

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1998

THESE N° 133/A

**MALADIE DE BASEDOW CONJUGALE**  
**A PROPOS DE 2 CAS**

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 100698 8



THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 02 Octobre 1998

PAR

**Catherine LOPEZ épouse CRESPO**

Née le 16 Juillet 1969 à BERGERAC, DORDOGNE

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur ARCHAMBEAUD Françoise ..... - Président  
Monsieur le Professeur CUBERTAFOND Pierre ..... - Juge  
Monsieur le Professeur DUMONT Daniel ..... - Juge  
Monsieur le Professeur SALLE Jean-Yves ..... - Juge

# UNIVERSITE DE LIMOGES FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

PROFESSEURS DE UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS :

- C.S = Chef de service

ADENIS Jean-Paul* (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID JULIEN (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSEULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PNEUMOLOGIE
HUGON Jacques (C.S)	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (CS)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE- PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

3<sup>ème</sup> CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

Nous remercions particulièrement

**Madame le Professeur ARCHAMBEAUD,**

Médecin Interne,  
Médecin des hôpitaux,  
Chef de service

pour avoir inspiré le sujet de cette thèse et pour l'aide apportée  
à la réalisation de ce travail

Nous remercions

**Monsieur le Professeur CUBERTAFOND,**

Clinique de chirurgie digestive,  
Chirurgien des hôpitaux,  
Chef de service

**Monsieur le Professeur DUMONT,**

Médecine du travail,  
Médecin des hôpitaux

**Monsieur le Professeur SALLE,**

Médecine physique et rééducation,  
Médecin des hôpitaux

d'avoir accepté de juger ce travail

A mes parents,

A ma famille,

A mon mari pour sa collaboration,

A mes amis

**PLAN**

# PLAN

## INTRODUCTION

### I. MALADIE DE BASEDOW CONJUGALE

#### A. DESCRIPTION DES OBSERVATIONS

##### 1. Famille G

- a) Arbre généalogique
- b) Description des observations

##### 2. Famille R

- a) Arbre généalogique
- b) Description des observations

##### 3. Autres exemples de Maladie de Basedow conjugale extraits de la littérature médicale

- a) Arbre généalogique de la famille X
- b) Description des observations
- c) Arbre généalogique de la famille Y
- d) Description des observations

### II. LA MALADIE DE BASEDOW

#### A. EPIDÉMIOLOGIE

#### B. PHYSIOPATHOLOGIE

##### 1. Maladie de Basedow: maladie auto-immune

- a) Rappels d'immunologie
  - (1) La réponse immune normale
  - (2) La tolérance
  - (3) L'auto-immunité
- b) Les antigènes thyroïdiens
  - (1) Le récepteur de la TSH (TSHR)
    - (a) Structure du récepteur
    - (b) Le TSHR comme cible de l'auto-immunité
  - (2) La thyroglobuline
    - (a) Structure et rôle de la Thyroglobuline

- (b) La Thyroglobuline et l'auto-immunité
- (3) La thyroperoxydase
  - (a) Structure et rôle de la thyroperoxydase
  - (b) La thyroperoxydase et l'auto-immunité
- (4) Antigène commun à l'orbite et à la thyroïde.
- c) Les anticorps antithyroïdiens
  - (1) Les anticorps antirécepteur de la TSH (antiTSHR)
  - (2) Les anticorps antithyroglobuline (antiTg)
  - (3) Les anticorps antithyroperoxydase (antiTPO)
  - (4) Les autres auto-anticorps
- d) Rôle des cellules T dans l'auto-immunité
  - (1) Les sous-populations de lymphocytes T
  - (2) Le rôle des cellules T dans la maladie de Basedow
    - (a) Analyse des lymphocytes T circulants
    - (b) Analyse des lymphocytes T intrathyroïdiens.
    - (c) Les molécules d'adhésion
    - (d) Les cellules présentatrices d'antigène
    - (e) Analyse des clones T intrathyroïdiens
    - (f) Analyse des gènes codant pour les deux chaînes du récepteur T des lymphocytes intrathyroïdiens
    - (g) Lymphocytes T et ophtalmopathie
- e) Les arguments histologiques en faveur d'une pathologie auto-immune
- f) Le rôle des cytokines dans l'auto-immunité
  - (1) Cytokines et immunité
  - (2) Les effets des cytokines sur les cellules thyroïdiennes
  - (3) Les cytokines utilisées en thérapeutique
- g) Le rôle des fibroblastes
  - (1) Les fibroblastes et l'ophtalmopathie Basedowienne

## 2. Maladie de Basedow: les facteurs de prédisposition

- a) L'âge
- b) Le sexe
- c) La prédisposition génétique



- (1) Le complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme (CMH): le système HLA (Human Leucocyte Antigen).
  - (a) Gènes et molécules HLA de classe II
  - (b) Fonction de présentation de l'antigène par les molécules HLA de classe II
- (2) Système HLA et maladie de Basedow
  - (a) Les combinaisons de gènes HLA en fonction de l'appartenance ethnique du patient.
  - (b) Les variations de combinaison génique en fonction de l'expression clinique et de la sévérité de la maladie de Basedow.
  - (c) Les gènes protecteurs
  - (d) Les études en cours

### 3. Maladie de Basedow: les facteurs déclenchants ou les facteurs environnementaux

- a) Le stress
  - (1) Les réponses psychobiologiques au stress
  - (2) Interactions entre le système neuro-endocrinien et le système nerveux sympathique.
  - (3) Stress et maladie de Basedow
- b) Le tabac
  - (1) Composants de la fumée du tabac
  - (2) Tabac et goitre
  - (3) Tabac et Basedow ophtalmique
- c) Les agents infectieux
  - (1) Le rôle des bactéries
  - (2) Le rôle des virus
- d) L'iode
- e) Le lithium
- f) Autres facteurs déclenchants

## III. DISCUSSION

### CONCLUSION

### REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

### ANNEXE

### TABLE DES MATIERES

### SERMENT D'HIPPOCRATE

## **INTRODUCTION**

## INTRODUCTION

Décrite cliniquement sous le terme de «goitre ophtalmique» la maladie de Basedow est la cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie (15, 26).

Le premier tableau clinique d'hyperthyroïdie est dû à Parry en 1825, suivi de celui de Graves en 1835 et celui de Von Basedow en 1840. Ces deux derniers auteurs ont donné leur nom à la maladie, le premier dans la littérature anglo-américaine (Graves' disease), le second dans le reste de l'Europe.

Aujourd'hui, la maladie de Basedow se définit comme une maladie thyroïdienne auto-immune survenant sur des terrains génétiquement prédisposés (26).

La prédisposition génétique est établie (20). Mais l'incidence de la maladie chez des jumeaux monozygotes n'est que d'environ 50 p.100. Ceci a suggéré l'existence de facteurs environnementaux capables d'induire la maladie. La découverte exceptionnelle de familles dans lesquelles les deux conjoints non-consanguins ont été atteints de la maladie de Basedow (maladie de Basedow conjugale) a pu renforcer cette hypothèse (39).

Nous décrivons dans une première partie deux familles dans lesquelles les conjoints non-consanguins sont atteints de la maladie de Basedow, ainsi que deux exemples de maladie de Basedow conjugale extraits de la littérature médicale. Dans une deuxième partie nous envisagerons la maladie de Basedow, nous étudierons son aspect épidémiologique et plus particulièrement sa physiopathologie. Nous aborderons ainsi le rôle de l'immunité, des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux comme facteurs susceptibles de déclencher la maladie.

**CHAPITRE I**

**MALADIE DE BASEDOW CONJUGALE**

## I. Maladie de Basedow conjugale

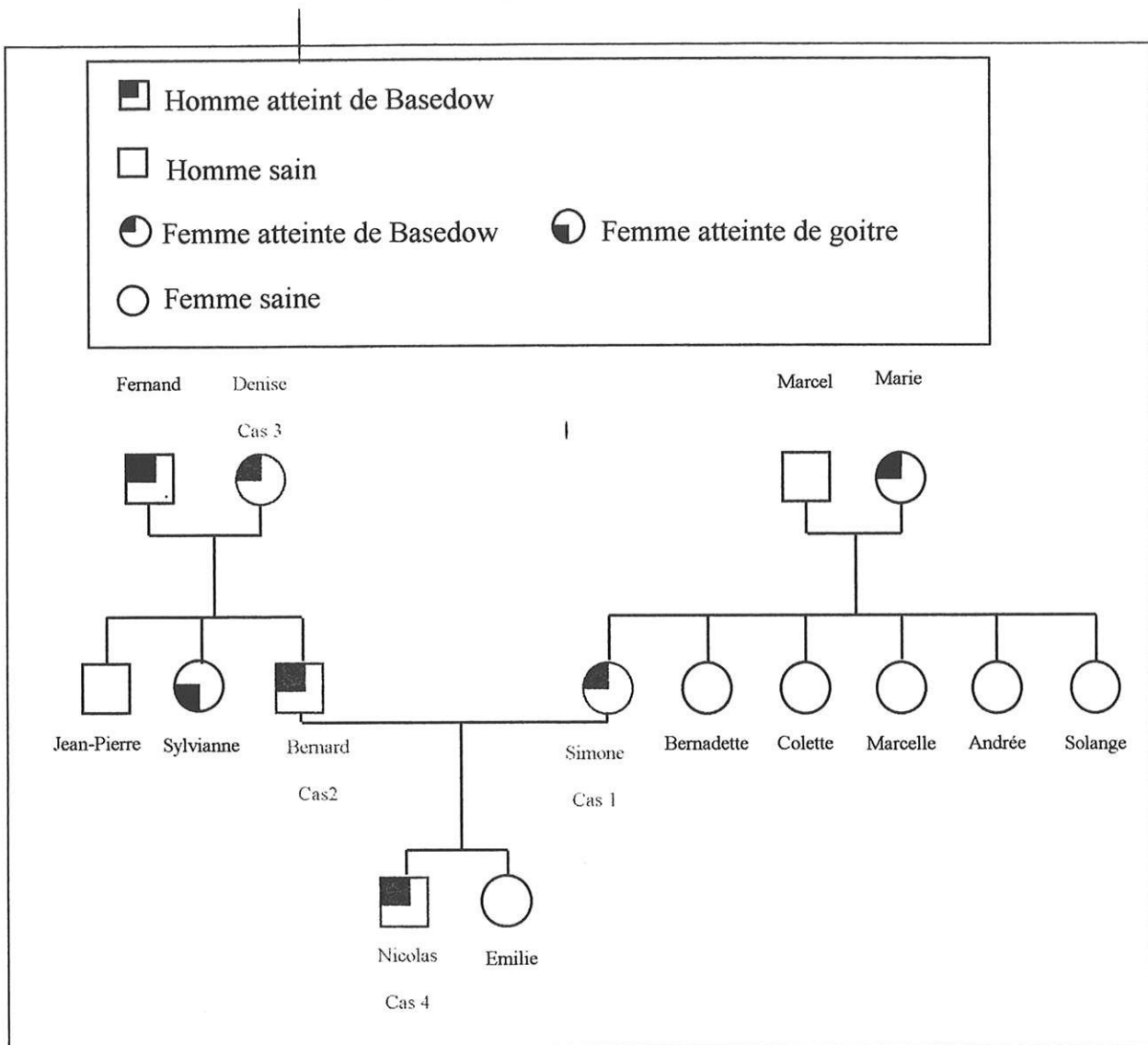
On a donné comme définition à la maladie de Basedow conjugale le fait que deux conjoints non-consanguins d'une famille soient atteints de la maladie de Basedow. Quelques cas de maladie de Basedow conjugale ont été décrits dans la littérature médicale. Un rapport publié en 1993, provenant de Nouvelle-Zélande a décrit six couples ayant des signes de thyrotoxicose (39). Cependant, seulement deux de ces couples avaient une symptomatologie clinique compatible avec une maladie de Basedow (39).

Nous avons étudié deux familles atteintes de maladie de Basedow conjugale suivies dans le service de Médecine Interne B Endocrinologie du CHU de Limoges. Nous présenterons les observations de ces deux familles, il s'agit de conjoints caucasiens non-consanguins. Nous avons fait une enquête auprès de ces deux familles en leur adressant un questionnaire, ceci afin d'obtenir certains renseignements complémentaires (cf annexe page 127, 128). Nous rapporterons ensuite deux autres exemples de maladie de Basedow conjugale extraits de la littérature médicale.

## A. Description des observations

### 1. Famille G

#### a) Arbre généalogique



#### b) Description des observations

Dans la famille G nous décrivons quatre dossiers cliniques: les deux époux (cas 1 et cas 2) exemple de maladie de Basedow conjugale, leur fils (cas 4) et la mère de Monsieur G (cas 3).

D'après les renseignements que nous avons obtenus par notre enquête, il n'y a pas dans cette famille de cas de thyroïdite de Hashimoto, ni d'hypothyroïdie, ni de diabète insulino-dépendant (DID).

**Cas 1:** Madame G Simone née le 16/11/47, infirmière, est mariée depuis l'âge de 25 ans à Monsieur G Bernard. Elle est mère de deux enfants.

Antécédents personnels: terrain atopique (allergie aux poussières, aux acariens et aux pollens).

Antécédents familiaux: sa mère a été atteinte d'une maladie de Basedow.

Lieu de résidence: Limoges.

Facteurs de risque: pas d'intoxication tabagique. Dans son entourage familial, son mari a été fumeur jusqu'en 1979.

La patiente a signalé que la maladie thyroïdienne de son fils G Nicolas, diagnostiquée en 1993, a été pour elle une source importante de stress.

Traitement médical: la patiente n'a eu aucun traitement médicamenteux avant le diagnostic de sa maladie thyroïdienne.

Histoire de la maladie (HDLM):

La symptomatologie clinique a débuté en juin 1995, la patiente alors âgée de 48 ans a présenté les premiers symptômes de la maladie: une asthénie, une perte de poids rapide de 3 Kg malgré un appétit conservé, des palpitations et des tremblements des extrémités. Son médecin traitant a suspecté une hyperthyroïdie qui a été confirmée par les dosages biologiques de T4L et TSH (T4L = 32 pmol/l (11-23), TSH = 0,03 mcUI/ml (0,2- 4)). La patiente a été explorée dans le service de Médecine Interne B Endocrinologie en septembre 1995 pour faire le bilan biologique et étiologique de cette hyperthyroïdie.

L'examen clinique a retrouvé un petit goitre diffus, homogène, symétrique et indolore, pas de souffle à l'auscultation du goitre. Il n'a pas été retrouvé d'exophtalmie, ni de myxoedème pré tibial. On a trouvé les signes de thyrotoxicose: une asthénie, un amaigrissement, une hyperémotivité, une thermophobie, des palpitations (100 pulsations/minute (pul/mn)), des tremblements des extrémités et une chute modérée des cheveux.

Bilans biologiques:

Le 31/08/95:

- TSH = 0,03 mcUI/ml (0,2- 4)
- T4 = 32 pmol/l (11-23)

Le 19/09/95:

- Anticorps antirécepteurs de la TSH = 4,5 MU/ML (0-15)
- Anticorps antithyroglobuline = 192 UI/ML (0-100) ou 1,4 NG/ML (0-30)
- Test de surcharge = 81%
- Anticorps antithyroperoxydase = 2054 U/ML (0-100)

Examen complémentaire:

- Scintigraphie thyroïdienne au technétium 99 m: petit goitre homogène, fixant rapidement le radiotracteur en 61 secondes.

Le diagnostic de maladie de Basedow a été ainsi confirmé par la symptomatologie clinique, les explorations biologiques et morphologiques de la thyroïde.

Traitement et évolution:

La patiente a été traitée par antithyroïdiens de synthèse (ATS): Carbimazole (posologie initiale: 50 mg de Néo-Mercazole®); associé à un  $\beta$ -Bloquant: Propranolol (Avlocardyl®). Secondairement, un traitement par Lévothyroxine (75  $\mu$ g de Levothyrox®) a été associé au Carbimazole.



L'euthyroïdie a été obtenue par le traitement médicamenteux. En juillet 1997, après 22 mois de traitement, les ATS ont été arrêtés. Depuis cette date la patiente n'a été traitée que par Lévothyroxine (50 µg de Levothyrox® par jour), et une surveillance régulière clinique et biologique est poursuivie.

**Cas 2:** Monsieur G Bernard né le 17/05/47, employé à la ville de Limoges, est marié depuis l'âge de 25 ans à Madame G Simone (cas 1). Il est père de deux enfants.

Antécédents personnels: amygdalectomie dans l'enfance, une bronchite chronique et une dilatation des bronches.

Antécédents familiaux: sa mère Madame G Denise (cas 3) et son père Monsieur G Fernand ont été atteints de maladie de Basedow. Une de ses sœurs a eu également un goitre.

Lieu de résidence: Limoges.

Facteurs de risque: il a existé une intoxication tabagique, stoppée en 1979. Le patient n'avait pas de fumeur dans son environnement familial.

Le patient a signalé des problèmes professionnels stressants en 1978 et 1979, à l'origine d'une période de chômage de mai 1981 à juin 1982.

En 1998, le patient a déclaré avoir une vie globalement stressante.

Traitement médical: le patient n'a pas eu de traitement médicamenteux avant le diagnostic de sa maladie de Basedow.

HDLM: la symptomatologie clinique a débuté en juin 1979, le patient alors âgé de 32 ans a présenté des signes de thyrotoxicose: une asthénie, un amaigrissement de 6 Kg en six mois, des palpitations et une irritabilité croissante. Il a été exploré dans le service de Médecine Interne B Endocrinologie en septembre 1979 pour faire le bilan de son hyperthyroïdie.

L'examen clinique a retrouvé une thyroïde modérément augmentée de volume, un goitre diffus, non vasculaire, non compressif. Il n'y avait pas d'exophtalmie mais quelques picotements oculaires, pas de myxoedème pré tibial. Le patient avait une myopathie modérée des ceintures. Il avait de nombreux signes de thyrotoxicose: une asthénie, un amaigrissement, des palpitations, une thermophobie, des mains moites, des sueurs, des tremblements des extrémités et des diarrhées épisodiques.

#### Bilans biologiques:

Le 17/04/79:

- TSH = 7,2  $\mu$ U/ML
- T4 = 16,2  $\mu$ g/100ml et T3 = 470 ng/100ml
- Anticorps antithyroglobuline positif (titre 400)
- Anticorps antimicrosomes positif (titre 400)
- Marqueur HLA B8 positif

#### Examens complémentaires:

- Scintigraphie à l'iode 131 du 25/09/79: la thyroïde était en position cervicale, augmentée de volume, sans encoche des bords et de fixation homogène. La courbe de stockage était légèrement élevée (3h 35 p.100 - 6h 45 p.100 - 24h 50 p.100 - 48h 50 p.100), pas d'angle de fuite notable.

Le diagnostic de maladie de Basedow a été ainsi confirmé par la symptomatologie clinique, les explorations biologiques et morphologiques de la thyroïde.

#### Traitement et évolution:

Un traitement par ATS a été instauré: Carbimazole (posologie initiale: 40 mg de Néo-Mercazole®) associé à un traitement par  $\beta$ -Bloquant (Propranolol) et à un neurosédatif. Le patient a eu sous Néo-Mercazole® une éruption frontale, ce produit

a été arrêté et remplacé par un autre ATS, du Benzylthiouracile (posologie initiale: 175 mg de Basdene®). Un traitement par Lévothyroxine (posologie initiale: 25 µg de L-Thyroxine) a été associé au Benzylthiouracile. Ce traitement, réajusté régulièrement en fonction des bilans cliniques et biologiques, a été poursuivi pendant 28 mois. L'euthyroïdie a été obtenue par le traitement médicamenteux et les ATS ont été arrêtés en janvier 1982. Une surveillance régulière clinique et biologique a été poursuivie après l'arrêt des ATS.

Bilans biologiques de contrôle après l'arrêt du traitement par ATS:

Mai 1982:

- T4 = 9,4 µg/100ml et T3 = 106 ng/100ml

Novembre 1983:

- Anticorps antimicrosomes positif (titre 400)

- Anticorps antithyroglobuline négatif.

Avril 1989:

- TSH = 1,1 uU/ml (0,2-4), T4L = 9,3 PG/ML (7-17)

- Anticorps antirécepteur de la TSH < 0,35 MU/ML (0-15)

En Janvier 1998 le patient a présenté une récurrence de sa maladie de Basedow. Il avait des signes de thyrotoxicose: un amaigrissement de 5 Kg en un mois, une polyphagie avec soif intense, une asthénie, des sueurs, des tremblements des extrémités, une insomnie, des palpitations et une dyspnée. L'examen clinique n'a pas retrouvé de goitre. Il n'y avait pas d'exophtalmie, mais quelques impressions de prurit oculaire, pas de diplopie. Devant cette symptomatologie clinique un bilan biologique et morphologique thyroïdien a été réalisé permettant de confirmer la récurrence de la maladie de Basedow.

Le 31/01/98:

- TSH = 0,01 mcUI/ml (0,40-4,40)
- T4 L = 58 pmol/l (11-23)
- Anticorps antirécepteur de la TSH = 24 mU/ml (N<15)
- Anticorps antithyroperoxydase = 137 U/ml (N<30)

- L'échographie thyroïdienne du 05/02/98 a montré un volumineux goitre presque entièrement plongeant (volume du goitre = 70 ml). Le lobe droit était d'échostructure très hétérogène sans formation nodulaire décelable. Le lobe gauche était d'échostructure hétérogène avec la présence de deux nodules hyperéchogènes de 8 et 10 mm de diamètre.

Un traitement chirurgical a été décidé. Le traitement par ATS: Benzylthiouracile (posologie initiale: 225 mg de Basdene®) a donc été repris pour obtenir une euthyroïdie avant l'intervention chirurgicale. Le patient a présenté une agranulocytose médicamenteuse secondaire au traitement par Benzylthiouracile. Il a été traité par facteurs de croissance hématopoïétique (Lenograstim: Granocyte®).

Le patient a été opéré d'une thyroïdectomie totale en Mars 1998.

#### Compte rendu histologique thyroïdien:

Examen microscopique: maladie de Basedow modifiée par les ATS. Les vésicules sont de toute taille, pourvues d'une colloïde peu abondante, pale, résorbée par de très nombreuses gouttelettes sarcodique. L'épithélium thyroïdien est cylindrique, très sécrétant, souvent hyperplasié, réalisant des coussinets de Sanderson. Il s'y associe une intense lobulation fibreuse et des follicules lymphoïdes pourvus de centres clairs.

Depuis cette intervention chirurgicale le patient est traité par Lévothyroxine (150 µg de Levothyrox® par jour).

**cas 3:** Madame G Denise née le 18/08/23, retraitée, est la mère de Monsieur G Bernard (cas 2).

Dans ses antécédents personnels on a retrouvé une maladie de Basedow avec exophtalmie diagnostiquée en 1946 à l'âge de 23 ans et traitée par thyroïdectomie subtotale en 1947. La patiente a été traitée par la suite par Lévothyroxine (Levothyrox®).

HDLM: la patiente a été explorée dans le service de Médecine Interne B Endocrinologie en juillet 1985, à l'âge de 62 ans, pour une hypothyroïdie secondaire à sa thyroïdectomie subtotale.

Bilan immunologique:

Le 15/01/96:

- Anticorps antirécepteur de la TSH = 6,8 MU/ML (0-15)
- Anticorps antithyroperoxydase = 441 U/ML (0-100)

Au cours de son hospitalisation son traitement par Lévothyroxine (Levothyrox®) a été réadapté pour corriger l'hypothyroïdie.

**cas 4:** Monsieur G Nicolas né le 17/03/76, est le fils de Madame G Simone (cas 1) et de Monsieur G Bernard (cas 2).

Antécédent personnel: aucun.

Antécédents familiaux: ses deux parents ont été atteints d'une maladie de Basedow ainsi que sa grand mère maternelle et ses deux grand-parents paternels.

Lieu de résidence: Limoges

Facteurs de risque: pas d'intoxication tabagique. Dans son entourage familial, son père a fumé jusqu'en 1979.

Le patient n'a pas signalé d'événement stressant dans l'année précédent le diagnostic de sa maladie thyroïdienne.

Traitement médical: le patient n'a pas eu de traitement médicamenteux avant le diagnostic de sa maladie de Basedow.

HDLM: La maladie de Basedow a été diagnostiquée en 1993, le patient était alors âgé de 17 ans.

L'examen clinique a retrouvé des signes de thyrotoxicose avec un amaigrissement de 5 Kg, une asthénie, une nervosité, une insomnie, une thermophobie et des palpitations. L'examen de la thyroïde a montré un goitre diffus, vasculaire. On a noté une exophtalmie minime et une mélanodermie.

Bilans biologiques:

Le 27/01/93:

- TSH < 0,03 uU/ml (0,2- 4)
- T4 > 37 PG/ML (7-17)

Le 29/10/94:

- Anticorps antirécepteur de la TSH = 30 MU/ML (0- 15)
- Anticorps antithyroperoxydase = 3726 U/ML (0-100)
- Anticorps antithyroglobuline non déterminés.

Examens complémentaires:

- Echographie thyroïdienne d'Octobre 1994: la glande thyroïde était augmentée de volume dans son ensemble, légèrement plongeante, sans formation nodulaire. Le volume du goitre était de 33,75 ml.

