

# Ac anti-thyroïdiens

Les maladies thyroïdiennes autoimmunes (MTAI) sont très polymorphes. Elles regroupent un large spectre de manifestations parfois cliniquement opposées, avec un degré variable de dysfonctionnement thyroïdien, avec ou sans goitre, allant de l'hypothyroïdie avec atrophie thyroïdienne à la maladie de Basedow avec goitre, exophtalmie, voire myxœdème pré tibial. La variabilité clinique est mal expliquée. Une même personne peut présenter successivement des manifestations différentes, un même facteur iatrogène peut entraîner des tableaux cliniques différents. Les seuls points communs sont la présence d'un infiltrat lymphocytaire intrathyroïdien, de forts titres d'autoanticorps anti-thyroïdiens circulants et d'un terrain génétique prédisposé (appartenance aux groupes HLA-DR3 ou DR5). Il existe des facteurs déclenchants : infections virales, apport excessif d'iode, stress et facteurs psychologiques. Ces maladies s'accompagnent d'une augmentation des anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) et/ou d'anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg), plus rarement des anticorps anti-récepteurs de la thyrostimuline (anti-R-TSH).

Elles comprennent :

- les MTAI spontanées :
  - thyroïdite de Hashimoto ou goitre lymphocytaire, accompagnée le plus souvent d'une euthyroïdie, plus rarement d'une hypothyroïdie ;
  - thyroïdite lymphocytaire de l'adolescent ;
  - myxœdème primitif, avec atrophie du tissu thyroïdien et hypothyroïdie nette ;
  - thyroïdite silencieuse ;
  - thyroïdites du *post-partum*, dont le pic de fréquence survient 6 à 8 mois après l'accouchement, souvent prévisibles du fait de la présence d'anticorps anti-thyroïdiens avant ou pendant la grossesse. Elles entraînent une hypo- ou une hyperthyroïdie, transitoire ou définitive ;
  - maladie de Basedow, caractérisée par une hyperthyroïdie accompagnée ou non d'une exophtalmie.
- les thyroïdites iatrogènes :
  - iode ;
  - lithium ;
  - cytokines et immunomodulateurs ;
  - irradiation allogreffes médullaires.
- des situations physiopathologiques particulières :
  - grossesse ;

- polyendocrinopathies autoimmunes (anémie de Biermer, maladie d'Addison, diabète insulino-dépendant) ;
- anomalies chromosomiques ;
- déficits immunitaires et immunosuppression ;
- cancers.

La signification clinique de taux faibles d'autoanticorps anti-thyroïdiens chez des patients euthyroïdiens reste inconnue. Cependant, certaines études longitudinales suggèrent que les anti-TPO peuvent être un facteur de risque pour la survenue de dysfonctionnements thyroïdiens (thyroïdite du *post-partum* ou thyroïdite iatrogène).

Le dosage des anti-thyroïdiens n'est généralement pas recommandé pour suivre le traitement d'une MTAI.

Les résultats des dosages des anticorps varient beaucoup selon la technique utilisée. Cela est dû à des différences dans la sensibilité et la spécificité des dosages et à l'absence de standardisation. Les dosages diffèrent beaucoup dans la reconnaissance des épitopes, pouvant entraîner des différences très importantes dans les résultats, même lorsque les dosages sont standardisés selon la même préparation de référence internationale. Les autoanticorps anti-thyroïdiens ne sont pas des entités moléculaires uniques mais plutôt des mélanges d'immunoglobulines qui n'ont en commun que leur capacité d'interagir avec la thyroglobuline, la thyroperoxydase ou le récepteur de la TSH.

## Ac anti-thyroperoxydase

Les anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) remplacent les anticorps anti-microsomes thyroïdiens (abandonnés du fait de leur manque de sensibilité et de spécificité). La thyroperoxydase (TPO) est une enzyme clé de la synthèse des hormones thyroïdiennes. C'est le principal antigène de la fraction microsomale. Les anti-TPO sont habituellement des IgG. Ils fixent le complément et sont capables de médier les réactions de cytotoxicité cellulaire dépendantes des anticorps (ADCC). Ils ne semblent pas pathogènes par eux-mêmes, comme le montre l'absence de dysthyroïdie néonatale chez le nouveau-né possédant des anticorps d'origine maternelle.

