

Anticorps anti-thyroglobuline & anti-thyroperoxydase : intérêt clinique et aspects méthodologiques

Les anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg) sont des immunoglobulines circulantes dirigées contre différents épitopes de la thyroglobuline humaine. Les anticorps dirigés contre l'antigène microsomial thyroïdien (AMT) reconnaissent quant à eux un composant du réticulum endoplasmique des cellules thyroïdiennes. On a pu démontrer que cet antigène microsomial était totalement ou partiellement identique à la peroxydase thyroïdienne (TPO) (1). Ces deux catégories d'anticorps sont surtout associées aux maladies auto-immunes de la thyroïde et à certains cancers thyroïdiens mais on les retrouve à basses concentrations dans un pourcentage non négligeable de la population normale.

Première partie : introduction à l'auto-immunité thyroïdienne

Si les pathologies thyroïdiennes auto-immunes représentent un groupe d'affections cliniquement disparates, elles sont probablement causées par des anomalies semblables, mais distinctes, du système immunitaire. Ces maladies chroniques et dégénératives peuvent entraîner une hyper- ou une hypothyroïdie primaire (Tableau I). Dans les formes légères, des mécanismes de compensation à l'étage hypophysaire parviennent souvent à normaliser l'hormonémie. L'exemple classique en est le goître euthyroïdien que l'on trouve parfois dans la maladie de Basedow. La thyroïdite de Hashimoto est généralement associée à l'hypothyroïdie mais une hyper- ou une euthyroïdie passagère n'est pas rare aux stades précoces.

Epidémiologie

Dans les pays où l'apport en iode est suffisant, les maladies auto-immunes sont probablement la cause principale des affections thyroïdiennes,

qu'il s'agisse d'hyper- ou d'hypothyroïdie. Il est pourtant difficile d'obtenir des données épidémiologiques fiables sur ce sujet. Les chiffres varient en fonction du recrutement (milieu hospitalier, donneurs de sang, population générale) et des critères de sélection (signes cliniques, anomalies des taux de TSH, de T4 ou de T3, présence d'autoanticorps).

Hyperthyroïdie primaire chronique

- Maladie de Basedow

Hypothyroïdie primaire chronique

- Thyroïdite de Hashimoto
Variantes : - thyroïdite lymphocytaire juvénile
- thyroïdite fibreuse chronique,
- myxoedème idiopathique
- thyroïdite atrophiante silencieuse,
- syndrome de Schmidt

Tableau I : Maladies thyroïdiennes auto-immunes

L'une des études les mieux contrôlées reste l'enquête de Tunbridge effectuée dans la communauté de Wickam (Grande-Bretagne) en 1977 (2).

Des travaux ultérieurs ont confirmé dans une large mesure les observations de Tunbridge et montrent que l'**hyperthyroïdie** franche atteint 2,5 % de la population féminine et 0,25 % de la population masculine. Plus de 85 % des cas sont dus à une maladie de Basedow. L'incidence annuelle est de l'ordre de 3 cas par 1000 femmes, l'âge moyen des patientes au moment du diagnostic variant entre 40 et 60 ans.

L'**hypothyroïdie** franche est surtout due à la thyroïdite de Hashimoto. Elle affecte 1,4 % de la

population féminine avec une incidence annuelle de 2-3 cas par 1000 femmes (âge moyen : 57 ans).

Une littérature abondante couvre l'épidémiologie des **formes silencieuses** des pathologies thyroïdiennes auto-immunes. Les premières séries étaient basées sur l'examen histologique de la glande thyroïde à l'autopsie. Dans les études plus récentes, ce sont les anticorps anti-thyroglobuline et antimicrosomaux qui ont servi de critère de diagnostic. Les chiffres sont difficiles à interpréter et à comparer parce que les seuils de positivité varient d'un auteur à l'autre, le choix de la méthode de détection jouant également un rôle considérable. Néanmoins, toutes ces études s'accordent à indiquer une incidence beaucoup plus élevée de taux mesurables d'anti-Tg et d'AMT chez les femmes (surtout après 50 ans) que chez les hommes.

D'un point de vue pratique, ces études n'ont pas permis d'identifier des groupes à risque au sein de la population générale et montrent clairement l'inutilité d'un dépistage d'anticorps à grande échelle. Il faut ici souligner qu'un grand nombre d'individus porteurs de ces anticorps atteignent un âge avancé sans jamais développer le moindre signe clinique d'une affection thyroïdienne. Le polymorphisme des anticorps décelables au laboratoire complique encore le problème : certains anticorps, même s'ils reconnaissent des épitopes de la thyroglobuline ou de la thyroperoxydase, ne sont probablement ni impliqués, ni même associés à des troubles de la fonction thyroïdienne.

Facteurs génétiques

Plusieurs équipes se sont efforcées d'identifier des facteurs génétiques liés aux maladies auto-immunes de la thyroïdie. Les premières études portèrent sur des jumeaux et montrèrent que près de la moitié des paires monozygotes concordaient sur l'**hyperthyroïdie**, contre moins de 5 % de convergence dans les paires hétérozygotes. D'autres travaux établirent une fréquence accrue de l'hyperthyroïdie chez les soeurs de Basedowiens. Des études plus récentes se sont concentrées sur le système HLA et la maladie de Basedow. Elles ont mis en évidence des associations faibles, mais significatives, avec l'antigène HLA-B8 chez les Caucasiens, avec HLA-Bw 35 chez les Japonais et des associations légèrement plus marquées avec HLA-Dw 3 et HLA-DR 3 chez les Caucasiens. Toutefois, ces associations ne

permettent pas de définir des groupes à risque et suggèrent une étiologie multifactorielle.

Dans la **thyroïdite de Hashimoto**, les études sur le système HLA sont restées décevantes. Par contre, on a détecté des anticorps anti-thyroïdiens chez 50 % des parents asymptomatiques de patients atteints de thyroïdite lymphocytaire. La maladie est fréquente chez les pères et les frères de ces patients (ainsi que chez les soeurs et les mères) alors que le rapport femme : homme est normalement de 5-20 à 1. Comme dans la maladie de Basedow, il y a donc un facteur héréditaire dans la thyroïdite de Hashimoto mais les mécanismes de transmission restent à élucider. Les mêmes conclusions s'appliquent au myxoedème.

Les progrès constants en auto-immunité ont conduit certains auteurs à rechercher d'éventuelles associations entre **maladies systémiques** et pathologies thyroïdiennes auto-immunes. Et en effet, Silman a trouvé une fréquence accrue de troubles thyroïdiens accompagnés d'anti-Tg et d'anti-TPO circulants chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ainsi que dans leurs familles (3) mais sans association avec les antigènes HLA-DR 3 ou B 8. Utilisant des méthodes de détection des anticorps plus sensibles (ELISA), des résultats similaires ont été obtenus avec des patients atteints de myasthénie, de diabète juvénile, de lupus érythémateux, de cirrhose biliaire primitive, de connectivites et de syndrome de Gougerot-Sjögren (4). Les associations avec la maladie d'Addison (syndrome de Schmidt) et avec l'anémie de Biermer sont bien documentées (5) et ces patients présentent des anticorps anti-surrénales ou anti-cellules pariétales gastriques. Les anti-TPO, plus sensibles que les anti-Tg, sont décelés chez 50 à 90 % de ces patients, la proportion dépendant essentiellement des critères de recrutement : avec ou sans signes cliniques de troubles thyroïdiens.