- Scintigraphie thyroïdienne au technétium 99 m: le goitre était diffus, de fixation homogène. La thyroïde était un peu bas située et discrètement asymétrique au profit du lobe gauche. Fixation du radiotracer en 37 secondes.

Le diagnostic de maladie de Basedow a été ainsi confirmé par la symptomatologie clinique, les explorations biologiques et morphologiques de la thyroïde.

Traitement et évolution:

Un traitement par ATS a été instauré: Carbimazole (50 mg de Néo-Mercazole®) associé à un  $\beta$ -Bloquant (Propranolol) et à un neurosédatif. Ce traitement par ATS a été poursuivi pendant 18 mois. Mais la maladie de Basedow a récidivé après l'arrêt du traitement par ATS. La décision d'un traitement chirurgical a été prise et une thyroïdectomie subtotale a été effectuée en décembre 1994.

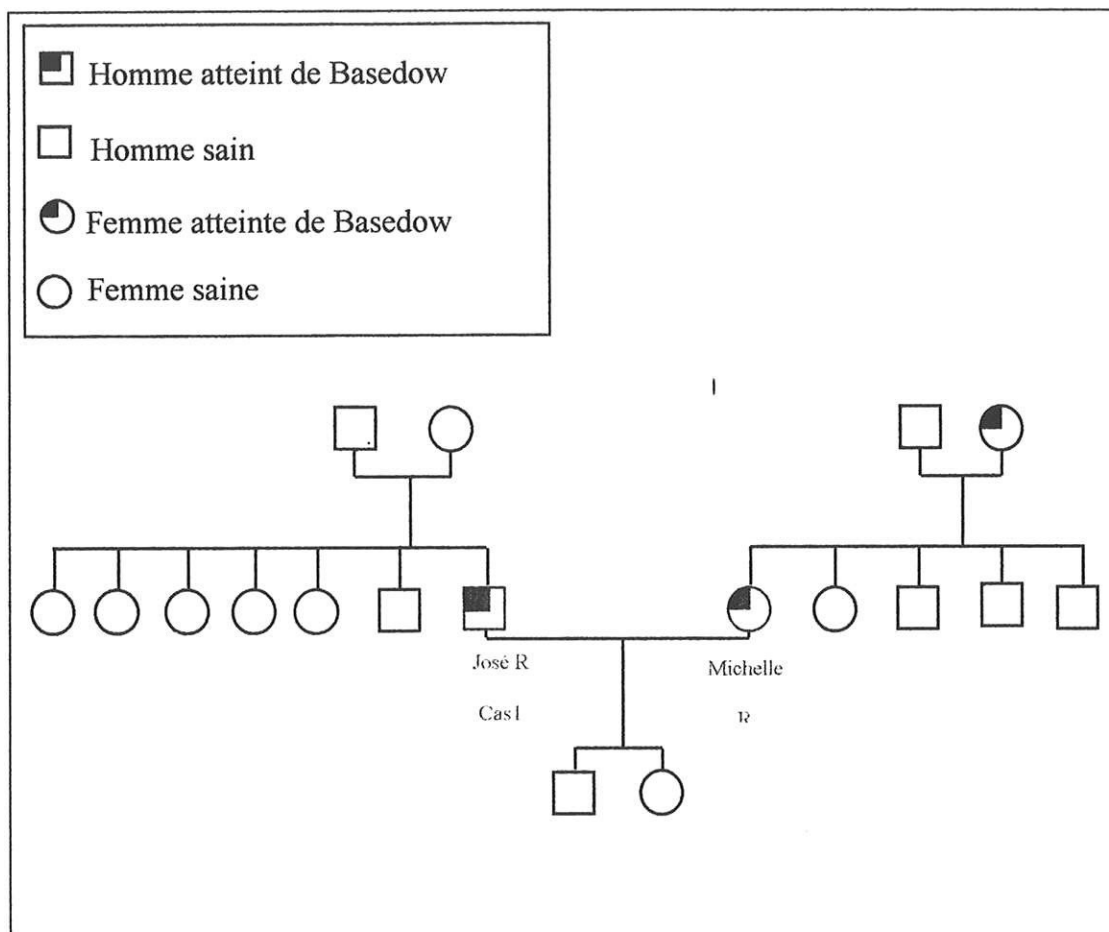
Compte rendu histologique thyroïdien:

Examen microscopique: maladie de Basedow modifiée par les ATS. Les vésicules sont de toute taille, pourvues d'une colloïde peu abondante, pale, résorbée par de très nombreuses gouttelettes sarcodique. L'épithélium thyroïdien est cylindrique, très sécrétant, souvent hyperplasié, réalisant des coussinets de Sanderson. Il s'y associe une intense lobulation fibreuse et des follicules lymphoïdes pourvus de centres clairs.

Un traitement de substitution par Lévothyroxine (175  $\mu$ g de Levothyrox® par jour) a été ensuite institué.

## 2. Famille R

### a) Arbre généalogique



### b) Description des observations

Dans la famille R nous décrivons les observations des deux conjoints (cas 1 et cas 2), second exemple de maladie de Basedow conjugale. D'après les renseignements que nous avons obtenus par notre enquête, il n'y a pas dans cette famille de cas de thyroïdite de Hashimoto, ni d'hypothyroïdie, ni de DID.



**Cas 1:** Monsieur R José né le 17/09/62, ouvrier dans l'imprimerie, est marié depuis l'âge de 20 ans à Madame R Michelle. Il est père de deux enfants.

Antécédents personnels: allergie à l'aspirine.

Antécédents familiaux: aucun.

Lieu de résidence: Glandon (Haute-Vienne).

Facteurs de risque: il existe une intoxication tabagique d'environ 22 années/paquets.

Dans son environnement familial, son père et sa femme ont été fumeurs.

Le patient n'a pas signalé d'événement stressant dans l'année précédent le diagnostic de sa maladie thyroïdienne.

Traitement médical: le patient n'a eu aucun traitement médicamenteux avant le diagnostic de sa maladie thyroïdienne.

HDLM: le patient a été exploré dans le service de Médecine Interne B

Endocrinologie en décembre 1992, à l'âge de 30 ans pour faire le bilan d'une hyperthyroïdie découverte par son médecin traitant. Le patient avait de nombreux signes cliniques de thyrotoxicose: un amaigrissement de 8 Kg en deux mois, une asthénie, une insomnie, une thermophobie, des tremblements des extrémités et des palpitations.

L'examen clinique a retrouvé un goitre ferme, homogène, modéré, non vasculaire. Il n'y avait pas de signe oculaire, ni de myxoedème pré tibial.

L'examen retrouvait les symptômes de thyrotoxicose: un amaigrissement, des mains moites et des tremblements des extrémités. Les bruits du cœur (BDC) étaient réguliers à 85 pul/mn.

Bilans biologiques:

Le 28/12/92:

- TSH = 0,03 uU/ml (0,2-4)

- T4L >37 PG/ML (7-17)
- Anticorps antirécepteur de la TSH = 20 MU/ML (0-15)

Examens complémentaires:

- Echographie thyroïdienne: la glande thyroïde était très augmentée de volume dans son ensemble, d'échostructure très hétérogène en place sans formation nodulaire notable. Le volume du goitre était de 55 ml.

- Scintigraphie thyroïdienne au technétium 99 m: la thyroïde était discrètement augmentée de volume avec une fixation globale et homogène du radiotraceur. Fixation en 88 secondes.

Le diagnostic de maladie de Basedow a été ainsi confirmé par la symptomatologie clinique, les explorations biologiques et morphologiques de la thyroïde.

Traitement et évolution:

Le patient a été traité par ATS: Carbimazole (60 mg de Néo-Mercazole®) associé à un  $\beta$ -bloquant (Propranolol) et à un neurosédatif. Ce traitement par ATS a été poursuivi pendant 17 mois.

Bilan biologique de contrôle sous traitement par ATS:

Le 17/11/93:

- Anticorps antirécepteur de la TSH = 9,4 MU/ML (0-15)
- Anticorps antithyroperoxydase = 3215 U/ML (0-100)

Le 18/05/94:

- Anticorps antirécepteur de la TSH = 86 MU/ML
- Anticorps antithyroperoxydase > 10000 U/ML
- Anticorps antithyroglobuline non déterminé

La maladie de Basedow a récidivé à l'arrêt du traitement médicamenteux.

L'échographie thyroïdienne de contrôle a montré une augmentation du volume du

goitre. La décision d'un traitement chirurgical a été prise et le patient a été opéré en septembre 1994 d'une thyroïdectomie subtotale.

Compte rendu histologique thyroïdien:

- Lobe droit: glande thyroïde au niveau de laquelle la lobulaire apparaît accentuée. Au sein des nodules, les vésicules thyroïdiennes sont souvent de taille irrégulière, plissées. Elles présentent parfois des vacuoles de sécrétion. On observe disséminés dans la thyroïde de nombreux nodules lymphoïdes.

- L'isthme a un aspect comparable.

- Le nodule du pôle inférieur apparaît fibreux, calcifié avec des vésicules thyroïdiennes dystrophiques avec des aspects pseudo-papillaires.

- Au total: aspect de goitre Basedowien remanié.

Le patient est actuellement traité par Lévothyroxine (175 µg de Levothyrox® par jour).

**Cas 2:** Madame R Michelle née le 04/11/60, employée de maison, est mariée à Monsieur R José. Elle est mère de deux enfants.

Antécédents personnels: aucun.

Antécédents familiaux: sa mère a été atteinte d'une maladie de Basedow. Ses deux enfants n'ont pas été explorés.

Lieu de résidence: Glandon (Haute-Vienne).

Facteurs de risque: il existe une intoxication tabagique depuis l'âge de 15 ans.

La patiente a signalé que la maladie thyroïdienne de son mari, diagnostiquée en décembre 1992, a été pour elle une source de stress.

Traitement médical avant l'hospitalisation: Lexomil® et Stilnox®.

HDLA: la patiente a été explorée dans le service de Médecine Interne B Endocrinologie en Avril 1994, à l'âge de 34 ans, pour faire le bilan d'une hyperthyroïdie diagnostiquée par son médecin traitant. La patiente avait depuis le mois de février 1994 de nombreux signes de thyrotoxicose: une insomnie, une nervosité, des palpitations et des tremblements des extrémités.

L'examen clinique a retrouvé un petit goitre, ferme, diffus, non vasculaire. Il y avait une légère exophtalmie sans paralysie oculomotrice. Il n'y avait pas de myxoedème. On a retrouvé les signes de thyrotoxicose.

#### Bilans biologiques:

Avril 1994:

- TSH = 0,04 uUI (0-15)
- T4L = 9,50 pg (8-21)
- Anticorps antithyroperoxydase = 3742 U/ml
- Anticorps antithyroglobuline = 146 U/ml

Le 18/05/94:

- Anticorps antirécepteur de la TSH = 83 MU/ML (0-15)
- Anticorps antithyroperoxydase = 8292 U/ML (0-100)

#### Examens complémentaires:

- Scintigraphie thyroïdienne au technétium 99 m: la thyroïde était symétrique, avec une fixation rapide et diffuse du radiotraceur en 58 s.

Le diagnostic de maladie de Basedow a été ainsi confirmé par la symptomatologie clinique, les explorations biologiques et morphologiques de la thyroïde.

#### Traitement et évolution:

La patiente a été traitée par ATS: Carbimazole (posologie initiale: 40 mg de Néo-Mercazole®) et Lévothyroxine (50 µg de Levothyrox®). Ce traitement réajusté

régulièrement a été poursuivi jusqu'en Octobre 1997. Une surveillance clinique et biologique a été poursuivie après l'arrêt du traitement.

Bilans biologiques de contrôle sous traitement par ATS:

Le 29/11/95:

- Anticorps antirécepteur de la TSH = 6,4 MU/ML

Le 24/11/97:

- Anticorps antirécepteur de la TSH = 3,8 MU/ML ( N<15)

- Anticorps antithyroperoxydase = 2555 U/ML (0-100)

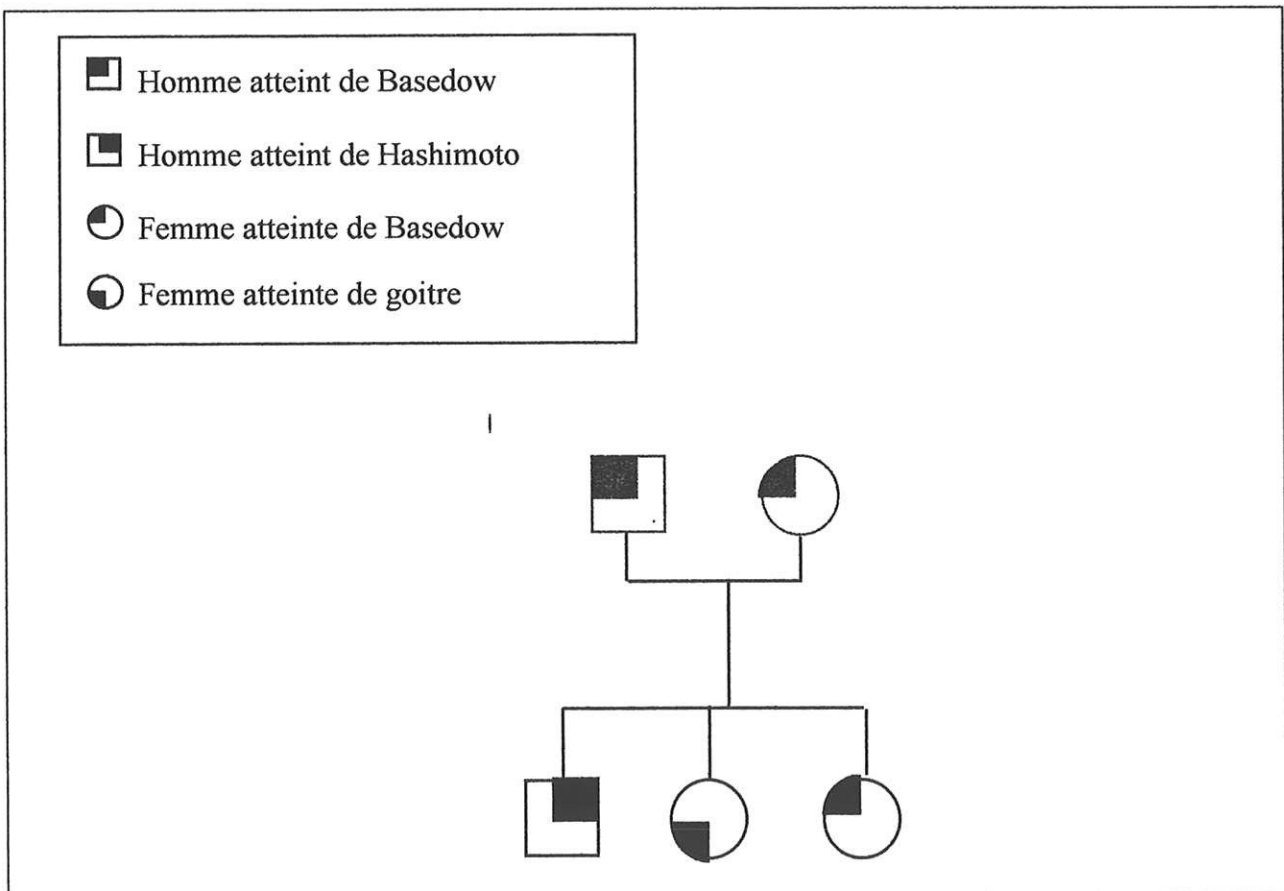
En Novembre 1997, alors que la patiente était en euthyroïdie l'échographie thyroïdienne de contrôle a montré: deux lobes thyroïdiens d'échostructure homogène en dehors de deux petits nodules, un à droite de 3 mm et un à gauche de 3 mm. Ces deux nodules sont à surveiller. Le volume du goitre était de 16 ml.

La patiente est actuellement traitée par 75 µg de Lévothyroxine par jour.

### 3. Autres exemples de Maladie de Basedow conjugale extraits de la littérature médicale

Sharma S C a décrit en 1993 les caractéristiques cliniques et biologiques d'une famille dans laquelle les conjoints non con-sanguins ont été atteints de la maladie de Basedow. Parmi les trois enfants du couple, tous avaient des signes de MTAI, mais une seule fille avait une maladie de Basedow (39).

#### a) Arbre généalogique de la famille X



### b) Description des observations

Dans ces observations, les données cliniques et biologiques sont très succinctes (39).

**Cas 1:** Madame X, la mère, âgée de 31 ans a eu des symptômes d'hyperthyroïdie au début de l'année 1989.

Son examen clinique a retrouvé un petit goitre diffus et une ophtalmopathie peu sévère.

Le dosage biologique de T4 = 27 $\mu$ /dl.

La fixation thyroïdienne de l'iode radioactif à la vingt quatrième heure était de 73 p.100, avec une fixation diffuse du radiotraceur.

La patiente a été traitée par ATS (Propylthiouracile) pendant 2 ans, puis par iode radioactif. La patiente est devenue hypothyroïdienne, et a été traité par L-thyroxine.

**Cas 2:** Monsieur X, le père, âgé de 37 ans, a eu des symptômes d'hyperthyroïdie à la fin de l'année 1989.

L'examen clinique a retrouvé des signes de thyrotoxicose, et un goitre diffus sans ophtalmopathie.

Le dosage biologique de T4 = 13,3 $\mu$ g/dl.

La fixation thyroïdienne de l'iode radioactif à la vingt quatrième heure était de 68 p.100, avec une fixation diffuse du radiotraceur.

Le patient a été traité par iode radioactif. Une hypothyroïdie est apparue un an après, et il a été traité par L-thyroxine.

**Cas 3:** La fille aînée a présenté des symptômes d'hyperthyroïdie à l'âge de 12 ans c'est à dire un an après le diagnostic de la maladie de Basedow chez ses parents.

Son examen clinique a retrouvé un goitre diffus, une ophtalmopathie peu sévère, et des caractéristiques cliniques de thyrotoxicose.

Les dosages biologiques: T4 = 8,5µg/dl. Le dosage de T3 (T3 = 465 ng/dl) était sensiblement élevé. Les anticorps antimicrosomes étaient positifs.

La fixation thyroïdienne de l'iode radioactif à la vingt quatrième heure était de 36 p.100, avec une fixation diffuse du radiotraceur.

Le diagnostic de maladie de Basedow a été fait.

La patiente est devenue hypothyroïdienne deux ans après l'arrêt du traitement par ATS (Propylthiouracile). Elle a été traitée par L-thyroxine.

**Cas 4:** La seconde fille a été dépistée à l'âge de 10 ans.

Son examen clinique a retrouvé une thyroïde légèrement augmentée de volume sans nodule. Elle était cliniquement euthyroïdienne.

Les résultats des dosages biologiques thyroïdiens étaient normaux. Les titres des anticorps antimicrosomes et des anticorps antithyrogloguline étaient faiblement positifs.

Le diagnostic de goitre euthyroïdien a été fait.

**Cas 5:** Le seul fils de la famille a été en fait le cas index, ce qui a entraîné le dépistage de toute sa famille.

Son examen clinique a retrouvé une thyroïde augmentée de volume et ferme.

Les dosages biologiques: T4 et T3 étaient normaux. Les anticorps antimicrocomes étaient positifs.



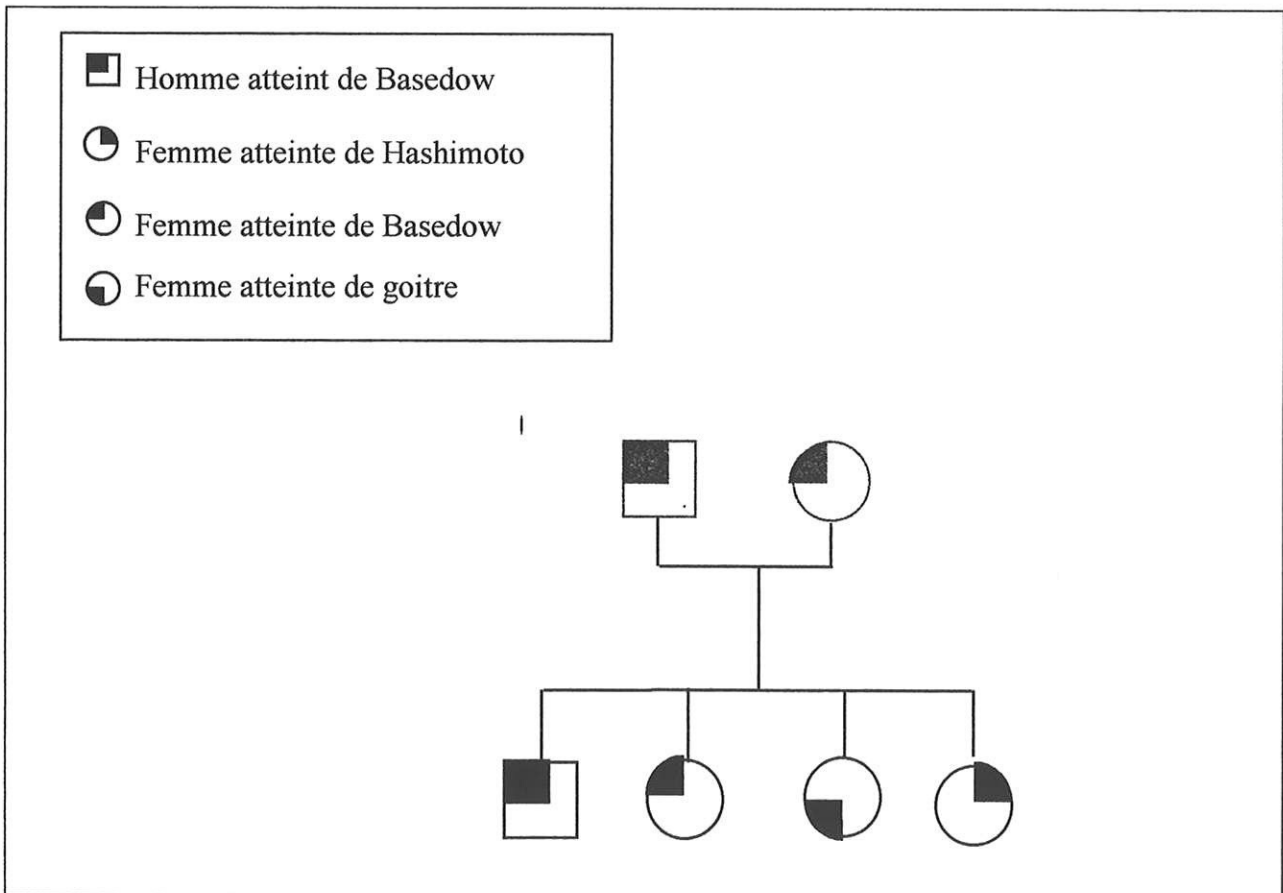
Une thyroïdite de Hashimoto a été diagnostiquée.

Deux ans plus tard, il est devenu hypothyroïdien (TSH élevée TSH = 11,1 mIU/ml)

et il a été traité par L-thyroxine.

Susana A et coll. ont publié en 1992 les observations de la famille Y (21). Dans cette famille on retrouve une maladie de Basedow conjugale, et tous les enfants du couple avaient aussi une maladie thyroïdienne. Il n'y avait pas de con-sanguinité (21).

### c) Arbre généalogique de la famille Y



#### d) Description des observations

Dans ces observations, les données cliniques et biologiques sont très succinctes (21).

**Cas 1:** Madame Y la mère, a présenté en 1967 alors qu'elle était âgée de 53 ans des symptômes d'hyperthyroïdie.

Son examen clinique a retrouvé un petit goitre diffus et une ophtalmopathie peu sévère.

Le dosage biologique de T4 = 27 $\mu$ g/dl.

La fixation thyroïdienne de l'iode radioactif à la vingt quatrième heure était de 73 p.100, avec une fixation diffuse du radiotracteur.

La patiente a été traitée par ATS (Propylthiouracile) pendant 4 ans, puis par iode radioactif. La patiente est devenue hypothyroïdienne, et a été traité par L-thyroxine.

**Cas 2:** Monsieur Y le père, a présenté en 1968 alors qu'il était âgé de 54 ans des symptômes d'hyperthyroïdie.

L'examen clinique a retrouvé des signes de thyrotoxicose, et un goitre diffus sans ophtalmopathie.

Le dosage biologique de T4 = 13,3 $\mu$ g/dl.

La fixation thyroïdienne de l'iode radioactif à la vingt quatrième heure était de 68 p.100, avec une fixation diffuse du radiotracteur.

Le patient a été traité par iode radioactif. Une hypothyroïdie est apparue 3 ans après, et il a été traité par L-thyroxine.

**Cas 3:** Une des filles du couple, a présenté des symptômes d'hyperthyroïdie à l'âge de 30 ans. Trois ans auparavant, une maladie de Basedow conjugale avait été diagnostiquée chez ses parents.

Son examen clinique a retrouvé un goitre ferme et diffus, une ophtalmopathie peu sévère, et des symptômes cliniques de thyrotoxicose.

Les dosages biologiques: T4 = 8,5 µg/dl, T3 = 465 ng/dl. Les anticorps antimicrosomes étaient positifs.