Le dosage sérique se fait par technique immunologique avec un seuil variable selon la technique. Les techniques d'hémagglutination (anti-microsomes) ne sont pas recommandées, car beaucoup moins sensibles. La disparité des résultats selon la trousse provient de différences dans les préparations de TPO utilisées (TPO de préparation brute, TPO humaine recombinante, technique de purification). La plupart des dosages actuels

utilisent la préparation de référence MRC 66/387 avec rendu des résultats en unités internationales.

Les anti-TPO sont présents dans :

- la thyroïdite avec hypothyroïdie clinique (thyroïdite de Hashimoto) : 90 à 100 % ;
- la thyroïdite autoimmune infraclinique : 50 à 60 % ;
- la maladie de Basedow : 80 %.

Les titres d'anti-TPO tendent à être plus élevés dans les formes atrophiques de thyroïdites lymphocytaires chroniques que dans les formes avec goitre.

Les titres les plus élevés sont retrouvés parmi les thyroïdites de Hashimoto non traitées :

- 50 à 75 % des sujets ayant des anti-TPO sont en euthyroïdie ;
- 25 à 50 % des sujets ayant des anti-TPO sont en hypothyroïdie infraclinique ;
- 5 à 10 % des sujets ayant des anti-TPO sont en hypothyroïdie franche.

Les anti-TPO sont dosés :

- pour le diagnostic des MTAI ;
- comme facteur de risque de l'hypothyroïdie lors de traitements par lithium ou interféron  $\alpha$  ;
- dans les dysfonctionnements thyroïdiens sous amiodarone ;
- dans les thyroïdites du *post-partum* ;
- dans les hypothyroïdites néonatales ;
- dans les bilans d'infertilité (avortements à répétition ou difficultés à concevoir par fécondation *in vitro*).

L'évolution des anti-TPO est variable lors de traitements :

- le traitement d'une hyperthyroïdie entraîne une augmentation des anti-TPO dans 50 % des cas. Les valeurs diminuent de 64 % en moyenne en quelques mois, après l'obtention de l'euthyroïdie. En revanche, la mesure d'un taux initial élevé d'anti-TPO semble prédictive de rechutes ultérieures d'une maladie de Basedow traitée ;
- une hypothyroïdie traitée entraîne des variations moins significatives, avec une diminution moyenne de 41 % des taux initiaux.

Les dosages des anti-TPO sont les plus sensibles pour détecter une maladie thyroïdienne autoimmune.

### **Ac anti-thyroglobuline**

Les anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg), dirigés contre la thyroglobuline, sont constitués d'un ensemble de molécules hétérogènes, de spécificité et d'affinité différentes. Ce sont des anticorps de type IgG qui ne fixent

pas le complément. Leur prévalence dépend de la technique de dosage utilisée (diversité de principe, sandwich ou compétition), de la standardisation, de la mesure (radioactivité, luminescence), de l'affinité (anticorps naturellement polyclonaux). Le seuil pour une technique radioimmunologique est de 60 U/ml.

En pratique clinique, les anti-Tg sont moins informatifs que les anti-TPO, en raison de leur moindre prévalence dans les MTAI : les anti-Tg sont moins souvent positifs que les anti-TPO, chez les sujets sains comme chez les sujets atteints de dysthyroïdie. La fréquence de découverte est la suivante :

- thyroïdite de Hashimoto : 38 à 70 % ;
- maladie de Basedow : 24 à 53 % ;
- cancer thyroïdien : 15 à 20 % ;
- sujets sains : 0 à 5 %.

Les anti-Tg sont dosés :

- pour valider un dosage de thyroglobuline dans la mesure où ces anticorps interfèrent avec ce dosage ;
- en cas de suspicion de MTAI à anti-TPO négatifs.