Même si le mécanisme à la base de ces associations reste encore mystérieux, on pense que des facteurs complexes entrent en jeu et l'existence d'un lien génétique commun reste parmi les hypothèses plausibles. En pratique, il paraît utile d'inclure la recherche des anticorps antimicrosomaux (ou anti-thyroperoxydase) dans le bilan biologique de patients atteints de maladies auto-immunes, même en l'absence de signes cliniques thyroïdiens (tableau II); on procédera ensuite à une exploration complète de la fonction thyroïdienne des patients positifs.

- Patients atteints d'une maladie auto-immune
 - diabète de type I
 - anémie de Biermer
 - myasthénie
 - lupus érythémateux disséminé
 - cirrhose biliaire primitive
 - maladie d'Addison
 - connectivites mixtes
 - polyarthrite rhumatoïde
- Parents au premier degré (hommes compris) de patients atteints de thyroïdite de Hashimoto

Tableau II : Catégories de patients où le risque de maladie thyroïdienne auto-immune justifie le dépistage systématique des anti-TPO en l'absence de signes cliniques ou biologique d'une affection de la thyroïde.

Origine des anticorps anti-thyroglobuline et anti-thyroperoxydase

En dépit de travaux considérables, il n'a pas été possible jusqu'à présent d'élucider le mécanisme déclenchant la production des auto-anticorps thyroïdiens. On pense aujourd'hui que plusieurs processus entrent en jeu, ce qui serait consistant avec l'hétérogénéité des anticorps produits.

Une première hypothèse mettait en cause un stimulus antigénique. Certains ont suggéré, par exemple, qu'une infection virale telle que la thyroïdite subaiguë de De Quervain, pourrait induire des changements antigéniques occultes au sein de la glande. Un tel mécanisme est infiniment peu vraisemblable dans la maladie de Basedow ou la thyroïdite de Hashimoto puisque la vaste majorité des cas surviennent en l'absence d'antécédents infectieux récents. En outre, la plupart des patients frappés par une thyroïdite virale se rétablissent complètement et ne développent pas d'autoanticorps thyroïdiens (6).

Les progrès récents de la biologie moléculaire ont permis l'étude fine d'éventuelles modifications structurelles sur les antigènes-cibles sans pour autant mettre en évidence un quelconque changement des épitopes de la TPO. L'hypothèse de la stimulation antigénique conserve néanmoins un certain intérêt dans les cancers thyroïdiens. On sait en effet que chez ces patients, la sécrétion de la thyroglobuline est accélérée et s'accompagne d'une libération de

formes iodées, normalement captives de la glande.

Une autre hypothèse met en cause une anomalie cellulaire de l'immunorégulation qui serait commune à la maladie de Basedow et à la thyroïdite de Hashimoto. Certains auteurs ont trouvé des altérations dans le nombre des cellules NK chez des patients atteints de maladie de Basedow et non traités mais cette anomalie est absente dans la thyroïdite de Hashimoto. Plus récemment, les recherches se sont tournées vers une altération des fonctions T suppressives (7).

Les premières études ne furent pas très concluantes parce que leurs auteurs avaient tenté de mettre en évidence un déficit global des fonctions T suppressives. Toutefois, plutôt qu'une baisse généralisée du nombre de lymphocytes T ou de leur activité suppressive, il semble qu'il faille envisager des anomalies restreintes à un organe ou à un antigène. L'origine de ces anomalies reste mystérieuse. Jansson (8) a trouvé des anticorps à activité lymphocytoxisque spécifiques des cellules CD8+ chez des patients atteints de maladies thyroïdiennes auto-immunes. Ces anticorps "primaires" réduiraient le nombre de lymphocytes T et entraîneraient une surproduction d'autoanticorps "secondaires". Malheureusement, la diminution des cellules CD8+ ne s'observe que chez certains patients. D'autres groupes ont suggéré l'existence d'anomalies biochimiques au sein même des lymphocytes T. On pense ainsi que la TSH stimule la production d'anti-TPO dans les cellules thyroïdiennes au travers de mécanismes complexes où interviendrait l'AMP cyclique (9).

S'il paraît aujourd'hui raisonnable d'impliquer les lymphocytes T dans la genèse de l'auto-immunité thyroïdienne, il faudra encore un travail de recherche considérable pour décrire en détail le processus menant à la formation des anticorps et pour y intégrer les facteurs génétiques.

Place des anticorps anti-thyroglobuline et anti-thyroperoxydase dans la pathogénie des troubles thyroïdiens

De nombreuses études ont permis de mieux comprendre le rôle des anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH dans la maladie de Basedow. Leurs effets stimulants (ou bloquants) et leurs relations avec l'hyperthyroïdie sont bien établis mais sortent du cadre de cette revue.

Par contre, aucun rôle pathogène n'a pu être attribué aux anticorps anti-thyroglobuline. La situation des anticorps anti-TPO est, quant à

elle, assez confuse. Ces anticorps fixent le complément et ont été initialement incriminés dans les phénomènes de cytotoxicité caractéristiques des thyroïdites auto-immunes. Les autoanticorps anti-TPO sont capables d'inhiber l'activité enzymatique de la TPO *in vitro*. Cette enzyme, qui a fait l'objet des travaux considérables de Taurog (10), catalyse l'iodation de la thyrosine et le couplage de deux résidus de diiodothyrosine incorporées à la thyroglobuline, cette dernière réaction aboutissant à la formation de la thyroxine. Il est donc plausible que des anticorps capables de bloquer ce mécanisme soient à même de provoquer des troubles thyroïdiens. Toutefois, cette hypothèse n'explique en rien la destruction cellulaire. Sur ce point, le rôle des anti-TPO reste mal défini. Par contre, d'autres anticorps sont certainement impliqués dans les phénomènes de cytotoxicité, par activation du complément (11,12). Ces immunoglobulines G sont mal caractérisées et se retrouvent chez les malades en présence ou non d'anti-Tg ou d'anti-TPO.

Hétérogénéité des anticorps anti-thyroglobuline et anti-thyroperoxydase

• Anticorps anti-thyroglobuline

Dès 1976, Delespesse (13) montre que chez les patients où une atteinte thyroïdienne auto-immune est formellement établie, les anticorps anti-thyroglobuline circulants sont de type IgG, IgM ou IgA. Toutefois, les IgA et les IgM sont peu fréquentes et toujours à des concentrations très faibles en comparaison des taux d'IgG. Ces observations expliquent pourquoi la plupart des méthodes de dosage se bornent à la détection des IgG. D'autres auteurs ont établi que les IgG circulantes peuvent appartenir à n'importe laquelle des quatre sous-classes d'IgG (14). Ces IgG ont fait l'objet de travaux expérimentaux considérables, non pas pour améliorer leurs méthodes de détection, mais pour limiter leur capacité d'interférer dans le dosage de la thyroglobuline (ou thyroéoglobuline) sérique.

En biologie clinique, le dosage de la thyroglobuline (Tg) représente un outil incomparable pour la surveillance des cancers thyroïdiens différenciés après chirurgie. Dès la mise au point des premiers dosages RIA (ou IRMA), on a reconnu le danger d'une interférence par les auto-anticorps, même à faible concentration. Ces artefacts se traduisent par une surestimation (RIA) ou une sous-estimation (IRMA) du taux de TG circulante. Les anti-Tg ne sont pas

présents chez tous les patients atteints d'un cancer thyroïdien mais leur mise en évidence est loin d'être exceptionnelle : d'une part, une maladie thyroïdienne auto-immune peut co-exister avec un cancer de la glande et d'autre part le cancer lui-même peut induire une production importante d'anti-Tg. Une méthode classique pour mettre en évidence ces interférences consiste à effectuer un test de récupération sur chaque échantillon.