La fixation thyroïdienne de l'iode radioactif à la vingt quatrième heure était légèrement élevée, 36 p.100.

Le diagnostic de maladie de Basedow a été fait.

Un traitement par ATS (Propylthiouracile) a été institué. Après l'arrêt du traitement, la patiente est devenue hypothyroïdienne (TSH = 25 µU/ml). Elle a été traitée par L-thyroxine.

**Cas 4:** Le fils du couple a présenté en 1972 des signes de thyrotoxicoses, il était alors âgé de 22 ans. Il a été dépisté dans un hôpital militaire, et le diagnostic de maladie de Basedow a été fait.

Il a rapidement été traité par iode radioactif. Il est maintenant hypothyroïdien, et est traité par L-thyroxine.

**Cas 5:** La seconde fille de la famille a été dépistée en 1970, à l'âge de 28 ans en raison de ses ATCD familiaux de maladie de Basedow.

Son examen clinique a retrouvé une thyroïde légèrement augmentée de volume, sans nodule. Elle était cliniquement euthyroïdienne.

Les dosages biologiques: T4 et T3 étaient normaux. Les anticorps antimicrocomes et les anticorps antithyroglobuline étaient faiblement positifs.

Le diagnostic de goitre euthyroïdien a été fait.

**Cas 6:** La troisième fille de la famille a présenté en 1976, à l'âge de 32 ans des troubles du rythme cardiaque (palpitations).

Son examen clinique a retrouvé une thyroïde ferme et augmentée de volume.

Les dosages biologiques: T4 et T3 étaient normaux. Les anticorps antimicrosomes étaient positifs.

Il a été diagnostiqué une thyroïdite de Hashimoto.

Cinq ans après ce diagnostic, la patiente est devenue hypothyroïdienne (TSH =11,1  $\mu$ U/ml). Elle a été traitée par L-thyroxine.

**CHAPITRE II**

**LA MALADIE DE BASEDOW**

## II. La maladie de Basedow

### *A. Epidémiologie*

La large prédominance féminine des maladies thyroïdiennes, entre autres de l'hyperthyroïdie Basedowienne (sept femmes pour un homme), est un fait bien établi (42).

La prévalence générale de la maladie de Basedow est de 1,10 p.100, elle est de 19/1000 chez les femmes et de 1,6/1000 chez les hommes (28).

L'incidence annuelle est de deux à trois cas pour 1000 femmes.

L'âge moyen de survenue de la maladie, hommes et femmes compris, est de 48 ans avec des extrêmes allant de 25 à 70 ans (2).

### *B. Physiopathologie*

La physiopathologie de la maladie de Basedow s'est beaucoup éclaircie depuis 25 ans. Cependant beaucoup de points restent encore inconnus aujourd'hui. La maladie de Basedow a été longtemps rapporté à une atteinte hypophysaire puis à un dérèglement diencephalo-hypophysaire déclenché par le stress. De cette théorie subsiste seulement le rôle fondamental du stress comme facteur déclenchant de la maladie (26).

La maladie de Basedow se définit aujourd'hui comme une maladie auto-immune thyroïdienne survenant sur des terrains génétiquement prédisposés (26). Cependant, les facteurs génétiques ne rendent compte que de 20 à 40 p.100 du risque de maladie

auto-immune; et des facteurs environnementaux auraient un rôle majeur dans l'expression des maladies thyroïdiennes auto-immunes (11).

## **1. Maladie de Basedow: maladie auto-immune**

L'immunité représente un des grands systèmes homéostatiques des êtres vivants. Elle permet à la suite de l'identification de molécules antigéniques, le déclenchement d'une série de phénomènes cellulaires et humoraux visant à neutraliser un éventuel effet pathogène. Dans de nombreuses circonstances pathologiques, dont la maladie de Basedow, ces mêmes mécanismes interviennent, mais identifient comme étrangers donc comme antigènes (Ag) des constituants du soi.

### **a) Rappels d'immunologie**

#### **(1) La réponse immune normale**

La fonction essentielle du système immunitaire est l'élimination de ce qui n'appartient pas en propre à l'individu (20). La mise en jeu d'une réponse immune repose sur trois grandes familles de cellules: les lymphocytes B responsables de la sécrétion d'anticorps lorsqu'ils se différencient en plasmocytes; les lymphocytes T qui donnent naissance aux cellules auxiliaires et aux cellules cytotoxiques; et les cellules accessoires qui sont soit des cellules d'origine hématopoïétique appartenant à la lignée monocyttaire (macrophages, monocytes, cellules dendritiques), soit elles-mêmes des lymphocytes (cellules B présentatrices d'Ag, cellules T auxiliaires). Ces cellules accessoires remplissent des fonctions diverses comme le métabolisme et la présentation de l'Ag, l'amplification des signaux activateurs, le soutien à l'expansion des clones lymphocytaires activés par l'Ag et à leur différenciation fonctionnelle

(12). Toute réponse immunitaire, cellulaire ou humorale, primaire ou secondaire met obligatoirement en jeu des coopérations entre les trois familles de cellules (12). (figure 1 et figure 2).

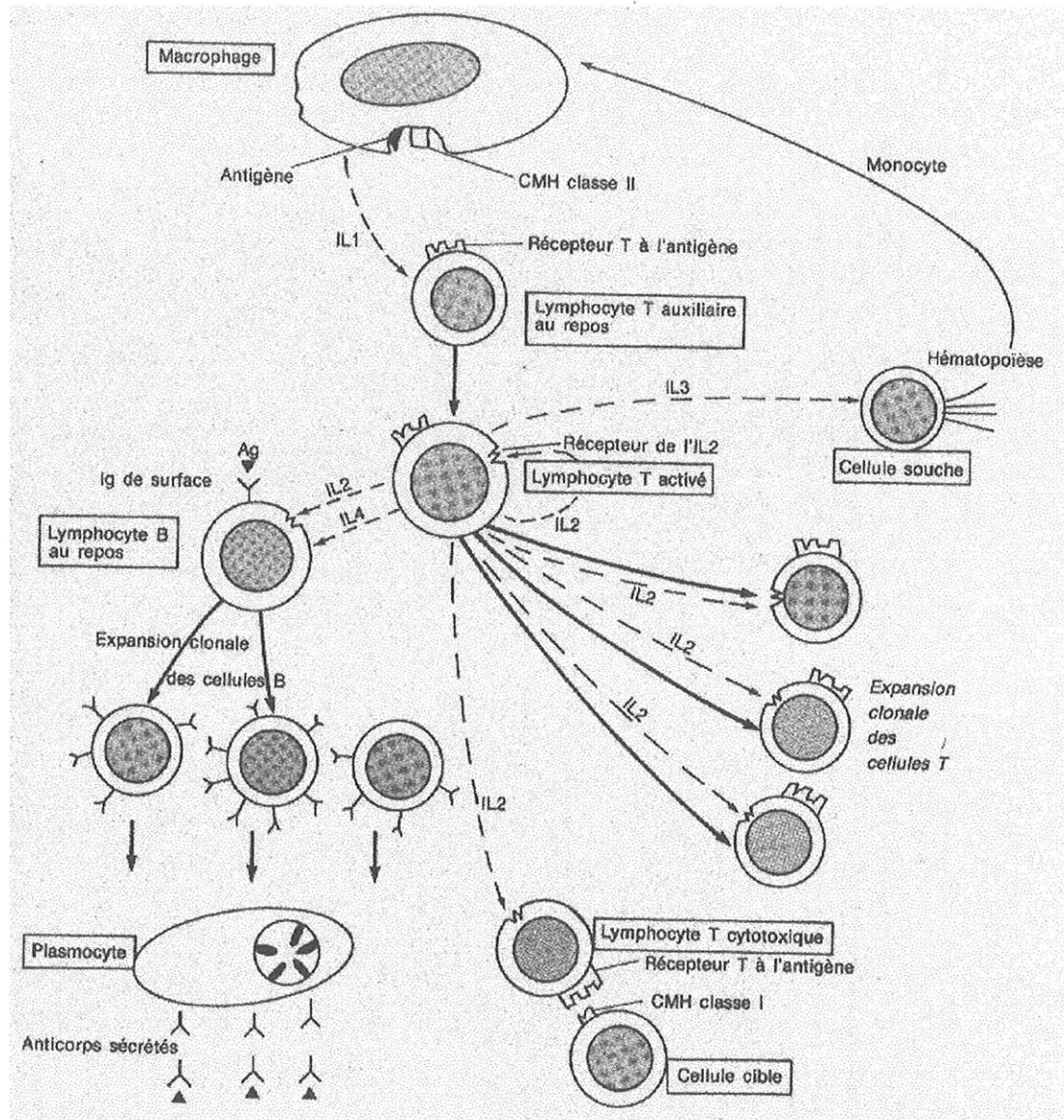


Figure 1: Représentation schématique de la réponse immunitaire (d'après Zittoun R et coll. (48)).



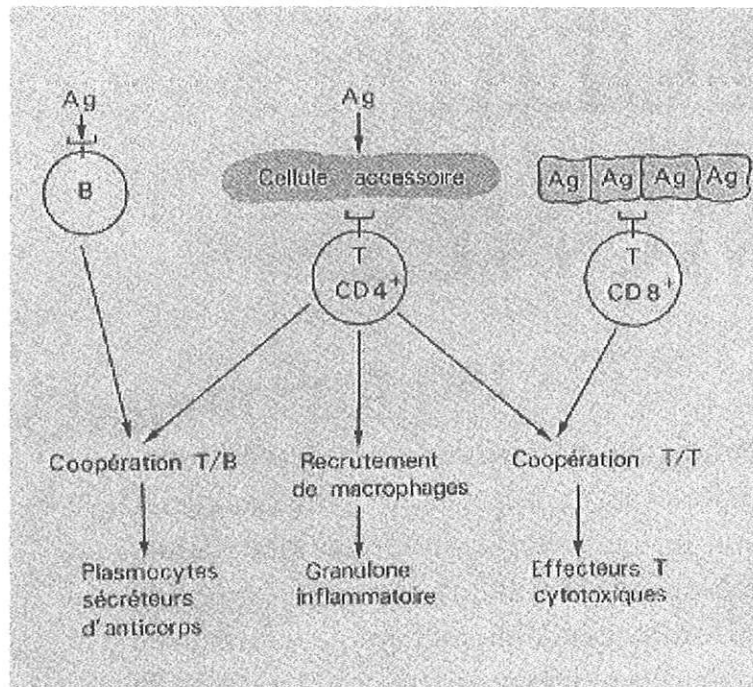


Figure 2: Représentation schématique des principales interactions et coopérations aboutissant à une réponse immunitaire cellulaire ou humorale (d'après Carnaud C (12)).

Un premier jeu de cellules a pour fonction primordiale l'internalisation de l'antigène extérieur ou exogène (bactéries, parasites). Les cellules qui remplissent ce rôle ont toutes sur leur membrane des molécules dénommées de classe II qui sont codées par les gènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Parmi ces cellules certaines internalisent l'Ag de façon non spécifique (macrophages, cellules dendritiques, cellules de Langerhans...), d'autres comme les lymphocytes B internalisent l'Ag de façon spécifique par leur récepteur pour l'Ag (immunoglobuline de surface). Il existe environ  $10^8$  récepteurs différents et donc  $10^8$  clones de lymphocytes B différents. L'Ag internalisé par ces différentes cellules est dégradé en peptides, pris en charge par les molécules de classe II et le complexe classe II+peptide est transporté à la membrane de la cellule. Ce complexe sera

reconnu par une cellule T CD4<sup>+</sup> qui a un récepteur spécifique pour le peptide présenté par les classe II. Il existe également environ 10<sup>8</sup> clones de lymphocytes T différents. Ce signal, spécifique de l'Ag, est le premier signal nécessaire mais non suffisant pour que la réponse immune soit induite (Figure 1).

D'autres molécules dites «molécules d'adhésion» exprimées à la surface des cellules présentant l'Ag et des lymphocytes T sont essentielles, de même que des facteurs de croissance (cytokines) libérés par ces cellules à la suite du premier signal (20).

Le second signal est appelé signal de costimulation. Toutes les cellules présentatrices de peptides antigéniques ne sont pas toutes nécessairement costimulatrices. Seul un petit nombre de cellules, parmi lesquelles les cellules dendritiques et les macrophages expriment cette propriété de façon constitutive. Les lymphocytes B deviennent costimulateurs uniquement après une activation antigénique. L'une de ces molécules responsables de la costimulation a été récemment caractérisée. Il s'agit de B7, une glycoprotéine de 30 Kd exprimée de façon constitutive sur les cellules accessoires professionnelles et inductible sur les lymphocytes B après activation antigénique (12). B7 est le ligand spécifique de CD28, un récepteur exprimé à la surface des lymphocytes T (12). L'un des effets bien documenté de la liaison de B7 à CD28 sur les lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, est une stabilisation des acides ribonucléiques messagers codant pour l'interleukine 2 (IL-2) et une augmentation consécutive de la synthèse de cette cytokine qui sert de facteur de croissance autocrine et paracrine aux lymphocytes T (Figure 3).

Les cytokines sont également indispensables à la prolifération et à la différenciation des cellules qui vont donner naissance aux cellules effectrices de l'immunité cellulaire (T CD4<sup>+</sup>) et aux cellules productrices d'anticorps (20) (Figure 1).

Un des progrès de ces dernières années est la découverte d'une dichotomie entre les cellules T CD4<sup>+</sup>: certains lymphocytes T helpers de type 1 (Th1) sont responsables de l'immunité à médiation cellulaire alors que des lymphocytes T helpers de type 2 (Th2) collaborent avec les lymphocytes B pour la production d'anticorps.

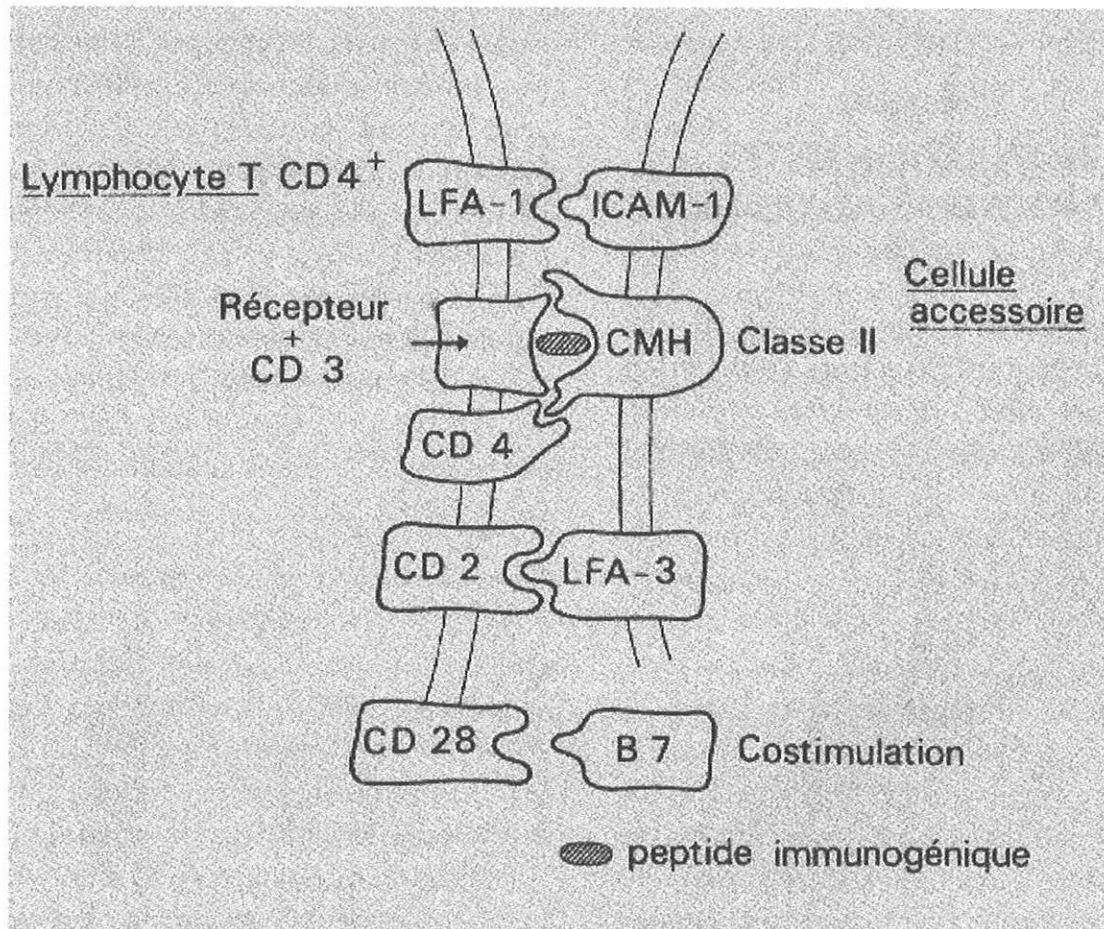


Figure 3: Récepteurs et ligands impliqués dans la présentation antigénique et la costimulation (d'après Carnaud C (12)).

Une autre catégorie d'Ag, produits dans ce cas par les cellules et dénommés Ag endogènes, sont eux aussi dégradés en peptides et présentés, cette fois par les molécules de classe I du CMH, aux cellules T CD8<sup>+</sup> qui vont, sous l'influence

d'autres signaux libérés par d'autres cellules (T CD4+), se différencier en cellules effectrices T cytotoxiques (20) (Figure 1).

Le rôle des molécules codées par le CMH est essentiel, puisqu'elles doivent présenter les peptides aux cellules T. Ces derniers ne reconnaissent les peptides que s'ils sont présentés par les molécules de classe I ou II histocompatibles. Des progrès considérables ont été réalisés dans la connaissance de l'organisation du CMH, de la structure et des fonctions des molécules codées par ce complexe et du rôle de ces molécules dans les maladies auto-immunes (20).

## (2) La tolérance

La raison pour laquelle le système immunitaire est capable de faire la différence entre les Ag qu'il convient d'éliminer et les Ag appartenant à l'individu (auto-antigène) est maintenant connue.

Les précurseurs des lymphocytes T qui proviennent de la moelle entrent dans le thymus où ils vont apprendre à différencier le soi du non-soi (Figure 4). Les lymphocytes T qui acquièrent au cours de ce transit dans le thymus un récepteur qui pourrait reconnaître un Ag du soi sont éliminés si cet Ag leur est présenté dans le thymus. En revanche les lymphocytes T capables de reconnaître des Ag du soi qui ne leur ont pas été présentés dans le thymus deviennent immunologiquement compétents, potentiellement dangereux et colonisent les organes périphériques. En réalité, ces lymphocytes T sont, ou bien rendus «anergiques», c'est-à-dire incapables pour diverses raisons de proliférer, ou bien contrôlés en périphérie par divers systèmes de sécurité (cellules T à fonction suppressive, réseau idiotypique ou

cytokines). Les lymphocytes B ont dans la moelle osseuse un sort similaire (20)

(Figure 4).

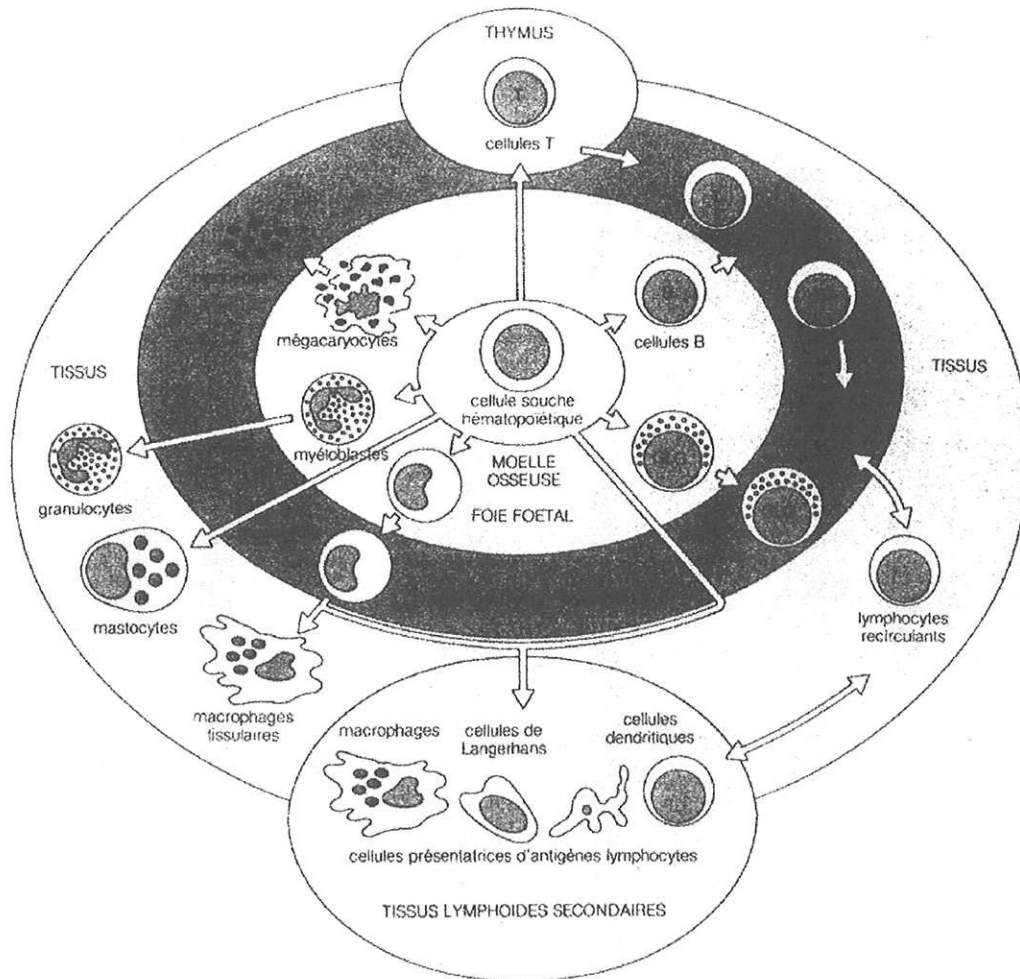


Figure 4: Origine des cellules du système immunitaire.

### (3) L'auto-immunité

Le système immunitaire est donc théoriquement incapable de reconnaître un Ag de l'individu auquel il appartient. Il est tolérant. Dans cette vision il ne doit donc pas y avoir d'auto-immunité. En réalité, la notion d'auto-immunité a considérablement évolué ces dernières années et il convient actuellement de différencier deux types

d'auto-immunité: l'une, pathologique, est à l'origine des maladies auto-immunes; l'autre, physiologique, non seulement n'est pas dangereuse mais est bénéfique et indispensable au maintien de l'homéostasie du système immunitaire (20).

Les maladies auto-immunes représentent une situation pathologique due à l'apparition de cellules T auto-réactives et/ou d'auto-anticorps. Qu'il s'agisse d'une maladie systémique ou spécifique d'organe (comme la maladie de Basedow), plusieurs points doivent être soulignés.

1. Affirmer l'origine auto-immune d'une maladie signifie que la spécificité des cellules T auto-réactives ou des auto-anticorps en cause est connue et que l'antigène en cause est caractérisé (20).

2. Pour affirmer la responsabilité de cellules T auto-réactives ou d'auto-anticorps dans la survenue de la maladie, il faut pouvoir constater leur effet pathogène soit par transfert passif, soit in vitro. C'est parfois l'analogie avec certains modèles expérimentaux qui représente l'argument le plus important pour considérer une maladie comme étant auto-immune (20).

3. Le rôle des facteurs génétiques dans l'apparition de ces maladies auto-immunes est maintenant établi, d'une part en raison des résultats d'études de familles, d'autre part, grâce à des études de modèles expérimentaux (20).

4. Les circonstances qui président à l'apparition de l'auto-immunité ne sont encore qu'imparfaitement connues (20). L'action de facteurs environnementaux semblerait jouer un rôle important.

Dans la maladie de Basedow, l'organisme du patient reconnaît comme Ag des constituants de la glande thyroïde et produit des auto-anticorps dirigés contre ses auto-antigènes (10, 33).

## **b) Les antigènes thyroïdiens**

Les trois principaux antigènes thyroïdiens; le récepteur de la TSH (TSHR), la Thyroglobuline (Tg), et la Thyroperoxydase (TPO), sont directement liés aux fonctions spécifiques de la glande thyroïde (33). D'autres antigènes ont été identifiés par des réactions avec les sérums de patients atteints de maladies thyroïdiennes auto-immunes (MTAI), mais leur place dans le processus d'auto-immunisation est encore incertaine.

### **(1) Le récepteur de la TSH (TSHR)**

Le récepteur de la TSH joue un rôle central dans la physiologie et la pathologie de la glande thyroïde. C'est par son intermédiaire que s'effectue le contrôle normal de la fonction et de la croissance du thyrocyte par la TSH hypophysaire. La liaison de la TSH à son récepteur est la première étape de la transduction du signal apporté par l'hormone aux cellules cibles (les cellules thyroïdiennes et les adipocytes). Il y a activation par la TSH de l'Adénylate cyclase et déclenchement d'une cascade de réactions aboutissant à la stimulation et à la production des hormones thyroïdiennes (Figure 5).