La relative fréquence des anti-Tg dans les cas de cancer thyroïdien différencié doit les faire rechercher systématiquement lors du dosage de la thyroglobuline : ce marqueur, précieux dans le suivi du traitement de ces cancers, peut être perturbé en présence d'anti-Tg. Cette perturbation est différente selon la technique de dosage utilisée. Par les méthodes sandwich, la thyroglobuline est « faussement » abaissée. Cependant, la présence de ces autoanticorps n'entraîne pas systématiquement une perturbation. Deux raisons sont évoquées pour expliquer ce phénomène. Tout d'abord, il existe une restriction de spécificité qui ne croise pas avec les anticorps de dosage (développement de techniques à anticorps monoclonaux). Par ailleurs, les dosages de thyroglobuline utilisent des anticorps à très haute affinité susceptibles de déplacer les autoanticorps et d'en annuler l'effet.

Mais en pratique, l'interférence peut encore exister, même à de faibles titres. Le test de recouvrement de la thyroglobuline (addition de thyroglobuline étalon à un échantillon et calcul du pourcentage de thyroglobuline retrouvée : un résultat de 80 à 100 % écarte la possibilité d'une interférence et valide le résultat de thyroglobuline) n'est aujourd'hui plus recommandé. Il est préférable d'associer à tout dosage de Tg celui des anti-Tg et de considérer le résultat de thyroglobuline avec réserve en cas de positivité, même à taux faibles, des anti-Tg. Lorsque la présence d'anti-Tg perturbe l'interprétation du dosage de la thyroglobuline, la cinétique croissante des anticorps anti-Tg témoigne d'une sécrétion à bas bruit de la thyroglobuline. Car les

**Tableau 24. Principales indications cliniques du dosage des Ac anti-TPO et Ac anti-Tg**

	Anti-TPO	Anti-Tg
Intérêt diagnostique ?	Oui : Dg d'exclusion et dépistage des MTAI <sup>1</sup>	Oui seulement si ATPO négatif
Intérêt dans le suivi ?	Non	Non
Intérêt prédictif ?	Non, sauf si traitement par cytokines (IFN <sup>2</sup> ), ou chez la femme enceinte <sup>3</sup>	Non
Cas particulier		Oui, pour valider le dosage de Tg

MTAI : maladie thyroïdienne auto-immune. 1. Examen de routine ; dépistage dans des groupes « à risque » : personnes âgées, pathologie auto-immune associée (diabète, etc.). 2. Prédictif du risque de thyroïdite induite. 3. Prédictif du risque d'hypothyroïdie pendant la grossesse et de thyroïdite du *post-partum*.

In : Leclere J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wemeau JL. – La thyroïde : des concepts à la pratique clinique. – 2<sup>e</sup> édition. – Paris : Elsevier, p. 291.

**Tableau 25. Nomenclature des Ac anti-R-TSH**

Abréviation	Traduction	Fonction
TRAb	<i>Thyrotropin receptor antibody</i>	Ac R-TSH globaux
TSAb TSI	<i>Thyroid stimulating antibody</i> <i>Thyroid stimulating Ig</i>	Ac R-TSH stimulants
TSBAb TSII	<i>Thyroid stimulating blocking Ab</i> <i>Thyroid stimulating inhibitory Ig</i>	Ac R-TSH bloquants
TBI TBIAb	<i>Thyroid binding inhibitory Ig</i> <i>Thyrotropin binding inhibitory Ab</i>	Ac R-TSH liants (mesure par inhibition de liaison de TSH) Ac R-TSH globaux

Ac = anticorps ; TSH : thyroid stimulating hormone.

In : Mayer A, Orgiazzi J. – Auto-immunité et thyroïde. – EMC – Endocrinologie – Nutrition 2000 ; 10-002-G-10, p.10.

patients positifs en anti-Tg, au moment du diagnostic, qui sont guéris deviennent, la plupart du temps, négatifs en anti-Tg dans l'espace de 1 à 4 ans. En revanche, les patients qui ont une affection persistante après traitement gardent des concentrations d'anti-Tg détectables (tableau 24).