Malheureusement, lorsque les anticorps sont présents, il n'existe pratiquement aucune méthode mathématique pour évaluer la concentration de Tg de manière fiable. La thyroglobuline est une macromolécule complexe (PM 660'000) composée de deux chaînes polypeptidiques et de glycanes représentant 10 % du poids moléculaire total. Une telle structure comporte évidemment plusieurs déterminants antigéniques, ce qui a conduit certaines équipes à produire un large éventail d'anticorps monoclonaux avec l'espoir que certains d'entre eux se lient à des épitopes distincts de ceux qui sont habituellement reconnus par les autoanticorps circulants (15).

Près de 40 déterminants antigéniques ont été identifiés à ce jour mais seuls 4 à 6 semblent impliqués dans la formation des autoanticorps associés à la maladie de Basedow ou la thyroïdite de Hashimoto. On a ainsi pu mettre au point des dosages de la thyroglobuline relativement insensibles à l'interférence des anti-Tg chez les patients atteints d'une maladie auto-immune. Malheureusement, la situation est beaucoup plus complexe dans les cancers thyroïdiens où la palette des anticorps induits est infiniment plus vaste. Jusqu'à présent, il n'a pas été possible de trouver une combinaison d'anticorps monoclonaux excluant tout risque d'interférence et les tests individuels de récupération restent nécessaires. On peut toutefois les limiter aux échantillons trouvés positifs en anti-Tg avec une méthode sensible de dépistage (ou exclure ces mêmes échantillons).

• Anticorps anti-thyroperoxydase

Les études sur l'hétérogénéité des anti-TPO ont fourni des résultats assez similaires : ces anticorps sont des IgG, des IgA ou des IgM mais les IgG dominent largement, avec une prépondérance des sous-classes 1 et 2. Les anti-TPO sont indiscutablement polyclonaux et 7 épitopes ont été identifiés jusqu'à présent, la plupart sur le site catalytique de l'enzyme (16). Des travaux récents basés sur l'emploi d'anticorps monoclonaux et sur des modèles ani-

maux ont permis deux constatations intéressantes :

- réaction croisée entre anti-Tg et anti-TPO : dès la mise au point des premiers dosages radioimmunologiques sensibles pour les autoanticorps thyroïdiens, on a observé un certain degré de réaction croisée des anti-Tg dans le dosage des anticorps anti-microsomaux. Le phénomène a d'abord été attribué à une contamination des antigènes microsomaux par la Tg, en raison d'une purification incomplète à partir de thyroïdes humaines. Certaines trousse contenait même de la thyroglobuline dans le tampon d'incubation pour bloquer une éventuelle réaction croisée. En utilisant des méthodes de purification rigoureuses, Ruf (17) a obtenu des préparations de TPO exemptes de Tg. Néanmoins, l'utilisation de ce type d'antigène n'a pas complètement éliminé la réaction croisée et il a montré que certaines IgG anti-Tg étaient capables de reconnaître à la fois la thyroglobuline et la thyroperoxydase. Ces anticorps particuliers sont pourtant polyclonaux puisqu'ils reconnaissent plusieurs épitopes distincts de la Tg et de la TPO. Leur affinité est plus grande pour la Tg que pour la TPO. On ignore encore s'ils sont dirigés contre des déterminants antigéniques communs aux deux molécules ou très semblables. On a également observé un certain degré de réaction croisée des anti-TPO avec la myéloperoxydase.

-les anti-TPO présents dans les pathologies thyroïdiennes auto-immunes ne sont pas identiques aux anti-TPO des sujets normaux et des patients atteints d'autres maladies auto-immunes : plusieurs études indiquent que les anti-TPO des patients atteints de maladie de Basedow ou de thyroïdite de Hashimoto sont capables d'inhiber l'activité enzymatique de la TPO dans le test au gaïacol (18). Kohno a récemment analysé le pouvoir inhibiteur des anti-TPO chez des sujets sains et chez les lupiques (pour lesquels la fréquence des anti-TPO est doublée par rapport à la population normale). Il a trouvé une forte diminution de la capacité inhibitrice des anti-TPO chez ces populations (19) en comparaison des résultats obtenus avec des patients thyroïdiens; cette anomalie subsiste après normalisation des résultats en fonction des concentrations d'anti-TPO dans les différents groupes étudiés. On pourrait en déduire que les anticorps anti-thyroïdiens peuvent être induits par des mécanismes distincts, selon qu'il s'agisse d'une thyroïdite auto-immune ou d'une autre pathologie. Dans ce dernier cas, les anticorps pourraient servir à neutraliser des antigènes exclus libérés par lyse

cellulaire et prévenir ainsi le développement d'une maladie thyroïdienne auto-immune.

Aspects méthodologiques

La première technique de détection des anti-Tg et des anti-microsomaux était basée sur l'hémagglutination passive et a été décrite par Boyden en 1951. Depuis lors, les méthodes alternatives se sont multipliées et incluent l'immunofluorescence, la radio-immunologie et l'ELISA. Si l'immunofluorescence et la RIA tombent progressivement en désuétude, l'hémagglutination passive et l'ELISA sont aujourd'hui largement utilisés.

Indépendamment des qualités et des défauts propres à chaque trousse ELISA, il semble que cette technique soit plus adaptée à la détermination quantitative de ces anticorps et reflète mieux l'impact du traitement sur le dérèglement auto-immunitaire (20).

Le choix de la méthodologie influence quelque peu le spectre des anticorps détectés. La plupart des dosages radioimmunologiques utilisent la protéine A marquée à l'iode 125 comme ligand-signal. Ils mesurent donc les IgM et toutes les IgG à l'exception des IgG3. Par contre, la plupart des ELISA détectent sélectivement les IgG. Ceci explique peut-être certaines discordances dans les résultats des études comparatives RIA-ELISA.

La réaction croisée des anti-Tg dans le dosage des anti-TPO a fait l'objet de vives controverses. Les premières trousse commerciales utilisaient des préparations d'antigènes microsomaux contaminées par la thyroglobuline de sorte que la réaction croisée était bien réelle. On peut néanmoins l'éviter en ajoutant de grandes quantités de Tg dans le milieu réactionnel, comme c'est le cas pour certaines trousse RIA et pour l'hémagglutination passive, ou en utilisant des préparations antigéniques hautement purifiées ou recombinantes, cette optique étant généralement choisie en ELISA. En fait, ce problème est d'un intérêt académique mais sans grande signification clinique puisque les anti-TPO sont beaucoup plus fréquents que les anti-Tg alors que les anti-Tg sont rarement détectés chez un patient atteint d'une thyroïdite auto-immune en l'absence d'anti-TPO (21).

Enfin, quelle que soit la méthode choisie, un certain degré de réaction croisée est inévitable en raison de l'existence d'épitopes communs ou de structure très proche sur la Tg et sur la TPO (voir ci-dessus).

L'interférence de la Tg circulante dans le dosage des anti-Tg est une réalité dans de nombreuses techniques. On peut partiellement l'éliminer en chauffant le sérum à 56°C pendant 30 minutes.