En tant qu'antigène susceptible d'être reconnu par des auto-anticorps, le TSHR est impliqué dans l'étiopathogénie de maladies thyroïdiennes auto-immunes (MTAI) (43).

Dans la maladie de Basedow, des auto-anticorps stimulants se substituent à la TSH, ils se fixent sur le TSHR et conduisent à une hyperstimulation incontrôlée de la glande thyroïde responsable de l'hyperthyroïdie caractéristique de cette affection (43).

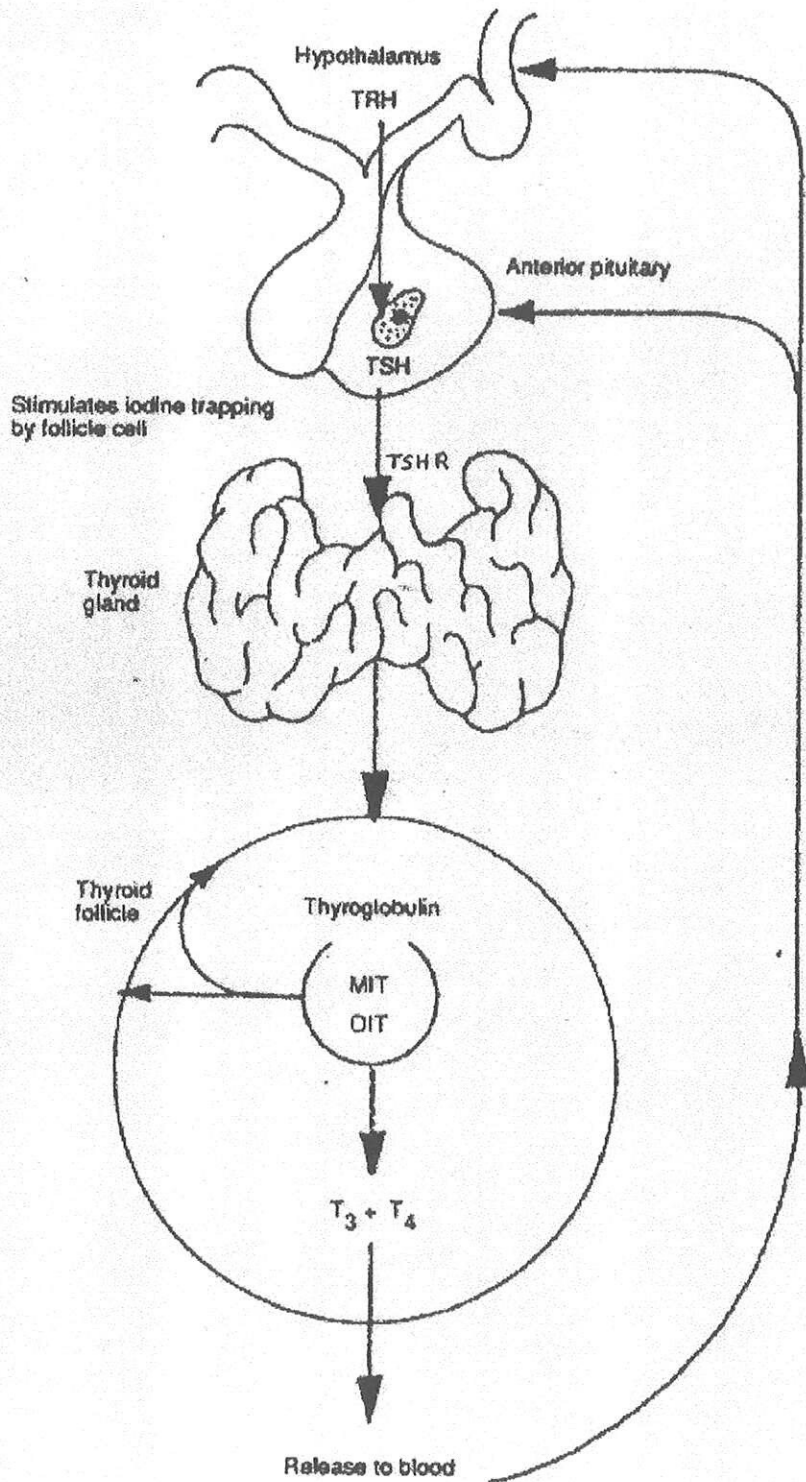


Figure 5: Interactions entre le système Hypothalamo-hypophysaire et la glande thyroïde (d'après David P et coll. (18))



### (a) Structure du récepteur

Bien que le TSHR soit présent en faible densité à la surface de la cellule thyroïdienne avec  $10^3$  à  $10^4$  sites par cellule, il est le principal auto-antigène dans la maladie de Basedow (17).

L'équipe de Rees-Smith a décrit la structure du récepteur inséré dans la membrane basolatérale du thyrocyte. C'est un dimère constitué d'une sous-unité A de 55 Kd, glycosylée, liée par pont(s) disulfure(s) à une sous-unité B de 35 Kd. Cette structure dimérique résulterait du clivage d'un précurseur de 120 Kd, avec élimination d'un segment de liaison (17, 43). Selon ce modèle, la sous-unité A serait responsable de l'interaction avec la TSH ou les auto-anticorps stimulants et la sous-unité B permettrait l'encrage du récepteur à la membrane plasmatique (43).

Dans la classification des différents récepteurs membranaires, le TSHR est connu pour appartenir à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (17, 43).

L'ensemble des récepteurs couplés aux protéines G présente une structure commune, constituée d'une chaîne polypeptidique ayant ses extrémités N et C terminales, respectivement à l'extérieur et à l'intérieur de la cellule et traversant sept fois la membrane plasmatique (43) (Figure 6). Néanmoins, le TSHR partage avec les récepteurs des gonadotrophines, deux caractéristiques qui les distinguent des autres récepteurs couplés aux protéines G:

- ils présentent un peptide signal (20 acides aminés pour le TSHR humain)
- leur domaine extracellulaire aminoterminal est particulièrement long (398 résidus pour le TSHR) et il est constitué d'une répétition imparfaite d'un motif

d'environ vingt-cinq acides aminés riches en leucines. Distribués au long de ces motifs, on trouve six sites potentiels de N-glycosylation (Figure 6).

Le gène du TSHR a été localisé sur le bras long du chromosome 14 chez l'homme (17, 43).

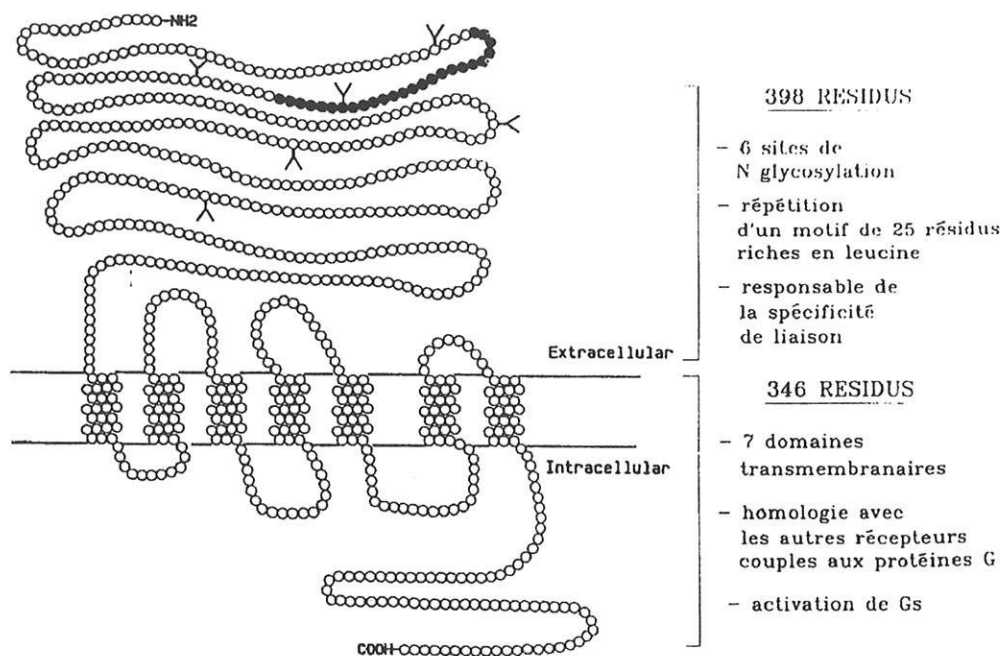


Figure 6: Représentation schématique du récepteur de la TSH humaine. Les symboles Y représentent les sites potentiels de glycosylation (d'après Vassart G (43)).

### (b) Le TSHR comme cible de l'auto-immunité

Il ne fait pas de doute que ce récepteur constitue la cible des auto-anticorps responsables de la maladie de Basedow (43).

Une série d'études récentes a tenté d'identifier les régions du TSHR qui portent les épitopes impliqués dans la maladie de Basedow. Il semblerait que le segment

aminoterminal du récepteur (résidus 1-89) soit impliqué dans la liaison d'immunoglobulines (Ig) présentes dans la maladie de Basedow.

D'autres informations tirées de ces études ont suggéré que contrairement aux anticorps TSAb (Thyroid Stimulating Antibody), les anticorps TBII (Thyroid Binding Inhibitory Immunoglobulin) constitueraient une population d'anticorps plus hétérogène reconnaissant des épitopes dispersés le long du domaine extracellulaire du récepteur. Les épitopes impliqués dans la liaison aux auto-anticorps seraient de nature conformationnelle (ou discontinue) (43).

Plusieurs épitopes ont été étudiés par Soliman au niveau du domaine extracellulaire du TSHR. Il a constaté que la reconnaissance des peptides (158-176) semblerait être un événement précoce dans la pathogénie de la maladie de Basedow. De même la reconnaissance des deux peptides (158-176) et (248-263) semblerait être «la première pierre» dans l'établissement de la maladie de Basedow (40).

## **(2) La thyroglobuline**

La Thyroglobuline (Tg), protéine spécifique de la glande thyroïde est le support de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes et leur forme de stockage dans la glande.

### **(a) Structure et rôle de la Thyroglobuline**

La Tg est une glycoprotéine iodée de poids moléculaire élevé (660000), c'est un homodimère composé de 2 chaînes de 330 Kd chacune.

Elle joue un rôle essentiel dans l'homéostasie hormonale thyroïdienne en permettant l'utilisation de l'iode avec un haut rendement pour la synthèse des hormones, et en assurant le stockage de celles-ci sous une forme non directement active, dans un

espace extracellulaire exclu des influences métaboliques. La Tg est synthétisée dans la cellule thyroïdienne puis excrétée dans la lumière folliculaire. Au niveau de la membrane apicale du thyrocyte, sous l'action d'une peroxydase spécifique, certains résidus tyrosines de la Tg sont iodés puis subissent un couplage, faisant naître les molécules hormonales T3 (3,5,3'- triiodothyronine) et T4 (3,5,3',5'- tétraiodothyronine ou thyroxine). Cette iodoprotéine sera ensuite réabsorbée par la cellule thyroïdienne, et subira dans les lysosomes une protéolyse permettant la libération des hormones thyroïdiennes (31).

Le gène de la Tg humaine est localisé à la partie distale du bras long du chromosome huit (31).

#### (b) La Thyroglobuline et l'auto-immunité

La Tg est une protéine fortement antigénique. La molécule de Tg exprime au moins 40 déterminants antigéniques reconnus par des antisérums hétérologues (31).

La Tg se comporte comme un auto-antigène fréquent dans diverses pathologies auto-immunes. L'utilisation de techniques d'ADN recombinant et un criblage par des sérums auto-immuns a permis de caractériser des auto-épitopes sur la molécule de Tg humaine. Ces travaux devraient permettre de savoir si les auto-épitopes exprimés dans les pathologies immunes sont une sélection d'épitopes de la Tg, ou si des molécules de Tg anormalement synthétisées sont initiatrices de ces processus pathologiques (31).

La structure des épitopes de la Tg humaine n'est pas encore définie à ce jour (17)

### (3) La thyroperoxydase

La thyroperoxydase (TPO) est une enzyme clé impliquée dans la synthèse des hormones thyroïdiennes.

#### (a) Structure et rôle de la thyroperoxydase

La TPO est une hémoprotéine glycosylée insérée dans la membrane apicale du thyrocyte (44).

La TPO est localisée au niveau des microvillosités de la membrane apicale du thyrocyte. Elle est responsable de l'oxydation de l'iodure, étape préalable indispensable à la fixation des atomes d'iode sur les résidus tyrosines de la Tg, ainsi que du couplage oxydatif des iodothyrosines hormonogéniques en iodothyronines.

#### (b) La thyroperoxydase et l'auto-immunité

La TPO, en tant qu'auto-antigène, a été étudié en détail et une carte des épitopes de la molécule a été dressée par l'étude de compétition de liaison d'anticorps monoclonaux. Ce sont des épitopes discontinus ou conformationnels par opposition aux épitopes continus ou linéaires qui constituent la grande majorité des épitopes.

Néanmoins, il a été identifié deux courts segments portant des auto-épitopes linéaires. Il s'agit des segments comportants les résidus 590 à 622 et 710 à 722. Les auto-anticorps qui reconnaissent des épitopes linéaires ont été observés principalement chez des patients porteurs de titres élevés en anticorps antimicrosomes. Ceci a suggéré qu'ils puissent servir de marqueur de la destruction cellulaire occasionnée par le processus auto-immunitaire (44).

#### **(4) Antigène commun à l'orbite et à la thyroïde.**

L'hypothèse d'un auto-antigène commun, partagé par le tissu thyroïdien et les structures rétro-orbitaires, permettrait d'expliquer l'étroite association entre les MTAI et l'ophtalmopathie.

Le TSHR est un Ag candidat idéal mais sujet à controverse. Des études ont démontré la présence de TSHR dans le tissu extrathyroïdien (4). Les arguments positifs étaient, la sévérité de l'exophtalmie Basedowienne corrélée au taux d'anticorps antirécepteur de la TSH, la relation fréquente entre le début de l'exophtalmie Basedowienne et de l'hyperthyroïdie. Les arguments négatifs étaient, l'existence d'une exophtalmie Basedowienne en euthyroïdie, les épitopes différents sur le TSHR, les ophtalmopathies asymétriques et cliniquement unilatérales. Par ailleurs, il semblerait que la technique de détection (RT-PCR) a donné des résultats avec possibilité d'artefacts (détection seulement de certaines régions du gène TSHR mais pas de sa totalité) (4).

Certains segments du domaine extracellulaire ont été détectés dans les fibroblastes rétro-orbitaires et dans le tissu cutané du myxoedème pré tibial, ainsi que dans d'autres tissus (4).

Les divers composants du tissu thyroïdien et des tissus rétro-orbitaires ont en effet en commun plusieurs épitopes, mis en évidence par des auto-anticorps ou des anticorps monoclonaux. Parmi ceux-ci on a noté un épitope de nature inconnue partagé par la Tg et un Ag de membrane du tissu conjonctif orbitaire, mais également un épitope partagé par la Tg et l'acétylcholinestérase du muscle. La responsabilité des anticorps antithyroglobuline dans la survenue de l'ophtalmopathie a été évoquée. Cependant, il

n'existait pas de corrélation entre la présence des anticorps antithyroglobuline et le développement de l'ophtalmopathie. En effet, ces anticorps (Ac) ont été retrouvés de façon inconstante et à des taux faibles en cas d'exophtalmie Basedowienne. Ils ont été retrouvés à des taux élevés dans les thyroïdites lymphocytaires auto-immunes qui n'étaient associées à une ophtalmopathie que dans 5 à 10 p.100 des cas (3).

Des composants protéiques antigéniques de 55 Kd, 64 Kd et 95 Kd, communs au muscle orbitaire et au tissu thyroïdien ont également été découverts. Parmi ceux-ci, l'Ag de 64 Kd semblerait être dominant (3). Cette protéine de 64 Kd a été exprimée dans le muscle orbitaire mais pas dans le muscle squelettique (4). Les Ac dirigés contre cet Ag de 64 Kd ont été trouvés chez 75 p.100 des patients atteints d'ophtalmopathie sévère, chez 50 p.100 des patients présentant une ophtalmopathie quelle qu'en soit sa gravité, et chez 30 p.100 des patients Basedowien sans signe oculaire apparent (3).

D'autres auto-Ag de poids moléculaire variable ont été isolés: 50, 56, 75 et 104 Kd. Deux protéines, de 6-10 Kd et 19-26 Kd, ont également été trouvées au niveau des fibroblastes orbitaires. Ces deux protéines pourraient jouer un rôle dans la pathogénie de l'exophtalmie Basedowienne (4).

### **c) Les anticorps antithyroïdiens**

Les patients atteints de la maladie de Basedow fabriquent des auto-anticorps (encore appelés anticorps antithyroïdiens) dirigés contre les auto-Ag thyroïdiens.

#### **(1) Les anticorps antirécepteur de la TSH (antiTSHR)**

Les anticorps antiTSHR sont tenus pour responsables de l'hyperactivité fonctionnelle thyroïdienne de la maladie de Basedow, par le biais de leur liaison au TSHR et de la stimulation de l'Adénylate cyclase qui en découle (9, 33).

Les anticorps antiTSHR sont détectés uniquement chez les patients atteints de maladie thyroïdienne auto-immune et donc spécifique de la maladie car ils sont absents chez le sujet sain. Ces anticorps antiTSHR sont des anticorps uniquement retrouvés dans l'espèce humaine, il n'y a pas de modèle animal produisant des anticorps antiTSHR (17).

Ces anticorps ont été découverts pour la première fois en 1956 par Adams et Purves. Ces derniers ont trouvé dans le sérum de malades Basedowiens un facteur Ig G stimulant les fonctions thyroïdiennes. Le «Long Acting Thyroid Stimulator» (LATS) qui tire son nom de son action plus lente (9 à 12 heures) que celle de la TSH (2 heures) est le plus anciennement connu (1, 38).

Ces anticorps antiTSHR sont des Ig de type Ig G élaborées par les lymphocytes des patients atteints de maladies thyroïdiennes auto-immunes (26).

La sous-population Ig G 4 est prédominante dans la maladie de Basedow (4).



Les anticorps antiTSHR sont détectés par leurs effets biologiques. Ils manifestent plusieurs types d'activités; ils sont hétérogènes d'un sujet à l'autre et chez un même sujet. Les méthodes biologiques de mise en évidence des anticorps antiTSHR sont multiples, ce qui a contribué à compliquer leur nomenclature (9).

Schématiquement, les anticorps antiTSHR peuvent appartenir aux classes suivantes:

- *anticorps stimulants* (Thyroid Stimulating Antibody (TSAb), Thyroid Stimulating Immunoglobulin (TSI)). Ils sont détectés par stimulation d'une fonction thyrocytaire. Le sérum du patient est déposé sur un épithélium thyroïdien puis on mesure la production d'AMP cyclique ou la production de T3 par exemple (33).

- *anticorps inhibant la liaison de la TSH à son récepteur* (Thyrotropin Binding Inhibitory Antibody (TBIAb), Thyrotropin Binding Inhibitory Immunoglobulin (TBII)). Ils sont mis en évidence par techniques de compétition avec de la TSH radioactive, ils sont communément appelés TRAK (33).

- *anticorps stimulants la croissance des cellules thyroïdiennes et non leur sécrétion hormonale* (Thyroid Growth Immunoglobulin (TGI) ou Thyroid Growth stimulating Antibody (TGSAb)). Leur mécanisme d'action reste indéterminé (33).

- *anticorps bloquants* TBAb ou TSBAb: anticorps bloquants ou anticorps bloquants la stimulation de la thyroïde. Les anticorps bloquant la fonction peuvent, mais cet effet est inconstant, inhiber également la liaison de la TSH. L'effet inhibiteur des anticorps bloquants intervient au niveau du récepteur de la TSH et à un niveau postrécepteur (33).

- *d'autres types d'anticorps* ont été décrits plus récemment; anticorps bloquant le niveau fonctionnel basal des cellules thyroïdiennes, anticorps capables d'augmenter la liaison de la TSH au récepteur thyroïdien (33).

Les arguments qui plaident en faveur de la responsabilité de ces anticorps antiTSHR stimulants dans l'hyperthyroïdie de la maladie de Basedow découlent de confrontations clinico-biologiques dans diverses situations:

- TSAb est détecté chez 80 à 100 p.100 des patients hyperthyroïdiens Basedowiens non traités (7, 11). Il n'existe pas de corrélation entre le titre et l'importance clinique ou biologique de l'hyperthyroïdie, le volume du goitre ou l'existence ou non d'une ophtalmopathie. Le taux des TSAb n'est donc qu'un reflet partiel de l'état de stimulation de la glande thyroïde. Leur spécificité pour la maladie de Basedow est également très forte, quoique ces anticorps aient été mis en évidence dans quelques cas de thyroïdites de Hashimoto ou de thyroïdites silencieuses (3).

- il existe une corrélation entre le titre de TSAb et l'évolution de la maladie de Basedow. La persistance d'un taux élevé de TSAb après plus de six mois de traitement par ATS s'accompagne dans tous les cas d'une reprise de l'hyperthyroïdie (9,17). L'existence, en début de maladie, d'un titre très élevé de TSAb va dans le même sens (9).

L'étude d'un groupe de patients spécialement surveillés et traités par Propranolol a été réalisée. L'entrée spontanée en rémission, observée chez plus de 25 p.100 des patients, s'accompagnait d'une disparition pratiquement constante du taux de TSAb (9).

- par ailleurs, les formes euthyroïdiennes de la maladie de Basedow révélées par une ophtalmopathie isolée s'accompagnent, le plus souvent, de taux faibles ou nuls de TSAb (9).

- enfin, les titres de TSAb, tant dans la circulation maternelle que dans celle du nouveau-né, rendent parfaitement compte des cas d'hyperthyroïdie néonatale observés chez des enfants de mère Basedowienne (9,17).

Dans la maladie de Basedow, les TBIAb ont une sensibilité d'environ 85 p.100 et une spécificité d'environ 80 p.100 (3).

Les anticorps antiTSHR bloquants sont aussi détectés chez 10 à 15 p.100 des patients atteints de thyroïdite auto-immune (17). Des anticorps bloquants ont quelquefois été mis en évidence dans la maladie de Basedow après traitement radio-isotopique ou au cours de l'évolution spontanée vers l'hypothyroïdie. Une des hypothèses serait que la nature de ces auto-anticorps changerait avec l'évolution de la maladie, passant d'une activité stimulante à une activité bloquante (3).

L'évolution spontanée d'une maladie de Basedow vers l'hypothyroïdie périphérique est un phénomène bien connu et qui toucherait jusqu'à 20 p.100 des malades hyperthyroïdiens dans un délai de 20 ans après le traitement médical de la thyrotoxicose. L'évolution vers la maladie de Basedow d'une thyroïdite auto-immune est plus rare (une soixantaine de cas publiés) (34). La pathogénie de ces dramatiques changements de la fonction thyroïdienne a été expliquée par l'action stimulante ou inhibitrice des anticorps antiTSHR synthétisés par des clones lymphocytaires différents. L'alternance de l'action des anticorps stimulants TSAb et

celle des anticorps bloquants TSBAb a été présentée comme une explication de ce phénomène. L'apparition alternative de ces anticorps serait exprimée par le tableau clinique correspondant, mais les mécanismes qui dirigent cette expression sont encore obscurs. Il est probable que ce soit la balance entre ces anticorps ou leur interaction au niveau du récepteur de la TSH qui détermine leur action finale (34).

#### Quand faut-il mesurer les anticorps antiTSHR ?

Les indications de mesure des anticorps antiTSHR sont actuellement réservées:

- au pronostic du risque de récurrence de thyrotoxicose après traitement par les ATS. La mesure des anticorps antiTSHR n'est pas utile pour le diagnostic d'hyperthyroïdie, et peut être remplacée par le dosage des anticorps antithyroperoxydase pour établir le diagnostic d'auto-immunité (4).

- au diagnostic différentiel d'exophtalmie, surtout unilatérale sans cause apparente (4).

- au diagnostic différentiel de myxoedème pré tibial ou d'autres formes de dermopathie en l'absence de cause évidente (4).

- au diagnostic différentiel de maladie de Basedow et de goitre nodulaire toxique, surtout dans le cadre de la conduite thérapeutique (4).

- comme aide diagnostique prédictive d'une dysthyroïdie chez un enfant né de mère aux antécédents de pathologie auto-immune thyroïdienne (4).

- au diagnostic différentiel néonatal de thyrotoxicose transitoire par transfert des anticorps maternels, avec le diagnostic de maladie de Basedow néonatale

(persistance des anticorps antiTSHR au-delà de la durée de vie des anticorps transmis par la mère), et avec la nouvelle entité que représente l'hyperplasie toxique possible en période néonatale (anticorps antiTSHR absent) (4).

## **(2) Les anticorps antithyroglobuline (antiTg)**

Les anticorps antiTg sont habituellement polyclonaux, le plus souvent de classe Ig G, moins fréquemment des Ig A (20 p.100) ou des Ig M (<1 p.100) (33). Le profil des sous-classes d'Ig G diffère selon les patients mais est stable pour un même patient au cours de l'évolution de la maladie (31).

Ils ne reconnaissent qu'un nombre très limité d'épitopes sur la molécule de Tg.