### Ac anti-récepteurs de la TSH

Les anticorps anti-récepteurs de la TSH (anti-R-TSH) sont surtout des IgG1, principalement retrouvés dans la maladie de Basedow ou dans le syndrome de Grave. Ces anticorps sont responsables de l'hyperactivité fonctionnelle thyroïdienne de la maladie de Basedow, par le biais de leur liaison au R-TSH. Mais les anti-R-TSH peuvent, dans d'autres cas, manifester un effet bloquant.

La méthode la plus fréquemment utilisée pour le dosage des anti-R-TSH est la mesure de l'inhibition de liaison de la TSH radiomarquée à son récepteur, méthode récemment améliorée en sensibilité par l'utilisation d'un récepteur humain recombinant (méthode TRAK). Le seuil de positivité est alors de 2 UI/l. Cependant, cette méthode ne permet pas l'évaluation de l'effet biologique éventuel, de stimulation ou blocage du R-TSH de ces anticorps. La démonstration de ces effets biologiques est obtenue *in vitro* sur cellules thyroïdiennes humaines, porcines, de la lignée FRTL-5, par mesure de l'AMPc produit en présence du sérum du patient.

La nomenclature des anti-R-TSH a été établie en fonction des méthodes de dosage biologique utilisées (tableau 25).

Les cas d'hyperthyroïdie par maladie de Basedow sont en général liés à une prédominance d'anticorps stimulants, présents chez plus de 80 % des patients avant tout traitement, tandis que quelques cas d'hypothyroïdie ou de myxœdème primitifs sont dus à la présence d'anticorps bloquants de forts titres.

Les anti-R-TSH sont hétérogènes dans les sérums de patients atteints de maladie de Basedow, et beaucoup contiennent les deux activités bloquante et stimulante, le tableau clinique final dépendant de la concentration relative et de l'affinité de chacune d'entre elles. La balance d'anticorps stimulants/bloquants peut également varier dans le temps, chez un même patient, mais aussi après traitement par iode radioactif, ou pendant la grossesse.

Le taux des anti-R-TSH diminue ou disparaît après thyroïdectomie. Il n'est pas corrélé à l'intensité de l'hyperthyroïdie, ni à l'importance du goitre.

La diminution ou la disparition des anti-R-TSH au cours d'une cure d'antithyroïdiens de synthèse n'est pas un gage de guérison assurée. Mais leur persistance à un titre élevé après plusieurs mois de traitement a une valeur pronostique et permet de prévoir une rechute. Vingt-cinq pour cent des patients n'ont pas un taux d'anticorps en relation avec leur état clinique. Le suivi uniquement biologique n'est donc pas suffisant.

Tableau 26. Principales indications cliniques du dosage des Ac anti-R-TSH

Intérêt diagnostique ?	Intérêt prédictif de la rechute sous traitement médical ?	Femme enceinte : intérêt majeur*
Non dans la forme typique	Taux initial : pas de valeur individuellement, mais statistiquement oui	Premier cas : euthyroïdie, antécédents de traitement médical : le dosage n'est pas nécessaire
Seulement si formes atypiques : – goitre basedowifie ; – hyperthyroïdie diffuse à anticorps négatifs ; – orbitopathie basedowienne isolée	Taux dans le suivi : – pas de valeur individuellement – mais si positif entre 9–12 mois de traitement médical, risque de rechute accru	Deuxième cas : euthyroïdie avec/sans LT4 ; antécédents de traitement radical : faire le dosage en début de grossesse
	Taux de fin de traitement : – valeur prédictive discutée individuellement – si taux élevé, risque accru	Troisième cas : traitement par antithyroïdiens en cours : faire le dosage en fin de grossesse

\* Prédiction de l'hyperthyroïdie néonatale : il est alors intéressant de pouvoir distinguer les anticorps anti-R-TSH stimulants des anticorps bloquants.