Cette inactivation à la chaleur est indispensable pour l'hémagglutination passive. En ELISA, la Tg endogène cause une baisse apparente de la concentration des anti-Tg mais le risque d'un faux négatif est limité aux échantillons contenant d'énormes concentrations de Tg. Cette situation est rarissime, sauf dans les cas de cancers thyroïdiens où le dosage précis des auto-anticorps a peu d'intérêt clinique. La libération massive de Tg et de TPO que l'on observe après thyroïdectomie partielle provoque une baisse très nette dans les concentrations apparentes en anti-Tg et en anti-TPO (22).

Enfin, il faut signaler les énormes difficultés qu'ont rencontrées tous ceux qui ont voulu établir des comparaisons numériques entre différentes méthodes de dosage. Outre les artefacts mentionnés plus haut, il y a ici un problème d'unités. Toutes les méthodes d'hémagglutination passive fournissent des titres alors que la plupart des ELISA (et des RIA) donnent des résultats exprimés en unités arbitraires ou internationales. Il serait donc souhaitable de généraliser l'emploi des unités internationales. On pourrait ainsi harmoniser les résultats et faciliter les études comparatives, mais sans pour autant aplanir toutes les difficultés. Les étalons de référence actuellement disponibles (anti-Tg: 1er étalon international 65/93 - 1971; anti-microsomiaux / anti-TPO : sérum 66/387) ont été préparés à partir de sérums provenant de plusieurs malades et sont mal caractérisés. L'hétérogénéité des anticorps qu'ils contiennent peut donc influencer l'étalonnage des dosages.

Une observation faite par Lukinac mérite également d'être mentionnée : certaines techniques d'hémagglutination passive semblent sujettes à une interférence due à un composé inconnu présent chez les insuffisants rénaux et pouvant être partiellement éliminé par hémodialyse (24).

Deuxième partie : intérêt clinique des autoanticorps thyroïdiens

Maladie de Basedow

La maladie de Basedow (goitre toxique diffus, thyrotoxicose auto-immune) est une forme d'hyperthyroïdie chronique caractérisée par un ou plusieurs des signes suivants :

- hyperthyroïdie avec élargissement diffus de la glande,
- ophtalmopathie infiltrante (50 % des cas),
- dermopathie infiltrante également appelée myxoedème pré tibial (1 à 2 % des cas).

Les symptômes les plus courants sont la nervosité et des tremblements, un amaigrissement le plus souvent combiné à une augmentation de l'appétit, des palpitations, une intolérance à la chaleur et une sudation accrue, une fragilité émotionnelle, une faiblesse musculaire et des selles fréquentes.



Le diagnostic d'une hyperthyroïdie franche accompagnée de ptôsis ne présente généralement pas de difficulté. Les examens de laboratoire sont concentrés sur une évaluation soignée de la fonction thyroïdienne en vue d'une normalisation de l'hormonémie avec des médicaments antithyroïdiens (mercazole, carbimazole, etc ...), de l'iodure de sodium radioactif ^{131}I ou par chirurgie. La recherche des autoanticorps n'a ici qu'un intérêt limité, sauf chez les femmes en âge de procréer où l'on recherchera les anticorps anti-récepteurs à TSH de type thyroostimulant. Les anti-Tg sont

présents dans 25 % des cas et les anti-TPO chez 90 % des patients de sorte qu'une recherche combinée anti-Tg/anti-TPO identifiera pratiquement tous les cas.

Lorsque les signes oculaires sont absents ou peu marqués, le diagnostic différentiel est moins aisé car d'autres pathologies peuvent s'accompagner de symptômes proches d'une thyrotoxicose :

- certains patients psychiatriques peuvent présenter de l'asthénie, une perte de poids et des palpitations,
- les diabétiques insulinodépendants sont souvent amaigris tout en montrant un appétit accru,
- les patients atteints d'un phéochromocytome souffrent d'une augmentation marquée de l'active adrénargique qui est également une caractéristique de l'hyperthyroïdie donc certains symptômes comme les palpitations, l'amaigrissement sans perte d'appétit, la transpiration profuse, ... sont communs.

On notera que les cas de maladies de Basedow sans exophtalmie sont beaucoup moins fréquents que ne le laisserait penser l'examen clinique. Les techniques modernes d'imagerie (tomodensitométrie) ont montré que 65 % des patients atteints de maladie de Basedow sans signes oculaires souffrant en réalité d'une infiltration lymphocytaire de la musculature extrinsèque de l'oeil.

Signes oculaires en pathologie thyroïdienne

Si l'exophtalmie est parfois associée à la thyroïdite de Hashimoto (avec ou sans hypothyroïdie), les signes oculaires sont avant tout caractéristiques de la maladie de Basedow et figuraient déjà dans la description de Robert Graves dès 1835 et sont repris par von Basedow en 1840.

Leur étiologie reste mal comprise et c'est pourquoi, sur un plan tant pratique que clinique, on continue à distinguer entre troubles oculaires légers et ophtalmopathie infiltrante même si leur origine est vraisemblablement identique.

• Troubles oculaires légers

La fixité du regard, causée par une rétraction palpébrale inférieure, est présente chez près de 90 % des Basedowiens. En outre, on observe parfois une rétraction de la paupière supérieure et une asynergie oculopalpébrale mais la vision n'est généralement pas affectée et le traitement

local n'est pas nécessaire. A l'inverse de l'ophtalmopathie infiltrante qui est pathognomonique, ces troubles peuvent créer un problème de diagnostic différentiel. Les anti-Tg ou les anti-TPO sont presque toujours présents, parfois à de faibles concentrations, alors que le bilan thyroïdien peut être normal ou indiquer une légère hyperthyroïdie.

La recherche des autoanticorps thyroïdiens représente ici un signe d'alerte très sensible et permet d'exclure d'autres causes d'anomalies palpébrales comme les tumeurs orbitaires.

• Ophtalmopathie infiltrante

Cliniquement il s'agit ici de phénomène plus sérieux englobant les stades I (attaque des tissus mous) à VI (perte de vision par attaque du nerf optique) de la classification "NO SPECS" de l'Académie Américaine d'Ophtalmologie. Le contenu lipidique des muscles periculaires est anormalement élevé ("cellulite orbitaire") et le volume musculaire augmente considérablement, jusqu'à 10 fois la normale. Cette prolifération tissulaire provoque une exophtalmie uni- ou bilatérale. L'oedème periorbitaire est causé par l'infiltration lymphoïde des muscles oculaires. La nécrose musculaire peut s'installer dans les stades avancés. La progression est parfois rapide et justifiera alors un traitement agressif.

L'origine auto-immune de ces atteintes oculaires est acceptée par la plupart des auteurs. Elle est consistante avec les améliorations constatées sous corticostéroïdes, sous ciclosporine ou après plasmaphérèse. Toutefois, l'association avec la maladie de Basedow est loin d'être clarifiée. L'ophtalmopathie infiltrante peut accompagner ou suivre l'hyperthyroïdie mais dans 10 à 15 % des cas, elle la précède ou peut s'installer sans que la fonction thyroïdienne soit jamais altérée. La fréquence de ces cas de **maladie de Basedow euthyroïdienne** a probablement été surestimée dans le passé : des méthodes plus sensibles d'exploration de la fonction thyroïdienne et de détection des autoanticorps montrent en effet qu'une thyroïdite auto-immune occulte est souvent présente mais n'est cependant pas systématique. Des études rapportant chez ces patients une association de taux élevés de Tg circulant et d'anti-Tg n'ont pas été confirmées. D'autres travaux ont mis en évidence des anticorps circulants dirigés contre un antigène des muscles orbitaires (25). Sur des séries restreintes, on a observé une association de ces anticorps avec les anti-Tg ou les anti-TPO lorsqu'il y avait également une atteinte thyroïdienne alors que dans les autres cas, les anticorps anti-oeil constituaient le seul marqueur

d'une atteinte auto-immune. Comme le syndrome de Schmidt, il semble donc qu'un dérèglement unique du système immunitaire produise deux populations distinctes d'anticorps et qu'il n'y ait pas de relation directe entre l'ophtalmopathie et l'attaque glandulaire. La recherche des autoanticorps thyroïdiens est donc de peu d'intérêt pour l'ophtalmopathie infiltrante et sans valeur pour le diagnostic d'une maladie de Basedow euthyroïdienne (26).

