. Les valeurs de référence pour ce type de dosage sont : inférieur à 1,0 kU/L.

-Les méthodes de type dosage biologique

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

La prévalence des anticorps anti R-TSH est de l'ordre de 60 à 90% dans le cadre du diagnostic de la maladie de Basedow (14). Les anticorps sont hétérogènes dans les sérums de patients atteints de cette pathologie et contiennent souvent les deux activités bloquante et stimulante. Le titre de ces anticorps reflèterait plutôt l'intensité ou la durée des réactions inflammatoires intrathyroïdiennes auto-immunes (22).

Associé à un indicateur tel que le volume du goitre, le taux d'anticorps anti R-TSH peut permettre d'évaluer un fort risque ou un faible risque de rechute dans les 5 années suivant un traitement 12 à 24 mois par antithyroïdiens de synthèse (23).

Chez la femme enceinte, ils sont d'une importance capitale dans le cas :

- d'une patiente euthyroïdienne après traitement radical (chirurgie ou iode radioactif) pour maladie de Basedow avant la grossesse,

- ou bien d'une patiente ayant un traitement en cours par antithyroïdiens de synthèse. Les anticorps seront dosés respectivement au premier et au troisième trimestre de grossesse (24). Le but de cette surveillance est de prévenir le risque d'hyper ou d'hypothyroïdie néonatale du fait du passage de ces anticorps à travers la barrière placentaire. Il sera intéressant de faire la distinction « bloquants » ou « stimulants » pour ces anticorps anti R-TSH.

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

Ils apparaîtraient plus fréquemment dans la maladie de Basedow que dans la maladie de Hashimoto. Ils n'ont pas de valeur en clinique (25).

5 - Autres autoanticorps antithyroïdiens

Les autoanticorps anti-T3 et anti-T4 sont responsables d'artéfacts dans les dosages des hormones T4 et T3. Leur prévalence est variable suivant les études. Ceci est dû à leur méconnaissance dans

certain systèmes de dosage (26).

V - Conclusion

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

BIBLIOGRAPHIE

(1) ORGIAZZI J. The spectrum of auto-immune thyroid disease (AITD). Am. Med. Interne 1999, **150**, 294-300.

(2) CAILLAT-ZUCMAN S. Prédispositions génétiques aux maladies endocrines auto-immunes. Ann. Med. Interne 1999, **3**, 221-234.

(3) ROTI E., GARDIN E., MINELLI R. et al, Prevalence of anti-thyroid peroxydase antibodies in serum in the elderly : comparison with other tests for anti-thyroid antibodies. Clin. Chem., 1992, **38**, 88-92.

(4) LAURBERG P., PEDERSEN KM., HREIDARSSON A. et al. 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.

(5) SADOUL J.L., MATSUDA M., OGAWA T. et al, Thérapeutique par lithium et hyperthyroïdie : pathologie causée ou facilitée par le lithium ? Ann. Endocrinol., 1994, **54**, 353-358

(6) KOH LK, GREESPAN FS, YEO PP et al, Interferon-alpha induced thyroid dysfunction : three clinical presentations and a review of the literature. Thyroid, 1997, **7**, 891-896.

(7) ROTONDI 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**, 321-324.

(8) MAYER A., ORGIAZZI J. Auto-immunité thyroïdienne humaine. In La thyroïde ; Elsevier Eds ; 2001, 224-232.

(9) KOHNO Y., NAITO N., HIYAMA Y. et al, Thyroglobulin and thyroperoxydase share common epitopes recognized by autoantibodies in patients with chronic auto-immune thyroiditis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1988, **67**, 899-907.

(10) MISRAHI M., LOOSFELT H., ATGER M. et al, Cloning, sequencing and expression of human TSH receptor. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1990, **166**, 394-403.

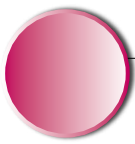
(11) SMANIK PA., LIU Q., FURMINGER TL. et al, Cloning the human sodium iodide symporter. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1996, **226**, 339-345.

(12) RODIEN P., MADEC AM., RUF J., et al. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in auto-immune thyroid disease : relationship to antithyroperoxydase antibodies. J. Clin. Endocrinol. Metab., 1996, **81**, 2595-2600.

(13) DEMERS L., SPENCER C. Laboratory Support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease 2002 (www.nacb.org).

(14) TOUBERT M.E. Exploration des marqueurs de l'auto-immunité thyroïdienne. In La thyroïde ; Elsevier Eds ; 2001, 289-292.