Selon les sous-classes auxquelles ils appartiennent, les auto-anticorps antiTg (Ig G1, Ig G2, Ig G3 ou Ig G4) reconnaîtraient des épitopes différents sur la molécule (3).

Ils ne fixent pas le complément (33).

Le rôle pathogène de ces auto-anticorps n'est pas apparent (33). Ils sont précipitants et peuvent constituer des immun-complexes Tg-antiTg (des cas exceptionnels de syndrome néphrotique ont pu leurs être rapporté) (17, 33).

Les anticorps antiTg sont retrouvés chez 50 à 60 p.100 des patients atteints de maladie de Basedow, et chez plus de 75 p.100 des patients atteints de thyroïdite auto-immune. On les retrouve par contre chez 10 à 30 p.100 des sujets sains (17).

## **(3) Les anticorps antithyroperoxydase (antiTPO)**

L'identité de l'antigène microsomial et de la TPO est maintenant acquise (3), et la recherche des anticorps antiTPO tend à remplacer les anciennes techniques de recherche des anticorps antimicrosomes. Les différences entre les techniques de

détection employées expliquent vraisemblablement les discordances observées entre les taux d'anticorps antimicrosomes et les taux d'anticorps antiTPO (3).

Ces anticorps sont polyclonaux, habituellement des Ig G, beaucoup plus rarement des Ig A ou des Ig M (33). Les anticorps antiTPO spontanés ne reconnaissent que deux à six épitopes de la molécule de TPO (9, 17).

Banga et coll. ont montré, sur la molécule de TPO, six sites antigéniques séquentiels reconnus par les auto-anticorps et localisés dans l'extrémité amino-terminale, la partie centrale ou l'extrémité carboxy-terminale (3).

Au niveau moléculaire, Finke et coll. ont identifié un épitope B conformationnel de 15 acides aminés (266-281) sur la molécule de TPO (3).

Ces anticorps antiTPO fixent le complément ce qui leur donne un effet potentiel de cytotoxicité (9,17).

L'expérience de nature représentée par le transfert transplacentaire de ces anticorps de la mère au fœtus indique leur innocuité habituelle, puisque l'immense majorité des nouveau-nés de femmes atteintes de thyroïdite avec un titre élevé d'anticorps antiTPO ne présente pas la moindre anomalie thyroïdienne (9,17).

Dans certains cas, les anticorps antiTPO sont capables d'inhiber l'activité de l'enzyme. Le degré d'inhibition est indépendant du titre des anticorps. Les anticorps inhibiteurs reconnaîtraient des épitopes particuliers de la molécule de TPO (9,17).

Ces anticorps inhibiteurs sont plus fréquents dans la thyroïdite de Hashimoto que dans la maladie de Basedow (17).

Les anticorps antiTPO sont retrouvés chez plus de 20 p.100 de sujets sains, 75 p.100 des patients atteints de la maladie de Basedow et enfin chez plus de 90 p.100 des patients atteints de thyroïdite auto-immune (17).

Il est fréquent de trouver des anticorps antithyroïdiens (antiTPO ou antiTg) chez les sujets sains, avec une prévalence plus élevée chez la femme. Ces anticorps sont également trouvés avec une fréquence accrue chez les sujets aux antécédents familiaux de MTAI. Il s'agirait très vraisemblablement d'une transmission autosomique dominante, avec une pénétrance diminuée chez l'homme (environ 40 p.100), ce qui pourrait être lié à l'influence des hormones sexuelles, d'autant que cette différence de prévalence n'apparaît qu'après la puberté (3).

Une étude portant sur 588 étudiants japonais âgés de 18 à 24 ans a été réalisée.

Parmi les 588 étudiants, des anticorps antiTPO et/ou antiTg ont été trouvés chez 28/435 femmes (6,4 p.100) et 7/153 hommes (4,6 p.100). Une femme présentait une maladie de Basedow. Les 34 autres sujets étaient euthyroïdiens, dont 13 avec un goitre. Six ans après, on a noté trois nouveaux cas féminins de maladie de Basedow. Au total, les quatre cas féminins de maladie de Basedow avaient des antécédents familiaux de MTAI et appartenaient au groupe HLA DR4 (3).

#### (4) Les autres auto-anticorps

D'autres anticorps font l'objet de recherches:

- *anticorps dirigés contre le deuxième antigène de la colloïde*: CA2, protéine ne contenant pas d'iode et dont la nature exacte est inconnue (3).

- *anticorps dirigés contre des antigènes de surface des cellules thyroïdiennes*, qui pourraient être en jeu dans des phénomènes de cytotoxicité dépendant d'anticorps spécifiques et dont la signification exacte est inconnue (3).

- *anticorps antihormones thyroïdiennes*: des anticorps antiT3 et/ou antiT4 ont été détectés au cours des thyroïdites de Hashimoto, des maladies de Basedow, des goitres simples, avec des fréquences variables selon les études. Ces anticorps sont responsables d'artefacts dans les dosages de T3 et T4, et leur présence doit être suspectée en cas de discordance entre les données cliniques et biologiques. Ils n'ont en général pas d'effet sur l'action biologique des hormones. L'antigène responsable de l'apparition de ces anticorps serait la Tg dénaturée ou peut-être un complexe hormone thyroïdienne + protéine porteuse (3).

- *anticorps antiTSH*: mis en évidence dans des maladies thyroïdiennes variées dont maladie de Basedow. Ces anticorps peuvent fausser les dosages de TSH (3).

- *anticorps antimuscle orbitaire*: différentes techniques ont été utilisées pour tenter de mettre en évidence des anticorps dirigés contre le muscle orbitaire dans les sérums de patients atteints d'ophtalmopathie Basedowienne. L'une des premières études, celle d'Atkinson, semblait donner des résultats prometteurs. Par un dosage ELISA, il a été mis en évidence des anticorps dirigés contre des préparations de muscle orbitaire de porc chez 64 p.100 des patients présentant une ophtalmopathie Basedowienne active non traitée, et, semblait-il une corrélation avec



la sévérité de la maladie. Par immunofluorescence indirecte, Mengistu et coll. avaient mis en évidence la présence d'anticorps antimuscle orbitaire humain chez 75 p.100 des patients présentant une ophtalmopathie Basedowienne, avec une corrélation entre le taux de ces anticorps et la sévérité et la durée de la maladie oculaire (3). Cependant ces résultats n'ont pas toujours été confirmés par les études ultérieures (3). De plus, il existerait une réactivité croisée avec le muscle squelettique, et il est possible que certains de ces anticorps soient dirigés contre des protéines contractiles du muscle strié. Par Western blot, plusieurs déterminants antigéniques potentiels ont été identifiés. Les poids moléculaires les plus fréquemment retrouvés étaient de 55 Kd, 64 Kd et 95 Kd. Selon Zhang et coll. l'antigène de 55 Kd serait spécifique du muscle orbitaire, tandis que ceux de 64 Kd et 95 Kd seraient partagés par le muscle squelettique et le tissu thyroïdien (3).

#### **d) Rôle des cellules T dans l'auto-immunité**

##### **(1) Les sous-populations de lymphocytes T**

Les lymphocytes T représentent l'immunité cellulaire. Ils sont subdivisés en plusieurs groupes selon l'expression de leur Ag membranaire, leur fonction et leur sécrétion de cytokines ou lymphokines (4).

On distingue:

##### 1. Les lymphocytes T CD8+ ou lymphocytes T cytotoxiques.

Ils répondent aux Ag endogènes présentés par les molécules de classe I du CMH.

## 2. Les lymphocytes T CD4+ ou lymphocytes T auxiliaires ou helpers (Th).

Ils répondent aux Ag exogènes présentés par les molécules de classe II du CMH.

Cependant il existe des lymphocytes T CD4+ qui sont cytotoxiques.

Parmi les lymphocytes Th on distingue comme nous l'avons déjà signalé, deux groupes différents (Figure 7):

- les lymphocytes Th 1: ils sont sécréteurs de cytokines comme l'IL-2, l'IL-3, l'interféron  $\gamma$  (INF  $\gamma$ ) et le tumor necrosis factor  $\beta$  (TNF  $\beta$ ). Ils sont notamment responsables de l'immunité cellulaire et des réactions d'hypersensibilité retardée.

- les lymphocytes Th 2: ils sont sécréteurs d'IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10. Ils sont responsables de l'immunité humorale par collaboration avec les lymphocytes B. Ils répondraient essentiellement aux Ag solubles présentés par les lymphocytes B.

Ces deux sous-populations de lymphocytes Th dérivent du même précurseur (Th 0), dont la différenciation en Th 1 ou Th 2 est respectivement stimulée par INF $\gamma$  ou IL-4. Les cytokines sécrétées par ces deux sous-populations s'autorégulent. Ainsi, INF  $\gamma$  produit par les Th 1 inhibe la prolifération des Th 2. Les cytokines IL-10 et IL-4 produites par Th 2 inhibent la production de cytokines par Th 1.

Les deux sous-populations de Th ont des fonctions différentes. Les Th 1 ont un rôle prépondérant dans les pathologies auto-immunes spécifiques d'organe et l'hypersensibilité retardée. Les Th 2 auraient plutôt un rôle dans l'hypersensibilité immédiate avec un rôle protecteur vis-à-vis des pathologies auto-immunes spécifique d'organe.

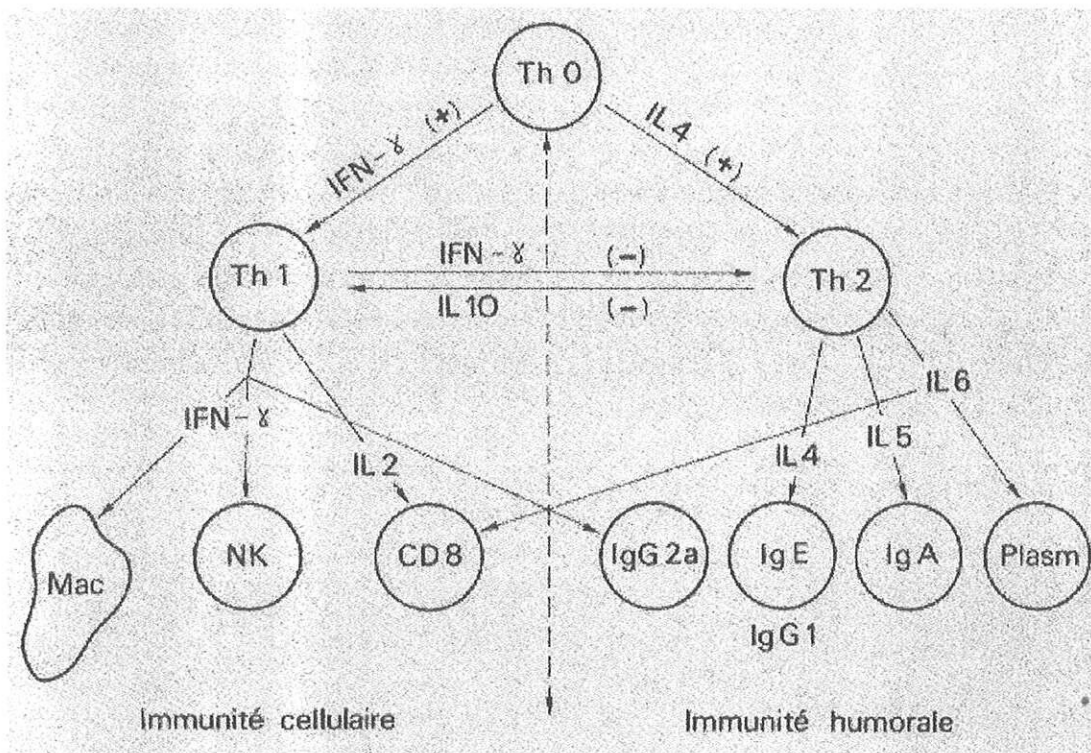


Figure 7: Rôle des sous-populations de lymphocytes T auxiliaires (Th 1 et Th 2) dans la régulation des réponses immunes (d'après Carnaud C (12)).

### 3. Les lymphocytes T suppresseurs (TS).

Ce sont surtout des cellules T CD8<sup>+</sup>. Ils sont responsables de la suppression de la réponse immune. Cependant, leur individualisation n'est pas reconnue par tous

(incapacité de maintenir un clone de lymphocyte T à action suppressive en culture, pas d'Ag membranaire spécifique permettant de les individualiser).

Certains auteurs ont pensé que l'activité suppressive attribuée à ces lymphocytes TS résulterait d'effets antagonistes de cytokines produites par les sous-populations de Th. Ainsi, les cytokines sécrétées par les Th 2 (IL-10) pourraient inhiber des réponses immunes normalement induites par IL-2 (sécrétées par Th 1) (4).

## **(2) Le rôle des cellules T dans la maladie de Basedow**

### **(a) Analyse des lymphocytes T circulants**

Les proches de patients atteints d'une maladie thyroïdienne auto-immune ont dans le sang périphérique des marqueurs phénotypiques de sous-populations de cellules T normaux. Ceci indiquerait une absence d'anomalie familiale facilement détectable (lié à l'influence du système HLA ou non-HLA) (17).

La responsabilité d'un défaut de l'immunorégulation dans l'émergence des MTAI a été évoquée de longue date, et a suscité de nombreuses études, ayant conclu à des résultats parfois contradictoires. Néanmoins, la plupart d'entre elles ont montré une diminution du nombre des lymphocytes T supresseurs CD8<sup>+</sup> circulants dans la maladie de Basedow (3).

L'observation régulière de la diminution du nombre de cellules T CD8<sup>+</sup> chez les patients hyperthyroïdiens est apparue en premier lieu comme secondaire à l'hyperthyroïdie. De telles anomalies pouvaient être corrigées par un traitement par

ATS et être rencontrées dans des hyperthyroïdies non secondaires à des maladies thyroïdiennes auto-immunes.

Toutefois, certains patients atteints de la maladie de Basedow avaient non seulement une diminution du nombre de cellules T suppresses cytotoxiques (CD8+), mais aussi une chute du nombre de cellules T (CD4+CD45RA+) « suppressor inducer », même quand ils redevenaient euthyroïdiens. Des observations similaires ont été faites chez des patients atteints de sclérose en plaques et de lupus érythémateux aigu disséminé. Ces patients ayant un nombre de cellules T CD8+ circulants diminué avaient plus de risque d'avoir une maladie de Basedow plus sévère, observation qui a originellement suggéré un défaut du lymphocyte T suppresseur dans la maladie thyroïdienne auto-immune (17).

Volpe et coll. ont réalisé plusieurs études sur les lymphocytes T et leur rôle dans le processus auto-immun mais leurs résultats ont été controversés. Leur théorie établissait que l'initiation du processus auto-immun provenait d'un déficit dans la fonction des lymphocytes T suppresses spécifiques des Ag thyroïdiens. Ce déficit en lymphocytes T suppresses serait par ailleurs aggravé par les effets adverses de l'hyperthyroïdie sur la fonction des lymphocytes T suppresses en général. Ainsi un déséquilibre en faveur des lymphocytes T helpers entraînerait une activation des lymphocytes B qui se transformeraient en plasmocytes sécréteurs d'Ac, eux-mêmes stimulant la cellule thyroïdienne dans la production d'hormones thyroïdiennes et dans l'expression des molécules de classe II du CMH (4).

On a noté dans la maladie de Basedow et la thyroïdite de Hashimoto une grande proportion de cellules T activées (DR+) circulantes, dont certaines étaient spécifiques des Ag thyroïdiens. Mais il existait aussi des cellules T activées

spécifiques d'autres Ag, et dont la présence témoignait de la stimulation globale du système immunitaire (3).

En utilisant des fragments recombinants de TPO, Ewins et coll. ont observé trois épitopes T séparés, capables d'induire des réponses prolifératives T d'intensité variable chez des sujets présentant des MTAI (3).

#### (b) Analyse des lymphocytes T intrathyroïdiens.

La population intrathyroïdienne de cellules T présente des changements phénotypiques spécifiques importants en comparaison aux cellules T du sang périphérique. On a noté qu'un nombre de lymphocytes T suppresseurs cytotoxiques (CD8+) était localisé de façon prédominante dans les follicules, mais ne formaient qu'un faible pourcentage de l'infiltrat lymphocytaire intrathyroïdien (3 à 4 p.100). L'examen histologique de la thyroïde de patients atteints de la maladie de Basedow ou de la thyroïdite de Hashimoto retrouve dans le tissu interstitiel de la glande des lymphocytes à 80 p.100 composés de cellules T avec une prédominance de cellules T suppresseurs cytotoxiques. Bien que le contenu en cellules T suppresseurs cytotoxiques (CD8+) et en cellules T (CD4+ CD45RA+) «suppressor inducer» du sang périphérique pouvait être diminué chez certains patients atteints de la maladie de Basedow, en particulier ceux nécessitant une intervention chirurgicale, il y avait un excès relatif de telles cellules dans le compartiment intraépithélial de la glande thyroïde des patients atteints de la maladie de Basedow, ceci a été montré par cytométrie et immunocytochimie.

Cette accumulation de cellules T CD8+ pourrait être secondaire aux modifications des sous-populations de cellules T CD4+ qui elles pourraient influencer le développement et la fonction des cellules T CD8+ intrathyroïdiens.

Une hypothèse attrayante pour expliquer l'accumulation de cellules T CD8+ observée dans le tissu thyroïdien des patients atteints de la maladie de Basedow pourrait être l'existence d'un mécanisme de guidage impliquant des molécules spécifiques tissulaires sur les lymphocytes (Leukocytes Function Antigen (LFA-1)), comme des molécules exprimées par les tissus eux-mêmes incluant l'expression de Intercellular Adhesion Molecule (ICAM-1) par les cellules épithéliales thyroïdiennes (17).

### (c) Les molécules d'adhésion

Les principales molécules d'adhésion démontrées en pathologie auto-immune thyroïdienne sont ICAM-1 ou CD54 sur les thyrocytes, et LFA-1 ou CD11/CD18 sur les lymphocytes. L'INF  $\gamma$  augmente l'expression de ICAM-1 (4).

Une étude récente a étudié l'expression et la régulation des molécules d'adhésion et de leur composé soluble sérique dans l'hyperthyroïdie. Il semblerait que l'hyperthyroïdie par maladie de Basedow soit notamment responsable d'une augmentation des composés solubles de sICAM-1. Ceci tendrait à prouver que l'état d'hyperthyroïdie en lui-même pourrait être responsable d'une majoration des molécules d'adhésion (4).

Une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion sur les lymphocytes T CD4+ du tissu thyroïdien pour les molécules LFA-1 et CD2 pourrait expliquer leur

responsabilité dans la migration de ces cellules dans le tissu thyroïdien à partir du sang périphérique (4).

Par ailleurs, les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> exprimant les molécules d'adhésion étaient plus abondants dans la glande que dans le sang périphérique. Il existerait une diminution de l'expression de LFA-1 sur les lymphocytes périphériques de patients atteints de maladie de Basedow (4). Une expression augmentée de ICAM-1 sur ces cellules, ainsi que CD31 et CD62E, pourrait expliquer les interactions entre les cellules endothéliales et les lymphocytes, et permettrait leur diapédèse à travers l'endothélium vasculaire. De même, GMP-140 ou CD62P marque de façon spécifique les cellules endothéliales des postcapillaires dans les glandes de patients atteints de maladie de Basedow. Cette molécule interviendrait dans l'initiation de l'infiltration des cellules mononuclées. L'expression de ces molécules d'adhésion est également régulée par les cytokines (4).

#### (d) Les cellules présentatrices d'antigène

Les lymphocytes T reconnaissent l'Ag dénaturé et réexprimé à la surface de la membrane d'une cellule présentatrice d'Ag en association avec une molécule du CMH.

Les cellules dendritiques sont des cellules présentatrices d'Ag. On a constaté que ces cellules dendritiques étaient en faible nombre dans le tissu thyroïdien normal et en grande importance dans les glandes de patients atteints de maladie de Basedow (4). Elles étaient présentes à un stade précoce dans les espaces extrafolliculaires, à la surface latérobasale de l'épithélium folliculaire thyroïdien. Ce sont, avec les



macrophages, des cellules capables de coopération avec les lymphocytes dans l'induction et la régulation des réponses immunes cellulaires et humorales.

Les cellules folliculaires thyroïdiennes peuvent aussi jouer le rôle de cellules présentatrices d'Ag et interagir avec les cellules immunocompétentes. On sait depuis longtemps que l'expression des molécules de classe II sur les thyrocytes est réglée par de nombreux facteurs stimulants et inhibants. Le principal stimulant est l'INF  $\gamma$  synthétisé par l'infiltrat lymphocytaire (4).

#### (e) Analyse des clones T intrathyroïdiens

Les conditions utilisées pour cloner les cellules T favoriseraient la croissance de certaines sous-populations donnant une vue biaisée des fréquences de sous-populations de lymphocytes T. Toutefois, on a estimé qu'il y avait jusqu'à 10 p.100 de cellules T activées infiltrant la glande thyroïde de patients atteints de MTAI qui proliféraient en réponse aux cellules thyroïdiennes autologues ou aux Ag thyroïdiens.

Les lymphocytes intrathyroïdiens réagissant avec le CMH sembleraient être composés jusqu'à 50 p.100 de cellules T, probablement secondaire au biais dans les conditions de sélection. Dans la maladie de Basedow, les lymphocytes intrathyroïdiens provenant du clonage de cellules T étaient jusqu'à 75 p.100 des cellules T mémoires (helper-inducteur, CD4<sup>+</sup> CD29<sup>+</sup>). La prévalence de telles cellules était moindre dans la thyroïdite de Hashimoto. Il n'a pas été obtenu de clone de cellule T cytotoxique avec un Ag spécifique à partir de la glande de patients atteints de la maladie de Basedow en comparaison à celui retrouvé dans la thyroïdite

de Hashimoto. Certains chercheurs ont cependant trouvé une prévalence de clones de cellules Natural Killer (NK) dans la glande thyroïde de Basedowiens (17).

La recherche des caractéristiques détaillées des lignées et des clones de cellules T humains spécifique d'antigène thyroïdien a été entreprise dans un grand nombre de laboratoires. Les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> sont connus pour être limités à HLA classe II, mais leur activité « helper et suppresseur » n'a pas encore été complètement explorée. On a trouvé plus de 60 p.100 de cellules T hybrides intrathyroïdiennes qui sécrétaient des facteurs « helper » ayant accru la sécrétion d'Ig G en comparaison à uniquement 10 p.100 de cellules T contrôle hybrides du sang périphérique. De telles études ont fourni l'évidence d'un mécanisme basal de sécrétion des auto-anticorps situés à l'intérieur de la glande thyroïde (17).

En cas de maladie de Basedow, les clones T produisent l'IL-2 et l'INF  $\gamma$ . Alors que dans la thyroïdite de Hashimoto, les clones T produisent IL-2, IFN  $\gamma$  et TNF  $\alpha$ .

Les lymphocytes T incubés en présence d'Ag thyroïdiens ont un effet stimulant sur la sécrétion d'Ac spécifiques par les lymphocytes B in vitro (3).

(f) Analyse des gènes codant pour les  
deux chaînes du récepteur T des  
lymphocytes intrathyroïdiens

Le récepteur des cellules T est formé de deux chaînes  $\alpha$  et  $\beta$ , chaque chaîne étant codée par un réarrangement de gènes du segment variable (V), jonctif (J) et diversité (D). La fonction du récepteur des cellules T est de reconnaître le peptide antigénique en association avec les molécules de classe I et II de CMH (4).

Les gènes V codent le site de reconnaissance CMH-antigène du récepteur de la cellule T, fournissant ainsi la spécificité antigénique (17).

Davies et coll. ont montré une restriction dans l'utilisation des gènes V codant pour la chaîne  $\alpha$  du récepteur T des lymphocytes intrathyroïdiens en cas de MTAI. Sur les 18 gènes  $V\alpha$  testés, seuls 5 étaient exprimés par les récepteurs T des lymphocytes intrathyroïdiens, tandis que 17 étaient exprimés par les récepteurs des lymphocytes périphériques. Cette anomalie n'a pas été retrouvée dans les glandes thyroïdes normales, ou dans d'autres étiologies de maladies thyroïdiennes. Les lymphocytes intrathyroïdiens posséderaient donc des récepteurs T particuliers, leur permettant d'interagir spécifiquement avec les complexes Ag thyroïdien-molécule HLA à la surface des cellules présentatrices (3).

#### (g) Lymphocytes T et ophtalmopathie

Les macrophages et les cellules T sont présents dans le muscle extra-orbitaire et le tissu conjonctif normal, mais leur nombre est augmenté dans le cadre d'une ophtalmopathie Basedowienne.

Les lymphocytes T impliqués dans l'ophtalmopathie Basedowienne n'ont toujours pas été caractérisés: s'agit-il d'une prolifération clonale contre un Ag spécifique ou d'un processus inflammatoire non spécifique (4).

### **e) Les arguments histologiques en faveur d'une pathologie auto-immune**

L'examen microscopique de la thyroïde de patients atteints de la maladie de Basedow a retrouvé (37) :

Des follicules qui sont petits et la colloïde est peu abondante, ce qui démontre l'existence d'érosion et d'une vascularisation plus marginale.