Thyroïdite de Hashimoto

La destruction auto-immune de la glande est responsable de 95 % des cas d'hypothyroïdie primaire. La thyroïdite d'Hashimoto et le myxoedème primitif en sont les manifestations les plus fréquentes.

La thyroïdite d'Hashimoto (thyroïdite lymphocytaire chronique) est une forme chronique d'hypothyroïdie due à l'infiltration de la glande par des cellules inflammatoires mononucléées des lignées lymphoïdes ou phagocytaires et par des plasmocytes. Les signes et symptômes sont l'inverse de ceux de la maladie de Basedow : la peau est sèche, rugueuse, la face, les mains et les extrémités sont gonflées, la voix est rauque. On note souvent une constipation, parfois opiniâtre, des crampes musculaire, une légère prise de poids combinée à de l'anorexie, une grande frilosité, un sentiment de faiblesse généralisée et un goitre plus ou moins développé. L'origine auto-immune est sans équivoque avec un taux de détection des anti-Tg et des anti-TPO de 85 à 100 %.



Le diagnostic de la maladie de Hashimoto ne pose habituellement aucune difficulté mais deux situations particulières doivent être mentionnées ici :

- l'**insuffisance rénale chronique** peut provoquer des symptômes proches de l'hypothyroïdie; en outre, le dosage de la T4 libre est délicat chez ces patients aussi on préférera la détection des anti-Tg/anti-TPO pour exclure une hypothyroïdie auto-immune.
- la **thyroïdite de De Quervain** (thyroïdite granulomateuse ou subaiguë) est une affection rare, probablement due à un virus. D'un début brutal elle régresse spontanément en quelques mois et n'entraîne pas de troubles permanents de la fonction thyroïdienne.

L'examen histologique de la glande exclut toute possibilité de confusion avec une thyroïdite de Hashimoto. Toutefois, sur le plan clinique, il n'est pas toujours facile de distinguer entre un goitre d'Hashimoto douloureux et l'inflammation glandulaire de la thyroïdite granulomateuse. Les anti-Tg et les anti-TPO sont normaux ou légèrement augmentés chez ces patients et régressent avec la résolution de la maladie.

Le **diagnostic précoce de l'hypothyroïdie** ne devrait, en principe, plus créer de difficultés, surtout si l'on prend en compte les progrès récents des dosages de la T4 libre et de la TSH. Pourtant, de nombreuses études ont souligné que la maladie de 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 de la gorge. Souvent, le premier élément de diagnostic provient d'une palpation de routine de la thyroïde. A ce stade, seuls 20 % des patients ont un bilan biologique évoquant l'hypothyroïdie. Il est donc souhaitable d'inclure la détection des autoanticorps thyroïdiens dans l'exploration biologique initiale en cas de suspicion d'hypothyroïdie. Certains patients présentent des taux relativement élevés d'anti-Tg ou d'anti-TPO accompagnés de 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. Lorsque les taux d'anticorps restent élevés, la décision de traiter dépendra de la réponse de la TSH au test à la TRH. Dès que la réponse est altérée, on considérera une intervention thérapeutique.

Par contre, lorsque la recherche d'autoanticorps est négative, on peut exclure une thyroïdite auto-immune et on recherchera la cause de l'augmentation de volume de la glande parmi les nombreuses possibilités de goitre non toxique (goitrigènes alimentaires, médicaments ou produits chimiques bloquant la synthèse des hormones thyroïdiennes).

Une hyperthyroïdie passagère n'est pas exceptionnelle au début de la maladie d'Hashimoto et des études histologiques ont même mis en évidence des foyers d'hyperthyroïdie et d'hypothyroïdie au sein de la même glande.

Thyroïdite lymphocytaire juvénile

La thyroïdite lymphocytaire juvénile est la cause la plus fréquente de l'**hypothyroïdie acquise** chez les enfants de plus de six ans (en dehors des zones d'endémie où subsiste un déficit en iode). Elle a été diagnostiquée chez 1,3 % de la population scolaire âgée de 11 à 18 ans dans une enquête épidémiologique américaine. Chez ces patients, l'histologie est moins caractéristique que chez les adultes avec une infiltration lymphoïde moins importante. Les anti-TPO sont souvent moyennement élevés et permettront de confirmer l'origine auto-immune des troubles.



Thyroïdite chronique, variante fibreuse

Dans cette variante de la maladie d'Hashimoto, la fibrose, souvent présente dans la forme classique, prédomine par rapport à l'infiltration lymphocytaire. Le goitre est présent et la destruction du tissu glandulaire est très étendue. L'hypothyroïdie est donc facile à diagnostiquer, tant cliniquement qu'au laboratoire. Les anti-Tg et les anti-TPO sont présents dans 90 à 100 % des cas et les taux d'anti-TPO sont très élevés. Cette affection est rare et touche cinq femmes pour un homme.

Myxoedème primitif

Considéré aujourd'hui comme une variante de la maladie de Hashimoto ou comme son stade

terminal, le myxoedème primitif se caractérise par un oedème mucineux. Des glycosaminoglycanes s'accumulent dans le derme sur l'ensemble du corps (dans le myxoedème prétilial de la maladie de Basedow, on observe des dépôts identiques mais localisés).

Au niveau de la thyroïde, le tissu fibreux se substitue progressivement aux follicules glandulaires, entraînant une suppression de l'hormonémie accompagnée d'une sécrétion accrue de TSH. La nature spectaculaire du myxoedème primitif rend son diagnostic aisé. Les anti-Tg sont décelables dans 70 % des cas et les anti-TPO sont encore plus fréquents.

Syndrome de Schmidt et autres maladies auto-immunes

Le syndrome de Schmidt a d'abord été décrit comme une association entre une insuffisance corticosurrénalienne idiopathique (maladie d'Addison) et une hypothyroïdie primaire. On pense aujourd'hui que le syndrome de Schmidt est une forme de déficit polyendocrinien de type II. On le retrouve en effet associé au diabète sucré, à l'hypoparathyroïdie primitive ou à une insuffisance ovarienne primaire. Des anticorps antithyroïdiens et antisurréniens sont détectés conjointement chez ces patients. Les lésions histologiques des deux glandes sont indiscutablement de nature auto-immune mais rien ne permet d'affirmer que les autoanticorps jouent ici un rôle déterminant dans l'étiologie de ce syndrome. Ils pourraient également représenter un simple "sous-produit" d'une lésion auto-immune primaire au sein des glandes.

Réponse des autoanticorps thyroïdiens au traitement

Les taux d'anti-Tg et d'anti-TPO sont sensibles aux agents thérapeutiques qui agissent sur le système immunitaire. Ils répondent également à l'élimination de leurs antigènes-cibles.