In : Leclere J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wemeau JL. – La thyroïde : des concepts à la pratique clinique. – 2<sup>e</sup> édition. – Paris : Elsevier, p. 291.

Les anti-R-TSH ne sont pas directement responsables de l'exophtalmie ni du myxœdème pré tibial, bien que quasi constamment présents, à forts titres, dans ces manifestations extra-thyroïdiennes basedowiennes.

Les anti-R-TSH sont retrouvés avec une fréquence variable dans différentes pathologies thyroïdiennes. Un titre élevé est pathognomonique de la maladie de Basedow. Cependant, 20 % des maladies de Basedow ne présentent pas d'anti-R-TSH.

Leur dosage est d'un intérêt limité dans le diagnostic des formes typiques de la maladie de Basedow (hyperthyroïdie, exophtalmie, myxœdème pré tibial, signes cardiovasculaires, scintigraphie homogène).

Ils sont recommandés :

- pour connaître l'origine de l'hyperthyroïdie quand le diagnostic n'est pas clinique ;
- chez les patients euthyroïdiens présentant une exophtalmie ;
- pour le suivi de la femme enceinte ayant ou ayant eu une maladie de Basedow pour prédire le risque de dysthyroïdie néonatale (tableau 26).

### Grossesse et anticorps anti-thyroïdiens


La présence d'anticorps anti-Tg et anti-TPO au cours de la grossesse et du *post-partum* peut être associée à :


- une augmentation du risque d'avortements spontanés au cours du premier trimestre ;
- l'apparition d'une hypothyroïdie maternelle au cours de la grossesse ;
- une fonction thyroïdienne fœtale et néonatale normale ;
- une fréquence accrue de dépression du *post-partum* ;
- une thyroïdite silencieuse du *post-partum*.

Les anti-TPO sont présents chez 6 à 20 % des femmes enceintes et 30 % de celles ayant une autre maladie auto-immune (comme le diabète de type I). Au cours de la grossesse, leur taux diminue pour se négativer à l'accouchement chez 50 % des patientes (en moyenne, baisse du taux de 70 %). Le minimum s'observe lors du troisième trimestre. En revanche, il y a un rebond dans le *post-partum*.

La mise en évidence d'anti-TPO à un titre significatif impose une surveillance de la TSH au cours des premier et troisième trimestres de la grossesse et des 3<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> mois du *post-partum*.

Les anti-R-TSH diminuent tout au long de la grossesse. Ils sont pathogènes et entraînent des dysthyroïdies fœtales et néonatales (hyperthyroïdie en cas de maladie de Basedow, hypothyroïdie au cours de la maladie de Hashimoto) liées au passage transplacentaire des anti-R-TSH. Ce risque est important lorsque les taux sont supérieurs à 500 % de la normale au cours du troisième trimestre de la grossesse. Il est également plus important si la mère a été traitée par l'iode radioactif que par des anti-thyroïdiens de synthèse. Ces dysthyroïdies doivent être dépistées chez toute femme à antécédents par le dosage des anti-R-TSH au début et au 6<sup>e</sup> mois de la grossesse. La différenciation des deux types d'anticorps (bloquant/stimulant) peut être intéressante dans ce cas pour évaluer le risque pour le fœtus chez une mère précédemment suivie pour une maladie de Basedow.

 Ac anti-hormones thyroïdiennes, T3, T4, TSH, Thyroglobuline

 Mayer A, Orgiazzi J. Auto-immunité et thyroïde. EMC – Endocrinologie – Nutrition 2000 ; 10-002-G-10, 13 p.

NACB/Inserm.

L'exploration biologique dans le diagnostic et la surveillance des maladies de la glande thyroïde.

Disponible sur : [http://www.nacb.org/lmpg/thyroid/thyroid\\_guidelines\\_francais.pdf](http://www.nacb.org/lmpg/thyroid/thyroid_guidelines_francais.pdf)