(15) NOHR SB, JORGENSEN A., PEDERSEN KM, et al. Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxydase antibo-



MISE À JOUR DES CONNAISSANCES

dy-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: is iodine supplementation safe? J. Clin. Endocrinol. Metab., 2000, **85**, 3191-3198.

(16) Glinoe D. Thyroid autoimmunity and spontaneous abortion. Fertil. Steril. 1999, **72**, 373-374.

(17) D'HERBOMEZ M. Exploration biologique de l'auto-immunité thyroïdienne. Biotribune, 2004, **9**, 39-41

(18) FELD-RASMUSSEN U., RASMUSSEN AK. Serum thyroglobulin (Tg) in presence of thyroglobulin autoantibodies (TgAb). Clinical and methodological relevance of the interaction between Tg and TgAb in vivo and in vitro. J. Endocrinol. Invest. 1985, **8**, 571-576.

(19) SPENCER CA, TAKEUCHI M., KAZAROSYAN M. et al. 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.

(20) MCLACHLAN SM. RAPOPORT B. Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroperoxidase autoantibodies? Thyroid, 2004, **14**, 510-520.

(21) FELD-Rasmussen U. Analytical and clinical performance goals for testing autoantibodies to thyroperoxydase, thyroglobulin, and thyrotropin receptor. Clin. Chem., 1996, **42**, 160-163.

(22) ORGIAZZI J. Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice. Endocrinol. Metab. Clin. North Am., 2000, **29**, 2, 339-355.

(23) VITTI P., RAGO T., CHIOVOTO L. et al., Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. Thyroid, 1997, **3**, 369-373.

(24) 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**, 584-586.

(25) ENDO T., KOGAI T., NAKAZATO M. et al., Autoantibody against Na⁺/I⁻ symporter in the sera of patients with autoimmune thyroid disease. Biochim. Biophys. Res. Commun., 1996, **224**, 92-95.

(26) SAKATA S., MATSUDA M., OGAWA T. et al., Prevalence of thyroid hormone autoantibodies in healthy subjects. Clin. Endocrinol., 1994, **3**, 365-370.

L'ABONNEMENT À UNE PUBLICATION SPÉCIALISÉE PEUT ÊTRE PRIS EN COMPTE AU TITRE DE LA FORMATION PROFESSIONNELLE CONTINUE OU DES FRAIS GÉNÉRAUX

SPECTRA

LA REVUE DU BIOLOGISTE PRATICIEN

Bulletin d'abonnement (tient lieu de facture)

validité jusqu'au 31/01/06

Nom : Société :

Prénom : Adresse :

Tél : Fax :

E-mail :

Oui, je souscris abonnement(s) à **Spectra Biologie** – 7 numéros par an – pour :

FRANCE (dont TVA 19,60 %)

2 ans : 96 e TTC au lieu de 168 e*

1 an : 60 e TTC au lieu de 84 e*

ÉTUDIANT (sur justificatif)

2 ans : 70 e TTC

1 an : 45 e TTC

ÉTRANGER (exonéré)

2 ans : 152 e

1 an : 100 e

Envoi par avion + 32 e

Envoi par avion + 16 e

Je préfère le couplage 1 an (7n°/84e) + le Guide de la Biologie Médicale (140 e TTC) – L'édition 2006 sera fournie dès septembre 2005

pour :

FRANCE (dont TVA 19,60 %)

150 e TTC (port inclus)

ÉTRANGER (exonéré)

200 e (port inclus)

Envoi par avion + 16 e

143

Je règle la somme de e par chèque bancaire ou postal à l'ordre de PCI.

Je souhaite recevoir une facture acquittée. (Facture N°..... du n°..... au n°.....)

Date :

Signature :

MERCI DE COMPLÉTER VOTRE PROFIL

Centres d'intérêts

Fonction

Nb de dossiers / jour

Secteur d'activité

A-LABM

B-Laboratoire hospitalier

C-ETS

D-Enseignement

Y-Fournisseur de réactifs, matériels ou services

Z-Autre

A-Immunologie

B-Biochimie

C-Bactériologie

D-Virologie

E-Parasitologie

F-Hématologie/hémostase

G-Biologie moléculaire

Z-Autre

A-Directeur de laboratoire

B-Adjoint au directeur de laboratoire

C-Assistant ou praticien hospitalier

D-Enseignant

E-Technicien

Z-Autre

A- < à 30

B- 30 à 100

C- 100 à 200

D- > à 200

À compléter et retourner à : PCI – 176, rue du Temple – 75003 Paris

*Prix au numéro 12 e

L'abonnement à une publication spécialisée peut être pris en compte au titre de la formation professionnelle continue ou des frais généraux