- Dans la **maladie de Hashimoto**, la thérapie substitutive (T3 et T4) visant à corriger l'hypothyroïdie tout comme l'administration d'antithyroïdiens pour normaliser une éventuelle hyperthyroïdie entraîne une diminution des taux d'autoanticorps circulants. Les anti-Tg baissent plus lentement que les AMT.
- Dans la **maladie de Basedow**, les antithyroïdiens de synthèse comme le méthimazole non seulement freinent la sécrétion de

T3 et de T4 mais agissent également comme immunosuppresseurs : les taux d'anti-TPO et d'anticorps anti-récepteurs de la TSH (lorsqu'ils sont présents) baissent très nettement dès instauration du traitement. La même diminution s'observe après thyroïdectomie. Elle paraît logique puisque la chirurgie élimine les lymphocytes qui infiltraient la glande mais elle confirme également que les anticorps sont produits dans le tissu thyroïdien puis relâchés dans la circulation.

L'effet de la radiothérapie est plus difficile à interpréter. Après un traitement à l'iode radioactif ^{131}I , les anti-Tg et les anti-TPO augmentent brutalement pour atteindre des concentrations représentant plusieurs fois les taux de base. Ce phénomène est passager et on assiste à un retour à des taux moins spectaculaires, mais toujours pathologiques en quelques semaines.

Deux mécanismes ont été proposés : dans l'un, l'irradiation des tissus thyroïdiens déprimerait plus profondément l'activité des lymphocytes T suppresseurs, dans l'autre, la production des anticorps serait accrue par une libération dans la circulation sanguine des lymphocytes infiltrés. (28).

Comme toutes les formes de traitement de la maladie de Basedow (antithyroïdiens, ^{131}I ou chirurgie) ont leurs avantages et leurs inconvénients, plusieurs auteurs ont évalué l'intérêt des anti-Tg et des anti-TPO en tant que critère d'orientation thérapeutique ou comme facteur de pronostic. Malheureusement, toutes les études réalisées jusqu'ici n'ont pas permis de mettre en évidence un quelconque intérêt du dosage des autoanticorps dans ce domaine.

Les **corticostéroïdes** ne font pas partie de l'arsenal thérapeutique courant des thyroïdites auto-immunes. Dans la maladie de Hashimoto, ils entraînent une baisse des taux d'anticorps et une réduction du goitre mais ne conviennent pas à un traitement à long terme. Dans la maladie de Basedow, une large dose de prednisone supprime les anticorps anti-récepteur de la TSH stimulants et peut améliorer l'exophtalmie mais sans amener une rémission complète. Cette forme de traitement est inhabituelle.

Auto-immunité thyroïdienne et grossesse

• **Hypothyroïdie**

L'hypothyroïdie pendant la grossesse est relativement rare. Si le critère de diagnostic est la

concentration de thyroxine (libre et totale) des taux abaissés ne sont décelés que chez 0,3 à 0,7% des femmes enceintes, soit moins que dans la population féminine totale où la proportion atteint 0,6 à 1,4%. Cette constatation n'est guère surprenante puisque les femmes hypothyroïdiennes non traitées sont peu fertiles. Toutefois, si le critère de diagnostic est une élévation de la TSH sérique, le pourcentage des femmes atteintes passe à 2,5% dans une étude récente portant sur 2000 grossesses.

Parmi ces femmes, une large majorité avaient compensé leur désordre thyroïdien et 0,3% d'entre elles seulement présentaient une TSH très élevée accompagnée d'une T4 effondrée. Dans les deux sous-groupes, l'auto-immunité était le facteur étiologique dominant puisque des autoanticorps étaient décelables chez 58% des patientes avec une TSH moyennement élevée et chez 90% des femmes à TSH très élevée (29).

Lorsque l'hypothyroïdie n'est pas compensée, la maladie de Hashimoto et la thyroïdite silencieuse atrophique sont les observations les plus fréquentes.

Aspects biologiques : les anticorps les plus souvent décelés sont les anti-TPO. Toutes les études concordent pour indiquer que les anti-TPO sont surtout présents **au début** de la grossesse de sorte que leur recherche doit s'effectuer de préférence entre les semaines 15 et 18. Les taux d'anticorps baissent habituellement pendant la grossesse et les anti-TPO peuvent même devenir indécelables à l'approche du terme pour réapparaître brutalement après l'accouchement. Les anti-TPO ne semblent pas représenter en eux-mêmes un danger pour la mère ou pour le fœtus même si la transmission maternofoetale est démontrée.

L'approche thérapeutique est limitée à un traitement de substitution pour la mère en cas de T4 sérique basse et permet de réduire le risque d'avortement. Ce traitement n'affecte habituellement pas les taux d'anti-TPO.

• **Hyperthyroïdie**

L'hyperthyroïdie toucherait de 0,05 à 0,2% des femmes enceintes, avec comme cause majeure, la maladie Basedow. La thyroïdite de Hashimoto dans sa phase hypermétabolique est néanmoins représentée.

Dans une grossesse Basedowienne, les trois types d'autoanticorps thyroïdiens (anti-Tg, anti-TPO et anti-récepteurs à TSH) sont présents, essentiellement pendant le premier trimestre. Dans la plupart des cas, le diagnostic de Ba-

sedow est antérieur à la grossesse et la détection des autoanticorps est sans intérêt (à l'exception des anticorps anti-récepteurs qui traversent la barrière placentaire causant une hyperthyroïdie foetale). La surveillance au laboratoire se concentrera donc sur la TSH et sur les hormones thyroïdiennes.

Si la grossesse entraîne généralement une certaine rémission de la maladie de Basedow, elle aggrave parfois l'hyperthyroïdie, surtout pendant le premier trimestre. Chez ces patientes, la détection des autoanticorps permettra de distinguer entre une maladie de Basedow (ou une thyroïdite de Hashimoto dans une phase d'hyperthyroïdie) et d'autres désordres thyroïdiens sans composante auto-immune.

- **Thyroïdite du post-partum et anticorps thyroïdiens**

Décrite pour la première fois en 1976 par Amino, la thyroïdite du post-partum est aujourd'hui considérée une entité clinique. Elle touche 9 à 12 % de toutes les femmes enceintes. Toutefois, la moitié d'entre elles seulement présentent des signes francs d'hypothyroïdie transitoire ou d'hyperthyroïdie suivie d'hypothyroïdie résolutive. Ces troubles apparaissent généralement dans les 6 mois qui suivent l'accouchement et régressent spontanément dans les 6 mois suivants. Les symptômes sont assez diffus de sorte que beaucoup de cas échappent au diagnostic. L'administration de thyroxine est limitée aux quelques patientes évoluant vers une hypothyroïdie permanente.

Au laboratoire, la TSH sérique est le paramètre de choix pour suivre l'évolution de cette pathologie. Toutefois, Jansson (30) a trouvé que les taux d'anti-TPO élevés pendant le premier trimestre sont fortement associés à l'apparition d'une thyroïdite après l'accouchement. Cette observation devrait encourager la recherche des anti-TPO en début de grossesse d'autant plus que des épisodes récidivants ont été décrits dans les grossesses suivantes.