Les noyaux nucléiques sont vésiculaires, en situation basale et montrent des mitoses.

La vascularisation est augmentée.

Il y a une infiltration à un degré variable de lymphocytes et de plasmocytes. Ces cellules forment des follicules lymphoïdes.

Chez les patients atteints d'ophtalmopathie, le volume du contenu orbitaire est augmenté en raison de l'augmentation de volume du tissu conjonctif rétrobulbaire d'une part et de l'augmentation de volume des muscles de l'orbite d'autre part.

Une partie de l'augmentation de volume du tissu conjonctif est due à l'oedème résultant de l'augmentation du contenu en acide hyaluronique qui est hydrophile.

Les muscles de l'orbite sont gonflés, et les fibres musculaires montrent une perte de striation, une fragmentation et une infiltration lymphocytaire.

Les glandes lacrymales peuvent aussi être atteintes.

A terme, une fibrose des tissus apparaît.

Dans la dermopathie infiltrative, le contenu en acide hyaluronique du derme est augmenté ce qui entraîne un oedème. Les fibres de collagène sont séparées, fragmentées et infiltrées par des lymphocytes.

Au total, l'infiltration lymphocytaire constitue la signature de l'affection auto-immune tant au niveau de la thyroïde où les lymphocytes sont en contact étroit avec

les thyrocytes, qu'au niveau du tissu rétro-orbitaire et des muscles de l'orbite, ou du myxoedème pré tibial (26).

#### **f) Le rôle des cytokines dans l'auto-immunité**

En permettant l'établissement d'interactions entre les différentes populations cellulaires qui composent le système immunitaire, les cytokines occupent une place charnière dans la réponse immunitaire mais également dans le développement des phénomènes auto-immuns. Dans certaines situations pathologiques, elles pourraient être directement à l'origine de la perte de la tolérance du soi par le système immunitaire. Un tel phénomène a été observé au cours d'immunothérapies par les cytokines recombinantes, aux cours desquelles la survenue de manifestations auto-immunes a été une complication relativement fréquente (dysthyroïdies et interféron  $\alpha$ ). Plusieurs études ont retrouvé des concentrations sériques élevées de cytokines au cours de réactions auto-immunes. Plus récemment, l'analyse directe de la production de cytokines au niveau même du site pathologique a permis d'apporter des arguments importants en faveur de leur rôle dans le phénomène pathologique (22).

La question est donc de savoir si, par-delà leur rôle de médiateur des réponses auto-immunes, les cytokines pourraient en elles-mêmes être responsables du déclenchement d'une réponse auto-immune. Deux types d'arguments permettent de penser que tel puisse être le cas. D'une part, la mise en évidence d'une expression particulière et spécifique de cytokines au cours d'une affection auto-immune donnée; d'autre part, l'induction de phénomènes auto-immuns au cours d'immunothérapies par cytokines recombinantes (22).

### **(1) Cytokines et immunité**

Les cytokines permettent une présentation optimale de l'Ag au système immunitaire, en augmentant le niveau d'expression des molécules d'histocompatibilité et en apportant un second signal aux cellules immunocompétentes. Les cytokines jouent un rôle capital au stade de l'amplification de la réponse immunitaire, notamment par la production d'IL-2 par les lymphocytes T helpers. De plus, l'IL-1, le TNF  $\alpha$  et l'INF  $\gamma$  augmentent l'expression des molécules d'adhérences par les cellules endothéliales. Ces cytokines favorisent ainsi le recrutement de nouvelles cellules immunitaires, à partir du sang. Enfin, les cytokines stimulent les cellules intervenant lors de la phase effectrice de la réponse immunitaire, qu'il s'agisse des lymphocytes B (IL-6 et IL-10 principalement), des cellules cytotoxiques (IL-2 et INF  $\gamma$ ), des macrophages (INF  $\gamma$ ) ou des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> (IL-2 et INF  $\gamma$ ) (22).

### **(2) Les effets des cytokines sur les cellules thyroïdiennes**

Dans le cadre de l'activation des cellules immunocompétentes et de l'inflammation qui en résulte, la production intrathyroïdienne de divers types de cytokines, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, INF  $\gamma$ , TNF  $\alpha$ , peut entraîner des effets thyroïdiens délétères. Ces effets peuvent être fonctionnels ou structuraux. Ils ont été essentiellement étudiés in vitro (9).

L'INF  $\gamma$  stimule l'expression des Ag HLA classe II à la surface des cellules thyroïdiennes (9, 22). Cette expression des molécules de classe II par les cellules thyroïdiennes serait le résultat de la libération locale d'INF  $\gamma$  par les lymphocytes T

avoisinants (3). Ces cellules thyroïdiennes acquièrent la possibilité de présenter l'Ag aux lymphocytes T CD4+, perpétuant ainsi le processus auto-immun. L'INF  $\gamma$  pourrait également diminuer la réponse des cellules thyroïdiennes in vitro à la TSH et ralentir la prolifération de cellules thyroïdiennes (9). De plus, il est démontré que l'INF  $\gamma$  induit in vitro l'apparition de la molécule d'adhésion intercellulaire ICAM-1, ligand de LFA-1, à la fois sur les cellules épithéliales thyroïdiennes et sur les cellules endothéliales (3). Nous avons déjà vu l'importance de ces molécules d'adhésion qui renforcent l'interaction des thyrocytes et des cellules immunocompétentes.

Le TNF  $\alpha$  inhiberait les fonctions et la prolifération des cellules thyroïdiennes (9).

L'INF  $\gamma$  et le TNF  $\alpha$  ont des effets synergiques, TNF  $\alpha$  potentialise les effets de l'INF  $\gamma$  sur l'expression des Ag de classe II.

L'IL-1, IL-2 et IL-6 n'ont pas d'effet démontré sur l'expression de ces Ag de classe II.

Del Prete et coll. ont étudié les différents profils de sécrétion des interleukines par des clones de cellules T intrathyroïdiennes obtenus chez des patients atteints de thyroïdite de Hashimoto et de maladie de Basedow. En cas de thyroïdite de Hashimoto, les clones T produisent IL-2, INF  $\gamma$  et TNF  $\alpha$ . En revanche, en cas de maladie de Basedow, les clones T produisent seulement IL-2 et INF  $\gamma$  (3).

La production d'IL-6 par les cellules folliculaires thyroïdiennes a été confirmée par les travaux de Feldt-Rasmussen et coll. (3)

### (3) Les cytokines utilisées en thérapeutique

Chez l'animal, l'administration d'INF  $\gamma$  ou d'IL-2 peut entraîner l'infiltration lymphocytaire de la glande thyroïde, l'apparition des Ag HLA classe II sur les cellules épithéliales thyroïdiennes, l'apparition d'auto-anticorps antithyroïdiens et la diminution du taux des hormones thyroïdiennes (3). Puisque l'INF  $\gamma$  induit l'expression des Ag HLA de classe II sur les cellules épithéliales thyroïdiennes et active les cellules NK, et que l'IL-2 active les lymphocytes T, on a émis l'hypothèse qu'une élévation non spécifique du taux de ces cytokines, en réponse par exemple à une infection virale, puisse favoriser le développement de phénomènes thyroïdiens auto-immuns (3).

Chez l'homme, l'administration d'IL-2 dans le traitement de certains cancers, induit la production d'auto-anticorps antithyroïdiens et peut conduire à l'hypothyroïdie (3).

Déjà en 1986, l'équipe de Karlsson a signé la possibilité de dysthyroïdies liées à l'utilisation thérapeutique de l'INF  $\alpha$  (3). Les dysthyroïdies cliniques et/ou biologiques sous INF  $\alpha$  sont fréquentes, 2,5 à 40 p.100 selon les études. Les pourcentages retrouvés dans neuf études regroupant près de 1000 patients orientent vers un pourcentage moyen de 9 p.100 (5 p.100 d'hypothyroïdie, 2 p.100 d'hyperthyroïdie et environ 2 p.100 de dysthyroïdie biphasique (hyper puis hypothyroïdie)) (30). Les femmes ont plus de risque que les hommes de développer une dysthyroïdie, quel qu'en soit le type, sous interféron  $\alpha$ . Il ne semble pas y avoir de relation entre la dose d'INF  $\alpha$  et l'apparition de dysthyroïdie, ce qui va contre l'hypothèse d'un effet toxique (30).



La responsabilité de ces cytokines dans le déclenchement ou la révélation des MTAI a été suspectée par les cas de thyroïdites lymphocytaires ou plus rarement de maladie de Basedow apparue au cours de traitements de cancers par IL-2, INF  $\alpha$  surtout et même INF  $\gamma$ .

Les effets des cytokines sembleraient médiés soit par l'augmentation de l'expression des molécules HLA classe II (INF  $\gamma$ ), soit par l'activation des lymphocytes et des cellules cytotoxiques non spécifiques (IL-2), les deux mécanismes pouvant se combiner (9).

Beaucoup d'interrogations persistent concernant le rôle des cytokines dans les MTAI et en particulier dans la maladie de Basedow, mais c'est une voie de recherche importante qui pourrait amener des solutions thérapeutiques.

#### **g) Le rôle des fibroblastes**

Les fibroblastes sembleraient impliqués dans l'auto-immunité en prévenant l'apoptose des cellules B. Des cocultures de lymphocytes B et de fibroblastes ont augmenté le nombre de cellules CD38 correspondant à des plasmocytes sécréteurs d'Ig, et le taux de cellules B viables a été maintenu. Cette stimulation des lymphocytes B par les fibroblastes a été plus importante par contact direct et a impliqué des facteurs paracrines (4).

## **(1) Les fibroblastes et l'ophtalmopathie Basedowienne**

On connaît maintenant les effets sur les fibroblastes de diverses cytokines produites par les lymphocytes T et les macrophages. Par exemple, l'IL-1 stimule la prolifération des fibroblastes; le TNF  $\alpha$  a des effets variables sur la prolifération et la synthèse du collagène; l'INF  $\alpha$  et l'INF  $\beta$  inhibent la prolifération (3). Il serait donc possible que les cytokines produites par les cellules de l'infiltrat inflammatoire musculaire activent directement les fibroblastes orbitaires, entraînant ainsi la production de glycosaminoglycanes et la formation de l'oedème interstitiel.

La recherche d'un système antigénique spécifique des fibroblastes orbitaires est jusqu'à présent restée négative. On a trouvé, dans la moitié des sérums de patients Basedowiens, des Ac dirigés contre une protéine de membrane fibroblastique de 23 Kd, mais il n'y avait pas de corrélation entre la présence de ces Ac et la survenue ou la sévérité des signes oculaires (3).

## 2. Maladie de Basedow: les facteurs de prédisposition

### a) L'âge

L'âge moyen d'apparition de la maladie de Basedow, hommes et femmes compris, est de 48 ans avec des extrêmes allant de 25 à 70 ans (2). On constate cependant un pic de fréquence entre 30 et 40 ans.

D'autre part, le risque de développer une ophtalmopathie augmenterait avec l'âge (3).

### b) Le sexe

La maladie de Basedow est une maladie à prédominance féminine (sept femmes pour un homme) (42). Elle apparaît d'ailleurs plus fréquemment au cours de certaines périodes de la vie de la femme comme la puberté, la grossesse ou la ménopause (37).

Chez l'homme la maladie survient à un âge plus avancé, elle est plus sévère et est plus souvent accompagnée d'une ophtalmopathie (37).

Nous ne savons pas si cette prédisposition féminine est liée à des déterminants génétiques, ou à des facteurs physiologiques liés à la fonction de reproduction (37).

La prédisposition féminine de la maladie de Basedow concorde avec le fait que les maladies auto-immunes apparaissent plus fréquemment chez la femme. Ceci laisserait supposer que la maladie de Basedow serait le résultat d'un défaut immunologique génétiquement déterminé (37).

### **c) La prédisposition génétique**

La prédisposition génétique est démontrée par la fréquence excessive soit des MTAI, soit des auto-anticorps antithyroïdiens dans certaines familles et la concordance de 40 à 50 p.100 de MTAI chez des jumeaux homozygotes. Cette prédisposition s'applique sans distinction à la maladie de Basedow et à la thyroïdite de Hashimoto. Elle s'étend d'ailleurs à l'ensemble des maladies auto-immunes spécifiques d'organe (9).

Les stratégies d'études de la génétique des maladies auto-immunes ont considérablement évolué au cours des dernières années grâce en particulier aux techniques de biologie moléculaire et aux études systématiques des génomes.

Dans tous les cas les gènes impliqués ont une structure normale, identique à celle des gènes des individus non atteints. Il n'y a pas d'anomalies génétiques. On transmet un facteur de risque, pas la maladie (11)

#### **(1) Le complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme (CMH): le système HLA (Human Leucocyte Antigen).**

Le complexe majeur d'histocompatibilité comprenant les gènes HLA reste le système immunogénique le plus étudié et le plus nettement associé à diverses maladies auto-immunes (11).

Le système HLA, est un ensemble de gènes situés sur le bras court du chromosome 6 qui s'expriment principalement à la surface des cellules immunocompétentes sous la forme de glycoprotéines transmembranaires (13).

Le système est multiallélique, ce qui entraîne un extrême polymorphisme (24).

Deux classes principales d'antigènes ont été décrites. Les antigènes de classe I (HLA-A, B et C) qui sont présents sur la quasi-totalité des cellules de l'organisme et les antigènes de classe II (HLA-DR, DQ et DP) restreints aux lymphocytes B et aux monocytes macrophages. L'expression aberrante de ces Ag de classe II sur des cellules qui ne les expriment pas à l'état physiologique est un des stigmates des états auto-immuns (13).

Les associations maladies-système HLA sont majoritairement observées avec des polymorphismes de gènes HLA de classe II et la connaissance précise de leur structure a permis de définir des polymorphismes de séquence des molécules HLA qui constituent eux-mêmes des marqueurs de risque (11).

La transmission de ces gènes est mendélienne (24, 48), et chacun des deux haplotypes HLA est transmis en bloc: il y a donc 25 p.100 de chance de trouver des individus identiques dans la fratrie.

#### (a) Gènes et molécules HLA de classe II

Les antigènes de classe II sont des structures hétérodimériques comportant une chaîne  $\alpha$  et une chaîne  $\beta$  associées de manière non covalente (Figure 8). Toutes deux sont des glycoprotéines transmembranaires de 34 Kd et 28 Kd respectivement qui s'associent pour former trois isotypes principaux DR $\alpha$ -DR $\beta$ , DQ $\alpha$ -DQ $\beta$ , DP $\alpha$ -DP $\beta$ .

Il existe également une chaîne invariante Ii intracytoplasmique. Le polymorphisme des molécules de classe II est principalement situé au niveau de leur premier domaine (région dite hypervariable). La chaîne DR $\alpha$  est monomorphe. Le locus DRB1 est très polymorphe (DR1 à 18). Les deux chaînes des molécules HLA DQ (DQA1, DQB1) sont polymorphes. Les chaînes DP $\alpha$  (gène DPA1) comportent deux allèles alors que la chaîne DP $\beta$  (gène DPB1) est très polymorphe (Figure 9).

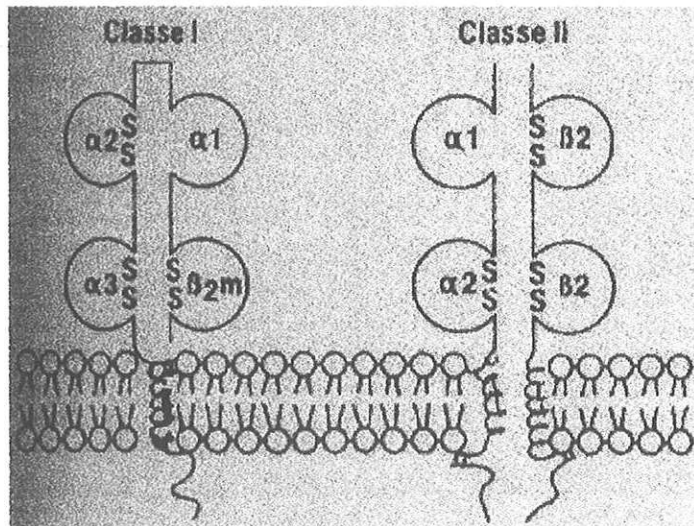


Figure 8: Structure protéique des molécules HLA de classe I et de classe II (d'après Charron D et coll. (13)).

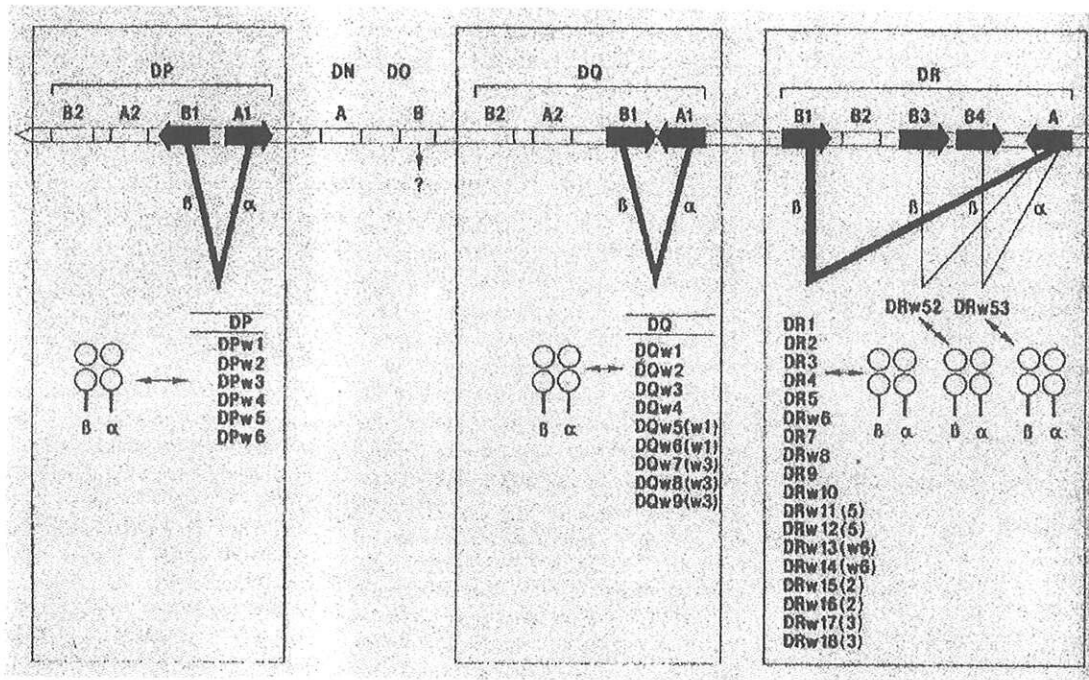


Figure 9: Diversité des gènes et des molécules HLA de classe II (DP, DQ, DR) (d'après Charron D et coll. (13)). La lettre w signifie que l'Ag est en attente de reconnaissance dans la nomenclature définitive.

### (b) Fonction de présentation de l'antigène par les molécules HLA de classe II

En situation normale, la présence et l'association avec la chaîne Ii empêche le complexe  $\alpha\beta$  de fixer les peptides présents dans le réticulum endoplasmique. Par contre, la chaîne Ii va diriger ce complexe ( $\alpha\beta Ii$ ) vers le compartiment lysosomal de la cellule où il rencontrera les peptides provenant de la dégradation des protéines exogènes qui cheminent dans la voie d'endocytose. La dissociation entre  $\alpha\beta$  et Ii due à l'acidité de ce compartiment autorise la fixation des peptides antigéniques aux molécules HLA de classe II suivie de l'expression de l'ensemble  $\alpha\beta$  peptides à la surface de la cellule (13).

Les mécanismes de présentation de l'Ag décrits ici sont susceptibles d'expliquer l'apparition et/ou le développement de phénomènes auto-immuns (13).

Comme nous l'avons déjà dit, une des caractéristiques de l'auto-immunité est l'hyperexpression des molécules HLA de classe II sur des cellules qui normalement en sont dépourvues. Cette expression induite comporte celle des chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  et de la chaîne Ii. Il est cependant possible que lors de l'induction de  $\alpha\beta$  et Ii un asynchronisme ait lieu. Les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  apparaissent dans le réticulum endoplasmique dépourvues de chaîne Ii. L'absence de cette dernière permettrait la fixation des peptides présents dans le réticulum, principalement des peptides du soi. Ainsi pourrait être enclenchée une réponse auto-immune.

Il n'est pas utopique d'imaginer que des altérations qualitatives ou quantitatives de l'un ou de plusieurs des gènes impliqués dans le « processing », le trafic intracellulaire et la présentation de l'Ag soient à l'origine du déclenchement des processus auto-immuns (13).

## **(2) Système HLA et maladie de Basedow**

L'association entre le système HLA et la maladie de Basedow est connue depuis 1970 (5, 6).

Le rôle du système HLA semble prépondérant. Le rôle de gènes non issus du système HLA dans la maladie de Basedow et dans le diabète insulino-dépendant (DID) a été avancé en raison du taux relativement faible de concordance de ces maladies chez les frères et sœurs HLA identiques. Mais le rôle et la nature de ces gènes n'est pas encore élucidé de nos jours (5).



Les associations de gènes varient suivant l'appartenance ethnique de la population (5, 11). Il existe également des variations d'associations de gènes HLA suivant l'âge de début de la maladie auto-immune, l'expression clinique, la sévérité de la maladie, sa rapidité d'évolution et l'intensité des manifestations immunologiques (5).

(a) Les combinaisons de gènes HLA en fonction de l'appartenance ethnique du patient.

Des études sur l'association entre système HLA et maladie de Basedow ont permis de trouver une hiérarchie d'allèles associés. La nature et l'intensité de ces associations dépendent du groupe ethnique du patient (5).

Les dernières données du XI Workshop international d'histocompatibilité (Tableau 1) ont déterminé les principales associations entre HLA et maladies de Basedow concernant quatre populations d'origine ethniques différentes (11). Ces données confirment les variations des associations de gènes HLA en fonction de l'appartenance ethnique de la population étudiée. On remarque également que les gènes HLA associés à la maladie de Basedow ont une structure normale (11).

Maladie de Basedow (marqueur HLA classique)	Population (effectif)	Sens de l'association	Marqueurs associés	Odds ratios
DR3	Allemands (332)	+	DR3, B8, Cw7	3,2 à 5,5
		+	DQA1*0102	9,2
		-	DQA1*0101	0,6
DR3	Sardes (130)	+	DRB1*1601	2,3
		-	DRB1*0301	0,15
DR3	Japonais (76)	+	HLA-A2	2,9
		+	DPB1*0501	5,3
DR3	Chinois (32)	+	DRB1*0301	3,5
		+	DR52	7,3

Tableau 1: Principales associations entre HLA et maladie de Basedow. D'après les données extraites du XI<sup>e</sup> Workshop international d'histocompatibilité (11)

L'association entre HLA DR3 et la maladie de Basedow n'est pas très forte, 30 à 40 p.100 des patients atteints de maladie de Basedow ne possèdent pas l'allèle DR3 (5). Chez les Européens et Américains du Nord l'haplotype HLA-B8-DR3 augmente d'un facteur 3-4 le risque relatif de maladie de Basedow (37), alors que le gène B8 est relativement rare chez les Japonais Basedowiens (5).

La contribution des régions HLA DR et DQ dans la susceptibilité de la maladie de Basedow est faible chez les femmes Americano-africaines (45).

Une étude portant sur une population d'Anglais caucasiens a retrouvé une association significative entre HLA DQA1\*0501 et la maladie de Basedow. Cette

prévalence était plus élevée chez les femmes atteintes de maladie de Basedow que chez les hommes (7, 16).

En Sardaigne, à la différence des autres populations caucasiennes, la maladie de Basedow semblerait associée à HLA DR2 et HLA DQw1, et non à HLA DR3. En revanche, la thyroïdite de Hashimoto serait associée à HLA DR5, comme dans les autres populations caucasiennes (3).

Une étude réalisée en Inde du Nord a mis en évidence une fréquence augmentée de HLA DQw2 (61,4 p.100) dans la maladie de Basedow, par rapport à une population témoin (22,6 p.100), soit un risque relatif de 5,4 (3).

#### (b) Variations du système HLA et expression clinique de la maladie de Basedow.

Dans la maladie de Basedow avec une ophtalmopathie c'est l'association avec le gène HLA B8 qui est prépondérante par rapport au gène HLA DR3.

La fréquence de HLA B8 est plus grande chez les patients atteints de maladie de Basedow sévère (87 p.100 contre 9 p.100 de sujets bien portants, et contre 9 p.100 chez les patients atteints de maladie de Basedow peu sévère) (5,6).

#### (c) Les gènes protecteurs

Les études sur l'association du système HLA et des maladies auto-immunes ont conduit logiquement à la considération d'allèles protecteurs de ces maladies.

C'est le cas de l'allèle DR2 pour le DID. Mais les allèles protecteurs sont plus insaisissables pour la maladie de Basedow. Certains auteurs ont rapporté le possible

rôle protecteur de l'allèle DQw3.1, et peut être l'allèle DR4 qui semblerait jouer un rôle protecteur contre l'évolution sévère de la maladie de patient DR3. Il semblerait également que B17 soit protecteur contre l'exophtalmie Basedowienne (5).