Affections thyroïdiennes induites par l'amiodarone (31)

L'amiodarone (Cordarone®) est un médicament largement utilisé dans le traitement de fond des arythmies cardiaques et de l'angine de poitrine. Cette molécule contient 37,2 % d'iode et son élimination est lente (demi-vie de 5 à 100 jours). On considère qu'une prise quotidienne de 300 mg entraîne une libération de 9 mg d'iode libre. On sait en outre que l'amiodarone inhibe la désiodation de la T4 et de la T3 inverse, entraînant une baisse de la T3 sérique, une élévation de la T3 inverse et, dans le plupart des cas, une certaine augmentation de la thyroxinémie (libre et totale). Ces phénomènes de décompensation sont attendus chez tous les patients et sont acceptables tant qu'ils restent dans certaines limites. Toutefois, l'amiodarone est parfois capable d'induire une hyper- ou une hypothyroïdie franche.

- L'**hyperthyroïdie** survient chez 10 % des patients vivant dans des zones où l'apport iodé est insuffisant ou légèrement déficitaire (Europe continentale); il s'agit d'une complication sérieuse car ces hyperthyroïdies induites résistent aux anti-thyroïdiens et exigent un abandon immédiat du traitement. On les met en évidence par une surveillance de l'élévation de la T3 sérique.

- L'**hypothyroïdie** touche environ 20 % des patients résidant dans des zones où l'apport iodé est satisfaisant; on la traite facilement à la L-Thyroxine et on la diagnostique grâce à l'augmentation de la TSH (ou de la T3 inverse). Des études rétrospectives ont montré que les malades développant ces hypothyroïdies avaient des anti-TPO circulants et on admet aujourd'hui qu'une maladie de Hashimoto constitue un facteur de risque pour les hypothyroïdies induites par l'iode.

En règle générale, une palpation soigneuse de la glande et un bilan thyroïdien complet s'imposent avant tout traitement à l'amiodarone. Ajouter à ces examens la détection des anti-TPO permettra d'identifier les malades présentant un risque d'exacerbation d'une thyroïdite auto-immune restée occulte. Face à un résultat faiblement positif, la posologie de l'amiodarone sera augmentée très progressivement et sous surveillance biologique étroite, de manière à éviter les complications. Les mêmes règles s'appliquent aux autres médicaments iodés (benziodarone, produits de contraste).

Cancers thyroïdiens

La détection des anti-Tg et des anti-TPO dans les cancers différenciés de la thyroïde est sans intérêt direct pour le clinicien. La recherche des anti-Tg, on l'a vu précédemment, permet lorsqu'elle est négative, de valider les dosages de thyroglobuline. Les anticorps thyroïdiens sont souvent présents chez ces malades, avec une fréquence accrue chez les femmes. Ils témoigneraient soit d'une réaction du système immunitaire contre les cellules cancéreuses, soit d'une coexistence d'un cancer thyroïdien et d'une pathologie auto-immune préexistante.

Dans une étude rétrospective de 9237 pièces chirurgicales, Hirabayashi et Lindsay ont trouvé chez 27 % des femmes (et 6 % des hommes) des foyers de type Hashimoto tant à l'intérieur qu'à l'extérieur de la tumeur (32). Néanmoins, il n'a jamais été possible d'associer la thyroïdite de Hashimoto ou la maladie de Basedow avec une fréquence accrue des cancers thyroïdiens.

Conclusions et perspectives

Le dosage des anti-Tg et des anti-TPO est entré dans la routine du laboratoire depuis des années. En dehors des situations particulières figurant au tableau III, leur présence n'a pas de signification précise. Des taux faibles chez des sujets asymptomatiques, en particulier chez les femmes âgées, ne justifient pas un traitement spécial.

Toutes les méthodes de détection actuellement disponibles détectent des populations hétérogènes d'immunoglobulines et certains de ces anticorps ne sont probablement pas impliqués dans l'évolution des thyroïdites auto-immunes. Lorsque le désordre immunitaire est patent, on ignore encore si les anti-TPO et les anti-Tg sont réellement pathogènes ou s'ils témoignent simplement du développement de la maladie. Toutefois, ces deux types d'anticorps sont dirigés contre des molécules-clés pour la synthèse des hormones thyroïdiennes et il n'est donc pas surprenant que leur présence à des concentrations élevées soit immanquablement associée à des troubles de la fonction thyroïdienne.

Pour nombre de cliniciens, le dosage de la TSH,

de la T4 et de la T3 libres apparaît beaucoup plus fondamental que la détection des autoanticorps. Rien de plus logique puisque les pathologies thyroïdiennes auto-immunes peuvent être aisément traitées, mais non guéries, par une supplémentation hormonale ou par administration d'antithyroïdiens. Il est néanmoins permis de penser que, si de nouveaux traitements venaient à être mis au point pour traiter (ou pour guérir) le dérèglement du système immunitaire à la base de ces troubles, cette situation serait profondément modifiée.

Situation clinique

Interprétation et Intérêt du dosage des anti-Tg et des anti-TPO

• Suspicion de Basedow en l'absence de signes oculaires ou thyroïdiens	Un bilan thyroïdien normal exclut un diagnostic de Basedow et orientent le diagnostic vers d'autres pathologies (diabète, phéochromocytome ...)
• Signes oculaires évocateurs de Basedow	Des taux même légèrement élevés d'anti-Tg ou d'anti-TPO confirment la possibilité d'une pathologie thyroïdienne; on y ajoutera un bilan thyroïdien. Des tests d'anticorps négatifs suggèrent d'autres causes (tumeurs orbitaires) et le recours à l'imagerie
• Suspicion d'hypothyroïdie chez l'adulte <u>en présence</u> d'un élargissement de la thyroïde	Des taux élevés d'anti-Tg ou d'anti-TPO orientent le diagnostic vers une maladie d'Hashimoto même si le bilan thyroïdien est normal. Une recherche d'anticorps négative évoque d'autres phénomènes goitrigènes (médicaments, produits chimiques, thyroïdite de De Quervain)
• Suspicion d'hypothyroïdie chez l'adulte <u>en l'absence</u> d'un élargissement de la thyroïde	Des taux élevés d'anti-Tg ou d'anti-TPO demandent une surveillance régulière de la fonction thyroïdienne. Une recherche d'anticorps négative suggère une erreur de diagnostic et oriente vers d'autres explorations (ex : fonction rénale)
• Suspicion d'hypothyroïdie chez un enfant en âge scolaire	Des taux moyens d'anti-TPO confirment une thyroïdite lymphocytaire juvénile
• Grossesse asymptomatique	Des taux élevés d'anti-TPO constituent un facteur de risque de thyroïdite du post-partum. Le dosage doit s'effectuer <u>au début</u> de la grossesse.
• Grossesse avec hyperthyroïdie franche chez une patiente sans antécédents thyroïdiens (rare)	Des taux élevés d'anti-Tg ou d'anti-TPO établissent l'origine auto-immune de l'hyperthyroïdie
• Cancers thyroïdiens	Des taux élevés d'anti-Tg sont fréquents dans les cancers différenciés. Ils sont <u>sans signification clinique</u> mais doivent alerter le biologiste lors de l'interprétation des taux de thyroglobuline sérique chez ces patients
• Traitement à l'amiodarone	Des taux élevés d'anti-TPO <u>avant</u> traitement indiquent un risque d'hypothyroïdie induite par l'iode. La recherche des anti-TPO doit être incluse dans le bilan de tous les candidats à ce traitement