#### (d) Les études en cours

Beaucoup d'interrogations persistent concernant la génétique de la maladie de Basedow et d'autres maladies auto-immunes.

- Bien que l'association ne soit jamais limitée à un seul gène, on peut se demander par exemple quel est le principal locus HLA associé à la maladie de Basedow (A, B, DQ ou DR ?).

Une étude Française, menée par le service de diabétologie de l'Hôpital Saint-Louis à Paris, sur « la génétique des maladies auto-immunes de la thyroïde: recherche de gènes par screening génomique systématique » est en cours (9 bis). Cette étude porte sur des familles présentant deux MTAI. A ce jour cette étude porte sur 92 familles caucasiennes dont 260 patients sont atteints de MTAI (9 bis). Sur l'ensemble de ces familles; 38 (soit 41,3 p.100) n'ont que des maladies de Basedow, 27 (soit 29,3 p.100) n'ont que des thyroïdites de Hashimoto et 27 (soit 29,3 p.100) ont ces deux pathologies (9 bis). Au total sur les 260 patients étudiés, 144 (soit 55,3 p.100) des patients sont atteints de maladie de Basedow et 116 (soit 44 p.100) des patients sont atteints de thyroïdite de Hashimoto; seulement neuf patients ont une autre pathologie auto-immune associée. Sur ces 260 patients, il y a 213 femmes (soit 81,9 p.100) pour seulement 47 hommes (soit 18,07 p.100) (9 bis). La recherche d'antécédents familiaux de MTAI a montré la présence de MTAI durant trois générations dans 10 familles sans aucune consanguinité (9 bis).

Sur les 92 familles, une transmission verticale de la MTAI (soit 1 ou 2 parents atteints) est observée chez 55 familles (soit 59 p.100) (9 bis). Une transmission horizontale de la MTAI (soit au moins 2 frères ou sœurs malades) est observée dans 46 familles (soit 50 p.100) (9 bis). Une con-sanguinité existe dans trois familles (9 bis).

Objectifs généraux et spécifiques de cette étude (9 bis):

- dans un premier temps, constituer une banque d'ADN avec des lignées lymphocytaires de familles multiplex de patients présentant une pathologie thyroïdienne auto-immune associée ou non à d'autres maladies auto-immunes.
- Dans un second temps, localiser puis identifier des régions chromosomiques impliquées dans la susceptibilité pour la maladie de Basedow et pour la thyroïdite de Hashimoto.

Le but de cette étude est de déterminer la liste des gènes impliqués dans les maladies thyroïdiennes auto-immunes. Il est important d'arriver à dresser cette liste de gènes. Cependant les facteurs génétiques ne rendent compte que de 20 à 40 p.100 du risque de maladie auto-immune; des éléments environnementaux auraient un rôle majeur dans ces maladies auto-immunes (11).

### **3. Maladie de Basedow: les facteurs déclenchants ou les facteurs environnementaux**

Il est clair qu'il existe une prédisposition génétique de la maladie de Basedow, mais il semble que c'est la conjonction d'une combinaison de gènes et de facteurs environnementaux qui déclenche la maladie (11).

#### **a) Le stress**

Le terme de stress est un anglicisme qui n'a pas de traduction littérale en français. Il n'y a pas de définition simple du stress mais on peut tenter de le définir comme une réponse psychobiologique à des agressions de l'environnement. Cette réponse permet de s'adapter à des conditions changeantes de l'environnement et de maintenir un équilibre. Dans certaines conditions, la réponse au stress n'est pas adaptée et conduit à un certain nombre de souffrances physiques et psychiques. La réaction au stress est soumise à des éléments individuels et au contexte extérieur. Cette réponse est très variable selon les individus et chez le même individu à différents moments de son existence (19).

En médecine, l'intérêt se porte sur la relation entre le stress de l'environnement et les maladies. Depuis près d'un demi-siècle, le courant de recherche sur les événements de la vie s'est penché sur le rôle de ces événements comme facteur de risque et comme facteur précipitant de différentes pathologies (19).

De nombreuses expériences ont suggéré fortement la participation de composants psychologiques dans le déclenchement des MTAI et en particulier de la maladie de Basedow (9).

### (1) Les réponses psychobiologiques au stress

C'est au début du XIX<sup>ème</sup> siècle, que les recherches sur le stress se sont développées initiées par les contributions majeures de deux chercheurs Walter Cannon et Hans Selye (1936). On sait depuis leurs travaux que les modifications physiologiques viscérales observées lors de la confrontation à un stress résultent de l'action combinée du système nerveux et du système hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). Les données expérimentales et cliniques accumulées ces dernières décennies ont conduit à réenvisager en trois points principaux le mécanisme du stress (19):

- Le système endocrinien qui exerce une action périphérique directe sur les viscères est en partie régulé par des messages nerveux et humoraux en provenance du cerveau. Les mécanismes fonctionnels de ce couple « cerveau-glande endocrine » d'une grande complexité ne sont actuellement que partiellement élucidés.
- Le système immunitaire intervient dans la réponse au stress. Il est en étroite connexion avec le système nerveux central et le système endocrinien et entretient des relations bidirectionnelles.
- De nombreux arguments ont fortement remis en cause l'hypothèse du caractère non spécifique de la réponse au stress proposée par Selye. L'évidence que la réponse physiologique est variable selon les individus et selon le type de stress a suggéré l'intervention de facteurs psychologiques modulant cette réponse. Il apparaît difficile de dissocier l'étude des réponses physiologiques et émotionnelles tant ces éléments sont intriqués et rétroagissent.

## **(2) Interactions entre le système neuro-endocrinien et le système nerveux sympathique.**

Les réponses physiologiques au stress mettent en jeu un réseau complexe d'interactions comprenant deux composantes: le système d'alarme (essentiellement nerveux) et le système de défense (essentiellement hormonal) (Figure 10).

L'action du système nerveux sympathique entraîne la libération périphérique de catécholamines (adrénaline et noradrénaline) à la fois par les terminaisons axonales innervant un certain nombre d'organes viscéraux et par la partie médullaire de la glande surrénale (19).

Ces catécholamines agissent sur les cellules effectrices par l'intermédiaire de récepteurs cellulaires  $\alpha$  et  $\beta$ .

De plus, les catécholamines circulantes, arrivées au niveau du système porte hypothalamo-hypophysaire, stimulent la libération d'hormones qui interviennent dans l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) (19).

L'action de l'axe HHS représente l'effet le plus important dans la réponse aux états de stress. La source de cette activation se situe dans l'hypothalamus et le signal est amplifié par une cascade neurohormonale et hormonale (Figure 10).

Ainsi, la corticolibérine (ou CRF corticotrophin-releasing factor), neuropeptide synthétisé dans les neurones du noyau paraventriculaire (NPV) de l'hypothalamus, agit au niveau de l'antéhypophyse, où elle stimule la sécrétion de l'hormone corticotrope (ACTH adrenocorticotropic hormone).



A son tour, l'ACTH déclenche la sécrétion des glucocorticoïdes (GC) par les cellules du cortex surrénalien principalement le cortisol chez l'homme. D'autres facteurs peuvent moduler directement la sécrétion d'ACTH; parmi ceux-ci les catécholamines.

Il existe différents niveaux d'interaction entre le système nerveux sympathique et l'axe HHS. Tout d'abord, on peut indiquer que le CRF stimule le système nerveux sympathique: l'administration intracérébroventriculaire répétée de CRF augmente l'activité neuronale du locus coeruleus ainsi que les taux circulants de catécholamines, alors que le blocage de la neurotransmission CRF-ergique altère la réponse du système autonome induite par divers stimuli stressants. Libérées lors de stress; les catécholamines stimulent les neurones hypothalamiques à CRF et les cellules corticotropes antéhypophysaires.

L'organe vasculaire de la lame terminale (OVLT) du quatrième ventricule cérébral est également impliqué dans la réponse de l'HHS au stress inflammatoire qui libère de l'IL-1 dans la circulation. L'IL-1 stimule à la fois la synthèse et la libération du CRF hypothalamique. L'activation de l'HHS par les cytokines circulantes principalement l'IL-1, l'IL-2 et l'IL-6, dépend de l'intégrité de l'OVLT.

L'IL-1 est captée par cet organe et entraîne à ce niveau la formation de prostaglandine E2 (PGE2), qui elle-même, va diffuser jusqu'à l'hypothalamus et va ainsi activer l'HHS.

Le système immunitaire et l'axe HHS sont associés de façon complexe. En effet le stress déclenche la libération de l'IL-1 par les macrophages qui peut stimuler la production de CRF activant alors l'axe HHS. L'augmentation des concentrations circulantes des glucocorticoïdes qui en résulte, diminue en retour la synthèse et la

libération des interleukines empêchant le système immunitaire de s'emballer. On comprend mieux ainsi l'influence que le stress chronique peut avoir sur l'affaiblissement du système immunitaire.

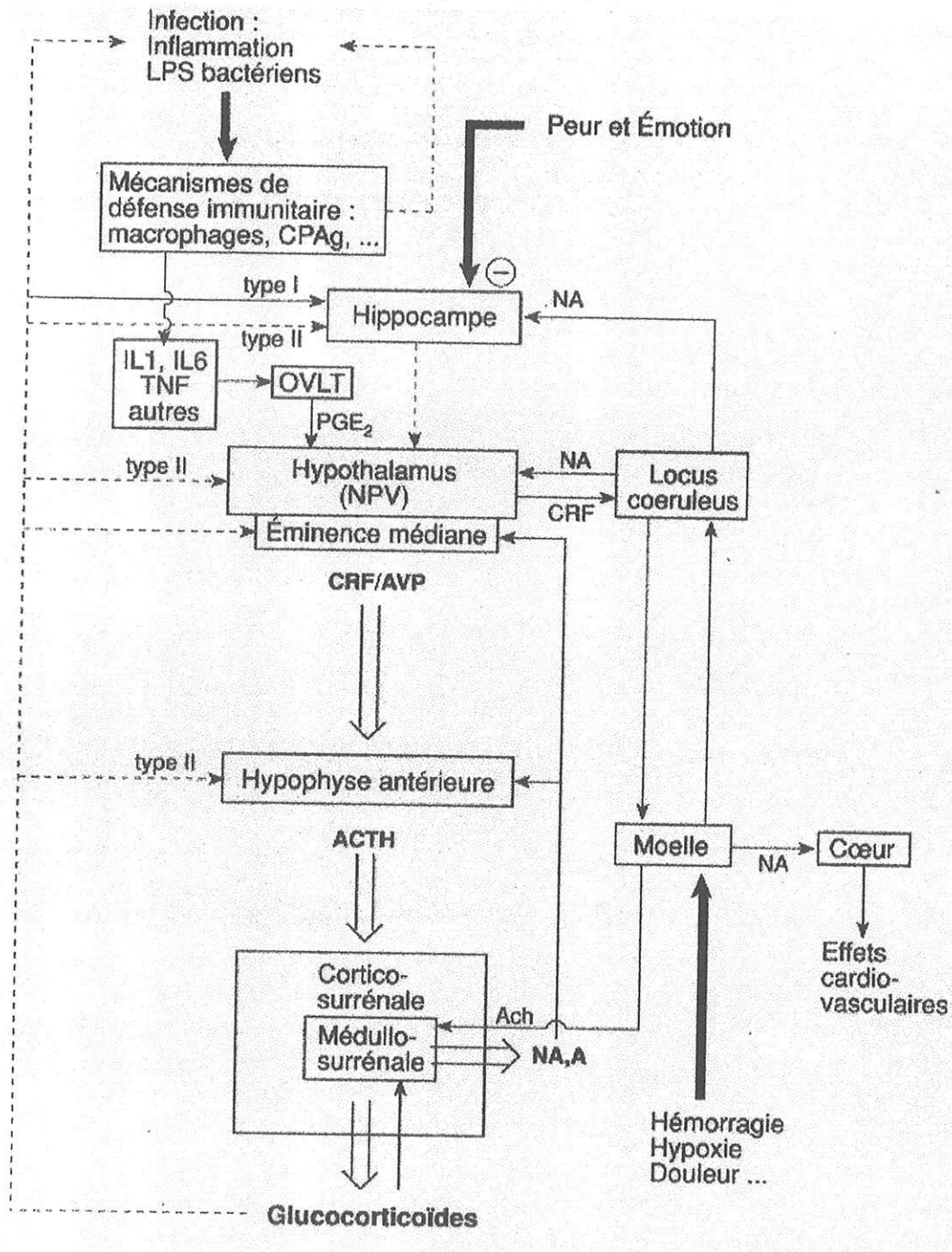


Figure 10: Interactions entre le système neuro-endocrinien et le système nerveux sympathique. Les flèches en trait plein indiquent des influences stimulatrices, les flèches en pointillé indiquent des influences inhibitrices (d'après Delbende C (19)).

Ach: acétylcholine; ACTH: hormone adrénocorticotrope; AVP: arginine vasopressine; CAPg: cellules présentant l'antigène; CRF: corticolibérine; IL:

interleukine; LPS: lipopolysaccharides; OVLT: organe vasculaire de la lame terminale; NPV: noyau paraventriculaire; TNF: tumor necrosis factor; PGE2: prostaglandine E2; NA: noradrénaline; A: adrénaline.

### (3) Stress et maladie de Basedow

Le rôle du stress dans l'étiopathologie de la maladie de Basedow est controversé.

Cependant plusieurs études ont constaté que les patients atteints de Basedow ont présenté dans l'année précédent le diagnostic de la maladie beaucoup plus d'événements stressants (événements familiaux, professionnels, etc) que les sujets sains. Ces événements avaient le plus souvent un impact désagréable sur le patient (27, 41). Parmi ces événements stressants, une étude a précisé certains facteurs significativement associés à la maladie de Basedow. Il s'agissait d'un changement dans la durée du temps de travail, l'existence de deux activités professionnelles, une surcharge de travail, le chômage pendant un mois, un manque de soutien de la part de la famille ou des amis, un conflit conjugal (25).

Les patients atteints de maladie de Basedow utilisaient les mêmes moyens de défense au stress (coping pour les auteurs Anglo-saxons) que les sujets sains (27).

Le rôle du stress est cliniquement évident mais son mécanisme d'action est incertain.

En effet, l'intensité et la qualité du stress restent déroutant, car pour certains Basedowiens c'est un stress a priori mineur qui semblerait avoir déclenché la maladie alors qu'ils avaient résisté à des stress bien plus importants (27).

Le mécanisme précis d'action du stress n'est pas encore complètement connu. Il est probable que le stress affecte le mécanisme régulateur de la fonction immunitaire

d'un grand nombre de façons (27,41). Les hormones corticosurrénales et le système nerveux sympathique semblent être des médiateurs de l'effet immunosuppresseur du stress. Des sous-populations de lymphocytes circulants altérés ont été observées chez des sujets soumis à un stress psychologique et physique intense. Le CRF et les glucocorticoïdes ont des effets inhibiteurs sur les réponses de l'inflammation et du système immunitaire. A l'inverse, plusieurs cytokines dont l'IL-1 et l'IL-6 et le TNF ont un effet stimulateur sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, arrêtant la boucle du feed-back négatif. La disparition de cette boucle a été suggérée comme l'un des mécanismes déclenchant le début de la maladie auto-immune. Si l'axe hypothalamo-hypophysaire joue un rôle dans la pathogénie de la maladie de Basedow il est encore inconnu (27).

Le stress semblerait perturber le système immunitaire soit par l'intermédiaire du système nerveux sympathique, soit par l'intermédiaire de l'hypercortisolisme lui-même secondaire à une augmentation de l'ACTH (27).

L'ensemble de ces résultats a suggéré que des facteurs psychologiques et un stress émotionnel puissent jouer un rôle dans la pathogénie de la maladie de Basedow et dans le déclenchement du début de la maladie chez des sujets prédisposés à des désordres auto-immuns thyroïdiens (27).

### **b) Le tabac**

L'effet du tabac sur la fonction de la thyroïde a beaucoup été étudié, mais de nombreuses interrogations persistent. Il est reconnu que la nicotine, issu de la combustion du tabac, est le composant le plus important en matière d'effet

endocrinien. Elle agit par l'interaction avec les récepteurs de l'acétylcholine (récepteur nicotinique du système nerveux sympathique). Mais il semblerait que chaque composant du tabac a une action particulière sur la glande thyroïde (8).

L'influence du tabac sur la pathologie thyroïdienne serait possible par l'intermédiaire de plusieurs voies distinctes: la nicotine active le système nerveux sympathique, l'effet goïtrigène du thiocyanate, et le benzopyrène qui peut majorer l'activité du système oxydatif hépatique et induire une déiodation préférentielle de T4 en T3. Des changements dans le processus immun et inflammatoire semble jouer également un rôle (14).

Les manifestations thyroïdiennes induites par le tabac sont réversibles à l'arrêt de l'intoxication (14).

### **(1) Composants de la fumée du tabac**

- La phase gazeuse: elle contient du CO (Oxyde de Carbone) qui se lie avec une grande affinité à l'hémoglobine, du CO<sub>2</sub> et des oxydants (notamment de l'oxyde d'azote).
- La phase particulaire (goudron): elle contient la nicotine (alcaloïde toxique responsable d'une réaction adrénérurgique), et des hydrocarbures aromatiques comme le benzopyrène, le nickel, l'arsenic et les nitrosamines.

## (2) Tabac et goitre

Plusieurs études cliniques ont montré une association entre le tabagisme et l'augmentation de la prévalence du goitre. La manière dont le tabac contribue au développement d'un goitre n'est pas claire, mais le plus important composant goitrigène du tabac semblerait être le thiocyanate (8). Une étude sur l'augmentation du rapport volume de la thyroïde/poids de naissance de nouveau né de mère tabagique a retrouvé que l'augmentation de ce rapport volume de la thyroïde/poids de naissance était parallèle à l'augmentation du taux de thiocyanate dans le sang du cordon. Ceci a suggéré que l'intoxication tabagique pendant la grossesse puisse être une cause applicable à l'augmentation du volume de la thyroïde chez le nouveau né (8).

Les effets du thiocyanate et des autres produits du tabac (nicotine, cotinine) ont uniquement été étudiés in vitro. Les résultats de ces études ont montré que le thiocyanate (à concentration équivalente de celle retrouvée dans le sang des fumeurs) a inhibé le transport de l'iodure et l'organification de l'iode, contrairement à la nicotine et la cotamine (8, 14).

Le taux élevé de carboxyhémoglobine sanguin retrouvé après la consommation de tabac et l'effet ischémique qui en résulte pourraient favoriser la formation du goitre (14).

La stimulation du système nerveux sympathique par la nicotine pourrait aussi être une cause de goitre (14).

A noter que l'effet goitrigène du tabac est particulièrement important dans les régions carencées en iode (8).

### (3) Tabac et exophtalmie Basedowienne

Plusieurs études ont montré qu'il y a beaucoup plus de fumeurs chez les patients atteints d'exophtalmie Basedowienne que chez les patients atteints de maladie de Basedow sans ophtalmopathie et que chez les sujets sains (8).

Il est concevable que la nervosité de l'hyperthyroïdie puisse influencer le tabagisme (8, 36).

Le tabagisme augmente le risque d'exophtalmie Basedowienne (odds ratio = 7,7) (36).

Les patients fumeurs atteints d'exophtalmie Basedowienne ont une pathologie oculaire plus sévère que les non-fumeurs. Mais il n'a pas été trouvé d'association entre l'ancienneté et l'intensité du tabagisme et la sévérité de l'ophtalmopathie. Ceci a suggéré que le tabac est juste un facteur déclenchant dans le processus d'initiation de la réponse immune (36).

Bien que l'association entre le tabac et exophtalmie Basedowienne soit un élément connu, les mécanismes par lesquels le tabac affecte la pathologie de l'oeil ne sont pas encore claires.

Plusieurs hypothèses ont été avancées:

- une action directe irritative et inflammatoire du tabac au niveau des yeux, suggérée par la prédominance d'atteinte inflammatoire chez les patients fumeurs (infection conjonctivale, chemosis, oedème palpébral) (8, 14). Mais ceci n'explique pas l'hypertrophie des muscles de l'orbite et/ou du tissu fibroadipeux rétrobulbaire (8).



- une action immunologique dont les mécanismes ne sont pas encore parfaitement établis (8, 36): chez les patients fumeurs, il a été observé une activité plus faible des lymphocytes T suppresseurs par rapport aux non-fumeurs et dans des études animales, un niveau inférieur de l'immunosuppression a été retrouvé (36).

Le tabac affecterait l'immunosurveillance, ceci entraînerait une diminution de la commande de production de clones de lymphocytes T helpers dirigés contre les Ag thyroïdiens et orbitaires. Ce mécanisme pourrait être un facteur important dans la pathogénie des désordres auto-immuns thyroïdiens (36).

Dans une autre étude, il a été observé chez les gros fumeurs, une augmentation significative de lymphocytes T suppresseurs et une diminution des lymphocytes T helpers; avec une augmentation des polynucléaires et une diminution de l'activité des cellules NK (14).

L'effet immunologique pourrait aussi agir en majorant la libération d'un auto-antigène thyroïdien qui pourrait avoir des réactions croisées avec les muscles des yeux (14).

Le rôle des cytokines a été suspecté. L'immunoreactivité de ces cytokines (INF  $\gamma$ , TNF  $\alpha$ , IL-1  $\alpha$ ) a été détecté dans le tissu conjonctif rétro-oculaire obtenu par la décompression orbitaire de patients atteints d'exophtalmie Basedowienne. Le tabac influencerait la libération et l'activité des cytokines (8).

Le tabac en entraînant une hypoxie pourrait exacerber une réaction immune orbitaire en cours, déclenchée et/ou maintenue par les cytokines (8).

Le tabac pourrait être un facteur favorisant de la maladie de Basedow, et un facteur aggravant pour l'exophtalmie Basedowienne. On a supposé que l'arrêt de

l'intoxication tabagique de l'ensemble des membres d'une famille dans laquelle il y a un sujet atteint d'une maladie de Basedow pourrait prévenir le développement de cette maladie chez un autre membre de cette famille (36).

### **c) Les agents infectieux**

Le mimétisme moléculaire entre des antigènes d'agent infectieux et des structures du soi a été une hypothèse permettant d'établir un lien de cause à effet entre un processus infectieux et une maladie auto-immune (9).

#### **(1) Le rôle des bactéries**

En ce qui concerne les MTAI, des micro-organismes porteurs d'antigènes de surface ayant des épitopes communs ou voisins du TSHR ont été isolés.

Deux bactéries présentent des récepteurs de surface liant la TSH, il s'agit de *Yersinia entérocolitica* et d'*Escherichia coli* (E coli) (9).

*Yersinia entérocolitica* est un candidat possible au déclenchement d'une auto-immunisation. En effet, *Yersinia entérocolitica* porte des structures fonctionnelles et antigéniques similaires au récepteur de la TSH. De plus, on trouve une fréquence accrue d'auto-anticorps antithyroïdiens dans les sérums des patients ayant présenté récemment une infection à *Yersinia entérocolitica* (3). Des arguments sérologiques sérieux mais encore incomplets militent en faveur d'une telle hypothèse (9).

Les infections à E coli sont banales, mais il n'a pas encore été démontré de lien particulier avec la maladie de Basedow (9).

## (2) Le rôle des virus

Le rôle des virus dans les MTAI a été envisagé. L'on connaît l'indiscutable responsabilité d'infections virales dans la thyroïdite subaiguë.

L'infection virale pourrait soit conduire à une altération génique de constituants thyroïdiens, soit induire une activation locale de type inflammatoire et immunologique susceptible d'augmenter l'expression par les cellules thyroïdiennes des molécules HLA de classe I, ou d'induire celle de classe II. Les cellules thyroïdiennes auraient ainsi la capacité d'activer les lymphocytes T auto-réactifs spécifiques comme de véritables cellules présentatrices d'antigène (9).

Plusieurs virus ont été suspectés comme pouvant jouer un rôle dans la pathogénie de la maladie de Basedow.

Des études ont été réalisées sur le possible rôle des Spumarétrovirus humains dans la pathogénie de la maladie de Basedow. A ce jour, il n'a pas été trouvé d'association significative entre les Spumarétrovirus et la maladie de Basedow (46).

De même, le virus de l'hépatite C a été étudié et plus particulièrement les Ac antiviral de l'hépatite C ont été suspectés. Trente-neuf patients ont été étudiés. Dix-huit d'entre eux avaient une maladie de Basedow, cinq avaient une thyroïdite de Hashimoto et seize patients avaient une thyroïdite auto-immune. Chez quatorze de ces trente-neuf patients, on a montré un dosage d'Ac antiviral de l'hépatite C positif. Mais ces résultats n'ont été confirmés par un second dosage que seulement chez quatre d'entre eux. Ces quatre patients étaient atteints de la maladie de Basedow. Le virus de l'hépatite C a été trouvé chez trois de ces Basedowiens. Les Ac antiviral de

l'hépatite C et l'ARN (acide ribonucléique) du virus de l'hépatite C n'ont pas été trouvés chez les patients atteints de thyroïdite de Hashimoto, ni chez les patients atteints de thyroïdite asymptomatique. L'ARN du virus de l'hépatite C a été trouvé chez un cinquième des patients Basedowiens, et chez aucun des autres patients étudiés (peut-être à cause du faible nombre de l'échantillon testé). Pour clarifier la nature de ces associations des études supplémentaires seront nécessaires (29).