Tableau III : Intérêt clinique du dosage des anti-Tg et des anti-TPO

Références bibliographiques

1. Czamocka B., Ruf J., Ferraud M., Carayon P., Lissitzky S. Purification of the human thyroid peroxidase and its identification as the microsomal antigen involved in autoimmune thyroid diseases. *FEBS Lett* 190 : 147-52 (1985).
2. Tunbridge W. M. G., Evered D. C., Hall R., Apleton D., Brewis M., Clark R., Evans J. G., Young E., Bird T., Smith P. A. The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham Survey. *Clin Endocrinol* 7 : 481-493 (1977).
3. Silman A. J., Ollier W. E. R. and Bubel M. A. Autoimmune thyroid disease and thyroid autoantibodies in rheumatoid arthritis patients and their families. *British Journal of Rheumatology* 28 : 18-21 (1989).
4. Doullay F., Ruf J., Carayon P. and Codaccioni J. L. Autoantibodies to thyroperoxidase in various thyroid and autoimmune diseases. In Carayon P. and Ruf J. (eds): *Thyroperoxydase and Thyroid Autoimmunity*. Colloque INSERM, vol 207, John Libbey, London, pp. 285-295 (1990).
5. Moulias R., Goust J. M., Bernard S., Croisier B., Attali A., Berthaux P.: Humoral and cellular thyroid autoimmunity in diabetes mellitus. In Bastenie P. A., Gepts W. (eds): *Immunity and autoimmunity in Diabetes Mellitus*, Excerpta Medica, Amsterdam, pp 140-148 (1974).
6. Volpé R. Autoimmunity in thyroid disease. In Volpé R. (ed): *Autoimmunity in Endocrine Diseases*, Marcel Dekker, New York, pp 109-285 (1985).
7. Benveniste P., Row V. V., Volpé R. Studies on the immunoregulation of thyroid autoantibody production in vitro. *Clin Exp Immunol* 61 : 274-282 (1985).
8. Jansson R., Totterman T.H., Sallstrom J. et al. Thyroid-infiltrating T lymphocyte subsets in Hashimoto's thyroiditis. *J. Clin Endocrinol Metab* 56 : 1164-1168 (1983).
9. Chiovato L., Vitti P., Cucchi C. et al The expression of the microsomal/peroxidase autoantigen in human thyroid cells is thyrotrophin-dependent. *Clin. exp. Immunol.* 76 : 47-53 (1989).
10. Taurog A. Hormone Synthesis; Thyroid Iodine Metabolism. In Ingbar S. J. and Braverman L. E. (eds): *Werner's The Thyroid*, Lippincott, Philadelphia, pp. 53-97 (1986).
11. Winand R. and Wadeleux P. Is TPO the only thyroid antigen involved in the complement dependent cytotoxicity ? In Carayon P. and Ruf J. (eds): *Thyroperoxidase and Thyroid Autoimmunity*, Colloque INSERM, vol 207, John Libbey, London, pp. 225-232 (1990).
12. Bogner U., Wall J. R. and Scheusener H. Cellular and antibody mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 281 : 133-138 (1987).
13. Delespesse G., Hubert C., Gausset P. and Govaerts A. Radioimmunoassay for Human Antithyroglobulin Antibodies of Different Immunoglobulin Classes. *Horm. Metab. Res.* 8 : 50-54 (1976).
14. Davies T. F., Weber C. M., Wallack P. and Platzer M. Restricted Heterogeneity T Cell Dependence of Human Thyroid Autoantibody Immunoglobulin Antibodies of Different Immunoglobulin G Subclasses. *J. Clin Endocrinol Metab* 62 : 945-949 (1986).
15. Pfahl H., Heilig H., Bethäuser H., Hüfner M. Development of Immunoradiometric Assays for Human Thyroglobulin Using Monoclonal Antibodies and the Biotin/Avidin System, *J. Clin Chem Clin Biochem* 26 : 435-439 (1988).
16. Portmann L., Fitch F. W., Havran W. et al. Characterization of the thyroid Microsomal Antigen, and Its Relationship to Thyroid Peroxidase, Using Monoclonal Antibodies. *J. Clin Invest.* 81 : 1217-1224 (1988).
17. Kohno Y., Naito N., Hiyana Y. et al. Thyroglobulin and thyroid Peroxidase Share Common Epitopes Recognized by Autoantibodies in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis. *J. Clin Endocrinol Metab* 67 : 899-907 (1988).
18. Hosoya T., Sato F., Hiyama Y. et al. An improved assay method for thyroid peroxidase applicable for a few milligrams of abnormal human thyroid tissues. *J. Biochem (Tokyo)* 98 : 637-647 (1985).
19. Kohno Y., Naito N., Saito K. et al. Anti-thyroid peroxidase antibody activity in sera of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. exp. Immunol.* 75 : 217-221 (1989).
20. Engler H., Staub J. j. Althaus B. et al. Assessment of antithyroglobulin and microsomal autoantibodies in patients with autoimmune thyroid disease: comparison of haemagglutination assay, enzyme-linked immunoassay and radioligand assay. *Clinica Chimica Acta* 179 : 254-264 (1989).
21. Volpé R. Auto-immunity in Thyroid Disease. In: *Autoimmunity in the Endocrine System*. Springer, Verlin, Heidelberg, pp. 19-111 (1981).
22. Feldt-Rasmussen U., Hoier-Madsen M., Date J. and Blichert-Toft M. Acute release of thyroid peroxidase during subtotal thyroidectomy. In Carayon P. and Ruf J. (eds): *Thyroperoxidase and Thyroid autoimmunity*, colloque INSERM, vol 207, John Libbey, London, p. 173 (1990).
23. Reiners C. Becker W., Börner W. Comparison of the hemagglutination technique and radioimmunological method for detection of thyroid antibodies. In Schatz H. and Doniach D. (eds): *Autoimmunity in Thyroid Disorders*, Thieme, Stuttgart, pp. 134-156 (1984).
24. Lukinac L., Kusic Z. and Kes P. False-Positive Titers of Thyroid Autoantibodies in Patients Undergoing Hemodialysis. *Clin Chem* 37 : 2153-2154 (1991).
25. Kodama K., Sikorska H., Bandy-Dafoe P., Bayly R., Wall J. R. Demonstration of circulating autoantibody against a soluble eye-muscle antigen in Graves' ophthalmopathy. *Lancet* 2 : 1353-1356 (1982).
26. Feldt-Rasmussen U., Kemp A., Bech K. et al. Serum Thyroglobulin, its autoantibody and thyroid stimulating antibodies in the endocrine exophthalmos. *Acta Endocrinologica* 96 : 192-198 (1981).
27. Rallison M., Dobyns B. M., Keating F. R. et al. Occurrence and natural history of thyroiditis in children. *J. Pediatr* 86 : 675 (1975).
28. Teng C. S., Yeung R. T., Khoo R. K. K. et al. A prospective study of the changes in thyrotropin binding inhibitory immunoglobulins in Graves' disease treated by subtotal thyroidectomy or radioactive iodine. *J. Clin Endocrinol Metab* 50 : 1005-1010 (1980).
29. Klein R. Z., Maddow J. E., Faix J. D., Brown R. S., Hemos R. J. et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocr* 35 : 41-46 (1991).
30. Jansson R., Thompson P. M., Clark F. and Mc Lacklan S. M. Association between thyroid microsomal antibodies of subclass IgG-1 and hypothyroidism in autoimmune postpartum thyroiditis. *Clin. exp. Immunol.* 63 : 80-86 (1986).
31. Martino E., Safran M., Aghini-Lombardi F. et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Annn Intern Med* 101 : 28 (1984).
32. Hirabayashi R. N., Lendsay S. : The relation of thyroid carcinoma and chronic thyroiditis : A statistical study of their relationship. *Surg Gynecol Obstet* 121 : 243 (1965).