#### d) L'iode

L'iode fait partie intégrante des hormones thyroïdiennes.

Un apport d'iode quotidien suffisant est indispensable au bon fonctionnement de la glande thyroïde. La principale source d'iode est alimentaire. Une carence alimentaire est possible notamment dans certaines régions du monde. Cette carence est à l'origine d'un goitre endémique. A l'inverse, un excès d'iode peut aussi avoir une origine alimentaire ou pharmacologique (produits de contrastes iodés radiologiques, certains médicaments).

La thyroïde s'adapte normalement à un apport d'iode non approprié, mais dans certaines limites. Lorsque l'équilibre est rompu, la carence ou l'excès d'iode sont à l'origine de certaines pathologies thyroïdiennes (goitre endémique, dysthyroïdies) (23) .

L'iode est actuellement considéré comme pouvant favoriser l'émergence des MTAI. L'épidémiologie a montré une corrélation entre l'apport iodé d'une part et la prévalence des MTAI, ou le degré d'infiltration lymphocytaire thyroïdien, ou la présence d'anticorps antithyroïdiens, d'autre part. Des observations expérimentales de même signification ont été faites: l'iode a augmenté l'inductibilité de la thyroïdite

et l'incidence des thyroïdites expérimentales spontanées, que la carence iodée a diminué (9).

Qu'en est-il pour la maladie de Basedow?

Une étude a recherché les effets des variations de la concentration en iode sur l'intensité du processus auto-immun intrathyroïdien dans la maladie de Basedow.

Les résultats ont montré que des doses élevées d'iodure ont aggravé le processus auto-immun intrathyroïdien dans la maladie de Basedow, en induisant une accumulation de cellules immunocompétentes impliquées dans la présentation de l'antigène et la production d'anticorps (35).

D'autre part, l'excès d'iodure a diminué l'efficacité des ATS au cours de la maladie de Basedow et a augmenté la fréquence des rechutes (9).

L'iodure pourrait induire ces phénomènes dysimmunitaires par différents mécanismes:

- l'iodation de la Tg augmente son antigénicité (3).

- l'iodure pourrait favoriser la maturation des cellules dendritiques à partir des monocytes et ainsi entraîner une accumulation de cellules dendritiques au sein de la thyroïde (3).

- l'iodure en excès pourrait exercer un effet toxique sur les cellules épithéliales thyroïdiennes, entraînant ainsi la libération d'antigènes capables de stimuler les cellules dendritiques (3).

- l'iodure pourrait augmenter directement l'activité des cellules B et de certaines classes de cellules T, et indirectement celle des macrophages (3).

### **e) Le lithium**

Le lithium paraît inhiber la fonction immunosuppressive des lymphocytes T (9).

Une étude a été faite pour déterminer le rôle du lithium dans l'étiopathologie des MTAI (47). Deux groupes de patients atteints de troubles psychoaffectifs (dépression, psychose maniaco-dépressive) ont été étudiés. Un groupe était traité par lithium et l'autre groupe recevait un traitement à visé psychiatrique différent. Tous les patients étudiés n'avaient pas de pathologie thyroïdienne au début de l'étude. Les résultats de cette étude ont confirmé que le traitement par lithium augmente l'incidence des anticorps antithyroïdiens chez les patients traités; et entraîne un certain nombre d'anomalies immunologiques identiques à celles retrouvées chez les patients atteints de MTAI (notamment la diminution des lymphocytes T suppresseurs dans le sang). Ces anomalies immunologiques ne sembleraient pas corrélées à la lithémie, ni à la dose de lithium. Ces résultats ont suggéré que le lithium stimule la formation des anticorps antithyroïdiens chez les sujets prédisposés, ceci pouvant conduire au développement d'une MTAI chez de tels patients (47).

### **f) Autres facteurs déclenchants**

Certaines hormones et certains toxiques chimiques pourraient avoir un rôle dans l'émergence des MTAI (9).

Des polluants organiques produits par le charbon ont été impliqués dans l'augmentation de la prévalence du goitre et des anticorps antithyroïdiens, mais aucun lien avec l'augmentation de la prévalence de la maladie de Basedow n'a été établi (21,39).

**CHAPITRE III**

**DISCUSSION**

### III. Discussion

Comme nous venons de le voir la physiopathologie de la maladie de Basedow est complexe, et beaucoup de points restent encore inconnus aujourd'hui.

Nous n'avons étudié que deux cas de maladie de Basedow conjugale, et il y a peu de description de maladie de Basedow conjugale dans la littérature médicale. Aucune donnée officielle n'existe sur la vraie prévalence de la maladie entre les couples mariés (22). Cependant, connaissant la prévalence de la maladie de Basedow chez l'homme et la femme et si l'on considère que chaque conjoint a un risque indépendant d'avoir la maladie, lors on peut déterminer le nombre de couples susceptibles d'être atteints de maladie de Basedow. Comme nous l'avons déjà vu la prévalence de la maladie de Basedow est de 1,6/1000 chez l'homme et de 19/1000 chez la femme. En 1990, l'INSEE ( Institut National de la Statistique et Etudes Economiques) avait recensé 6 366 259 couples en France (couples mariés et couples vivant en union libre). Le nombre statistique de couples atteints de maladie de Basedow conjugale en France serait donc de 193 couples ( $1,6/1000 \times 19/1000 \times 603660259$ ). Nous n'avons cependant retrouvé aucun cas de maladie de Basedow conjugale dans la littérature Française.

Un calcul identique a été réalisé aux Etats-Unis (21). En utilisant des intervalles de prévalence de 2,5 à 20 pour 1000 femmes et de 0,2 à 2 pour 1000 hommes, il a été estimé approximativement que 20 à 1500 couples mariés avaient une maladie de Basedow aux Etats-Unis. On peut citer qu'un couple célèbre, un président Américain et sa femme ont été atteint de maladie de Basedow conjugale (32).

Les calculs que nous avons fait tiennent compte uniquement d'un risque indépendant pour le mari et la femme d'avoir une maladie de Basedow.



En raison du faible échantillon étudié nous n'avons pas pu tirer de conclusions précises. L'analyse de ces observations cliniques confirme les données déjà connues sur l'étiopathologie de la maladie de Basedow.

La maladie de Basedow est une maladie auto-immune, et l'on a retrouvé les Ac antithyroïdiens dans les bilans immunologiques de nos patients.

Les conjoints étudiés n'ont pas été atteints de la maladie de Basedow en même temps. Pour le couple G, le mari a été dépisté en 1979 et sa femme en 1995 soit seize ans après. Pour le couple R, le mari a été dépisté en décembre 1992 et sa femme en avril 1994 soit environ un an et demi après.

#### **La prédisposition génétique de la maladie de Basedow :**

L'étude du premier couple G, montre l'importance de la prédisposition génétique de la maladie de Basedow. En effet, ces époux non-consanguins ont tous les deux des antécédents familiaux de maladie de Basedow. Leurs parents leurs ont transmis un facteur de risque de la maladie.

Le mari a ces deux parents atteints de la maladie, alors que son frère et sa sœur ne sont pas atteints de maladie de Basedow. On sait que le patient est HLA B8 positif, gène HLA plus souvent associé à une maladie de Basedow sévère et présentant une atteinte oculaire. Il n'a pas été retrouvé d'ophtalmopathie pour ce patient, mais sa maladie a été récidivante. On ne connaît pas les marqueurs génétiques de ces parents, ni de son frère et de sa sœur.

La femme n'a que sa mère atteinte de maladie de Basedow et aucune de ses sœurs n'ont été atteintes de MTAI . Les marqueurs HLA ne sont pas connus. Cette famille fait parti de l'étude Française en cours.

L'étude du couple R retrouve cette prédisposition génétique pour la femme. En effet, la mère de Madame R a été atteinte de maladie de Basedow, mais aucun de ses frères et sœurs ne sont atteints de MTAI. D'après les renseignements que nous avons, le mari n'a aucun antécédent familial connu de maladie de Basedow. Les marqueurs HLA de ce couple ne sont pas connus.

Il aurait été intéressant de connaître les marqueurs HLA des deux couples, mais aussi ceux de leurs parents, de leurs frères et sœurs, pour savoir s'ils ont un ou des gènes HLA qui augmentent le risque de maladie de Basedow alors qu'ils ne sont pas tous malades. Les sujets non malades ont peut-être des gènes protecteurs?

Si des gènes HLA prédisposant à la maladie de Basedow étaient trouvés chez ces sujets non malades, ceci renforcerait les données qui considèrent que l'action d'autres facteurs serait nécessaire pour déclencher la maladie chez ces sujets génétiquement prédisposés.

#### **Les facteurs environnementaux :**

Plusieurs facteurs environnementaux sont connus aujourd'hui. D'après les données scientifiques, ils seraient au même titre que la génétique des facteurs de risque de la maladie de Basedow. La recherche de tels facteurs a été faite chez nos deux couples. Sur les quatre patients étudiés, trois ont signalé avoir connu des situations stressantes avant le diagnostic de leur maladie thyroïdienne. Il s'agissait soit de problème de santé pour les deux femmes (maladie thyroïdienne de leurs maris et/ou de leur fils), soit de problèmes professionnels (chômage) pour Monsieur G.

Le cas de Monsieur G semblait plus évocateur de l'action du stress puisqu'il avait d'importants problèmes professionnels en 1978 et 1979, sa maladie ayant été

diagnostiquée en juin 1979. Lors de la récurrence de sa maladie en 1998, le patient qualifiait sa vie de globalement stressante, sans signaler d'événement particulier.

En ce qui concerne l'intoxication tabagique, on a constaté que trois patients sur quatre étaient fumeurs avant le diagnostic de leur maladie de Basedow.

Pour le couple R, tous les deux étaient fumeurs et avaient vécu dans un environnement familial de fumeurs.

Pour le couple G, seul Monsieur G était fumeur. Pour Madame G, on peut parler de tabagisme passif, puisqu'elle a vécu avec un fumeur.

Nous n'avons pas de renseignement sur d'éventuels épisodes infectieux chez ces deux couples.

Il n'y a pas eu de prise de médicament à base d'iode, ni de lithium. Il aurait été cependant intéressant de calculer l'iodurie et la lithémie.

Tous nos patients ont au moins un facteur de risque environnemental (tabac ou stress), certains ayant les deux facteurs de risque. Il ne semble pas y avoir de corrélation dans nos cas étudiés entre le nombre de facteurs de risque et la précocité d'apparition de la maladie.

Il aurait été intéressant de faire une enquête chez les parents, les frères et sœurs de nos patients, pour rechercher ces facteurs de risque environnementaux.

Nous ne connaissons actuellement qu'un nombre limité de facteurs de risque environnementaux, notamment en raison du faible nombre de maladie de Basedow conjugale signalé par les médecins.

Les connaissances médicales sur la maladie de Basedow s'accordent pour dire que c'est la conjonction d'une combinaison de gènes et de facteurs environnementaux qui déclenche la maladie (11).

Une meilleure connaissance des facteurs de risque environnementaux aurait un intérêt pour la prévention de la maladie de Basedow. Les médecins auraient à faire un travail de prévention auprès des sujets ayant des antécédents familiaux de maladie de Basedow.

Les médecins devraient donc être encouragés à signaler les cas de maladie de Basedow conjugale pour apporter plus de lumière sur la relation entre les facteurs génétiques et environnementaux dans l'étiologie de ces troubles (22).

Nous pourrions donc suggérer par exemple la réalisation d'une enquête auprès des services d'endocrinologie.

## CONCLUSION

## CONCLUSION

La découverte de cas de maladie de Basedow conjugale reste encore aujourd'hui exceptionnelle, mais leur étude permet d'approfondir la réflexion sur l'étiopathologie de cette maladie thyroïdienne auto-immune. Ainsi à la prédisposition génétique de la maladie de Basedow s'ajoutent des facteurs de risque environnementaux capables d'induire la maladie chez ces patients prédisposés. Mais il reste encore de nombreuses interrogations sur la physiopathologie de cette affection thyroïdienne.

Une étude française, dans laquelle la famille G est incluse, est en cours pour tenter d'identifier les gènes candidats dans la maladie de Basedow et la thyroïdite de Hashimoto. L'identification de ces gènes candidats devrait aider à la compréhension des mécanismes physiopathologiques, et ces gènes pourront être testés dans d'autres maladies auto-immunes à la recherche de mécanismes physiologiques communs.

A l'avenir, l'étude sur une plus grande échelle des cas de maladie de Basedow conjugale permettrait de mieux appréhender les facteurs environnementaux, et de déterminer avec plus de précision leur rôle dans l'étiopathologie de la maladie de Basedow.

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Adams D D, FASTER F N, Howie J B, Kennedy T H, Kilpatrick J A, Stewart R D. Stimulation of the human thyroid by infusion of plasma containing LATS protector. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974; 39: 826-832.
2. Allannic H. Maladie de Basedow. Dans: Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger J L, Wémeau JL. La thyroïde de la physiopathologie cellulaire aux dysfonctions. Des concepts à la pratique clinique. Paris: Expansion Scientifique Française 1992: 351-359.
3. Anonyme. Deuxième Symposium du Club Thyroïde. Echos du dixième Congrès International de la Thyroïde. La Haye. Février 1991; et de l'European Thyroid Association. Hanovre. Aout 1991. Merck Clevenot Endocrinologie.
4. Aubert V. Quatrième Symposium du Club Thyroïde. Auto-immunité. Toronto 1995.
5. Bach J F, Caillat-Zucman S. Genetics of autoimmune endocrine disease. *Springer Seminars in Immunopathology* 1993; 14: 239-252.
6. Baldini M, Pappalettera M, Lecchi L, Orsatti A, Meroni L, Tozzi R, Scalamogna M, Cantalamessa L. Human lymphocyte antigens in Graves' disease: correlation with persistent course of disease. *Am J Med Sci* 1995; 309: 43-48.



7. Barlow A B, Wheatcroft N, Watson P, Weetman A P. Association of HLA-DQA1 0501 with Graves' disease in English Caucasian men and women. *Clin Endocrinol Oxf* 1996; 44: 73-77.
8. Bartalena L, Bogazzi F, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Martino E. Cigarette smoking and the thyroid. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 507-512.
9. Béné M C. Mécanismes généraux de l'immunité cellulaire et humorale. Dans: Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger J L, Wémeau JL. *La thyroïde de la physiopathologie cellulaire aux dysfonctions. Des concepts à la pratique clinique.* Paris: Expansion Scientifique Française 1992: 174-178.
- 9 bis. Beressi J P, Toubert M E, Tournier-Lasserve E, Maugendre D, Wemeau J L, Archambeaud-Mouveroux F, Cohen R, Ghaly I, Bakiri F, Misrahi M, Lathrop M, Vexiau P. Transmission of auto-immune thyroid diseases in multiplex families : preliminary clinical data. ETA MUNICH 1997.
10. Burgi U, Gerber H, Peter H J. Clinical aspects, diagnosis and drug therapy of hyperthyroidism. *Schweiz Med Wochenschr* 1995 Aug; 125: 1489-1494.
11. Cambon-Thomsen A, Roth M P. Génétique des maladies auto-immunes. *Rev Prat* 1994; 44: 43-51.

12. Carnaud C. Les coopérations cellulaires dans les réponses immunes. *Rev Prat* 1994; 44: 13-19.
13. Charron D, Khalil I. Le complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme: le système HLA. *Rev Prat* 1994; 44: 20-27.
14. Chen YL, Chang TC, Chen CJ. Influence of smoking on Graves' disease with or without ophtalmopathy and non toxic nodular goiter in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1994; 93: 40-44.
15. Chevallier J M. La glande thyroïde maladie de Basedow. *Soins Chirurgie* 1993; 152: 43-44.
16. Cuddihy R M, Bahn R S. Lack of an independent association between the human leukocyte antigen allele DQA1 0501 and Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 847-749.
17. Davies T F, Kendler D L. Mecanisms of human autoimmune thyroid disease 1992. In: LiVolsi, DeLellis, eds. *Pathobiology of the parathyroid and thyroid glands*. Williams, Wilkins 1993: 103-107.
18. David P, Sendrowski, OD. Hyperthyroïdism. *Optometry Clinics* 1994; 3: 87-97.
19. Delbende C. Neurobiologie de la réponse au stress. Dans: Servant D, Parquet Ph-J, eds. *Stress, anxiété et pathologies médicales*. Paris: Masson, 1995: 56-76.

20. Druet P. Auto-immunité. Rev Prat 1994; 44: 9-11.
21. Ebner S A, Badonnel M C, Altman L K, Braverman L E. Conjugal Graves disease. An of Inter Med. 1992; 116: 479-481.
22. Emilie D, Galanaud P. Cytokines et auto-immunité. Rev Prat 1994; 44: 28-31.
23. Galofre JC, Garcia-Mayor RVG, Fluiters E, Fernandez-Calvet L, Rego A, Paramo C, Andrade MA. Incidence of different forms of thyroid dysfunction and its degrees in an iodine sufficient area. Thyroid 1994; 6: 49-54.
24. Hors J. HLA et maladies. Dans: Godeau P, eds. Traité de Médecine. Tome I. Paris: Flammarion, deuxième édition: 348-349.
25. Jankovic S M, Radosavljevic V R, Marinkovic J M. Risk factors for Graves' disease. Eur J Epidemiol 1997; 13: 15-18.
26. Joly J. Hyperthyroïdie. In: Godeau P, eds. Traité de Médecine. Tome II. Paris: Flammarion, deuxième édition: 2279-2285.
27. Kung AW. Life events, daily stresses and coping in patients with Graves' disease. Clin Endocrinol 1995; 42: 303-308.

28. Leenhardt L, Delbot T, Toubert M E, Le Guillouzic D, Laurent M F, Guillausseau C, Aurengo A. Hyperthyroïdies. In: EMC 10003 A-10: 1-15.
29. Leri O, Sinopoli M T, Di-Puma M A, Paggi A. Hepatitis C virus antibodies and Graves' disease. *Brit Med J* 1995; 310: 128-129.
30. Lisker-Melman M et al. Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alpha. *Gastroenterology* 1992; 102: 2155-2160.
31. Malthièry Y, Vassart G. La thyroglobuline: la prohormone thyroïdienne. Dans: Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger J L, Wémeau JL. La thyroïde de la physiopathologie cellulaire aux dysfonctions. Des concepts à la pratique clinique. Paris: Expansion Scientifique Française 1992: 24-29.
32. Mulvihill J E. Luck and the President's Health. *Conn Med* 1991 ; 55: 423-424.
33. Orgiazzi J. Auto-immunité thyroïdienne humaine. Dans: Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger J L, Wémeau JL. La thyroïde de la physiopathologie cellulaire aux dysfonctions. Des concepts à la pratique clinique. Paris: Expansion Scientifique Française 1992: 180-186.
34. Osorio-salazar C, Lecomte P, Madec A M, Baulieu J L. Maladie de Basedow succédant à une hypothyroïdie primitive auto-immune. Paris: Masson 1994; 55: 185-189.

35. Paschke R, Vogg M, Winter J, Wawschinek O, Eber O, Usadel KH. The influence of iodine on the intensity of the intrathyroidal autoimmune process in Graves' disease. *Autoimmunity* 1994; 17: 319-325.
36. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* 1993; 269: 479-482.
37. P Reed Larsen, Sidney H Ingbar. The thyroid gland. In: Wilson, Foster, eds. *Textbook of Endocrinology*. Philadelphia. W B Saunders Compagny. 8 th Edition: 419-429.
38. Sauer P, Brandes B, Mahmariam R R. Lower extremity manifestations of Graves' disease. *J Foot Surg* 1995; 34: 489-497.
39. Sharma SC. Conjugal Graves' disease. *Indian Pediatrics* 1993; 30: 1454-1456.
40. Soliman M, Kaplan E, Guimaraes V, Yanagawa T, DeGroot L J. T-cell recognition of residue 158-176 in thyrotropin receptor confers risk for development of thyroid autoimmunity in sibling in a family with Graves' disease. *Thyroid* 1996; 6: 545-551.
41. Sonino N, Girelli ME, Boscaro M, Fallo F, Burnardo B, Fava GA. Life events in the pathogenesis of Graves' disease. A controlled study. *Acta Endocrinol* 1993; 128: 293-296.

42. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F. The spectrum of thyroid disease in a community: the whickham survey. *Clin Endocrinol* 1977; 7: 481-493.
43. Vassart G. Le récepteur de la TSH. Dans: Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger J L, Wémeau JL. *La thyroïde de la physiopathologie cellulaire aux dysfonctions. Des concepts à la pratique clinique.* Paris: Expansion Scientifique Française 1992: 64-74.
44. Vassart G, Abramowicz M. La thyroperoxydase: enzyme clé de l'hormonogénèse. Dans: Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger J L, Wémeau JL. *La thyroïde de la physiopathologie cellulaire aux dysfonctions. Des concepts à la pratique clinique.* Paris: Expansion Scientifique Française 1992: 29-32.
45. Yanagawa T, DeGroot L J. HLA class II associations in Africa-American female patients with Graves' disease. *Thyroid* 1996; 6: 37-39.
46. Yanagawa T, Ito K, Kaplan EL, Ishikawa N, DeGroot LJ. Absence of association between human spumaretrovirus and Graves' disease. *Thyroid* 1995; 5: 379-382.
47. Wilson R, McKillop J H, Crocket G T, Pearson C, Jenkins C, Burns F, Burnett A K, Thomson J A. The effect of lithium therapy on parameters thought to be

involved in the development of autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol* 1991; 34: 357-361.

48. Zittoun R, Samama M, Marie J P. Manuel d'hématologie. Doin 1988; 161, 194-195.

## ANNEXE:

Lettre et questionnaire adressés aux deux familles étudiées

Madame, Monsieur

Je prépare actuellement en accord avec le professeur ARCHAMBEAUD Françoise du service de Médecine Interne du CHU de Limoges ma thèse de docteur en médecine. Le sujet de cette thèse de médecine concerne la maladie de Basedow. J'ai effectué mes études de médecine à Limoges et au cours de ma formation médicale j'ai étudié vos dossiers cliniques dans le service de Médecine Interne. Je me permets de vous adresser un petit questionnaire pour obtenir certains renseignements complémentaires concernant cette maladie. Tous ces renseignements resteront anonymes.

Vous trouverez dans ce courrier des exemplaires pour chacun de vous. Je joins une enveloppe timbrée à mon adresse personnelle pour que vous m'adressiez vos réponses. Je vous remercie d'avance.

Veillez agréer Madame, Monsieur l'expression de mes sentiments les meilleurs.



## Questionnaire

1. Quels sont vos antécédents personnels médicaux et chirurgicaux ?
2. Avez-vous des frères et des sœurs ? Si oui donner le nombre et le sexe.
3. Avez-vous des enfants ? Préciser le nombre et le sexe de chacun d'eux.
4. Quels sont vos antécédents familiaux (maladies de vos parents, de vos frères, sœurs, enfants et en particulier les maladies de la thyroïde) ?
5. Avant le diagnostic de votre maladie de la thyroïde habitez-vous toujours dans la région de Limoges ? Préciser votre lieu de résidence.
6. Quelle était votre profession lors du diagnostic de votre maladie thyroïdienne ?  
Si votre situation professionnelle a changé, préciser les différents métiers que vous avez exercés.
7. Fumez-vous ? Si oui depuis quel âge. Les membres de votre famille fument-ils ?
8. Le diagnostic de votre maladie de la thyroïde a-t-il été fait avant votre mariage ? Préciser à quel âge vous vous êtes marié.
9. Existe-t-il un lien de parenté même très éloigné entre vous et votre femme ? Si oui, préciser le degré de parenté.
10. Prenez-vous un traitement juste avant le diagnostic de votre maladie de la thyroïde ? Si oui, préciser le nom des médicaments (en particulier des médicaments comme la cordarone, le lithium, ou des produits à base d'iode).
11. Avez-vous connu des événements stressants avant le diagnostic de votre maladie de la thyroïde ?  
On considère comme problème par exemple: des problèmes de couple, la perte d'un travail ou des problèmes dans le travail, le décès d'un proche, des problèmes de santé, un changement important dans votre vie quelle qu'en soit la raison, etc.

## TABLE DES MATIERES

## TABLE DES MATIERES

<b>I.</b>	<b>MALADIE DE BASEDOW CONJUGALE .....</b>	<b>12</b>
A.	DESCRIPTION DES OBSERVATIONS .....	13
1.	<i>Famille G</i> .....	13
a)	Arbre généalogique .....	13
b)	Description des observations .....	13
2.	<i>Famille R</i> .....	23
a)	Arbre généalogique .....	23
b)	Description des observations .....	23
3.	<i>Autres exemples de Maladie de Basedow conjugale extraits de la littérature médicale ...</i>	29
a)	Arbre généalogique de la famille X.....	29
b)	Description des observations .....	30
c)	Arbre généalogique de la famille Y.....	32
d)	Description des observations .....	33
<b>II.</b>	<b>LA MALADIE DE BASEDOW .....</b>	<b>37</b>
A.	EPIDÉMIOLOGIE .....	37
B.	PHYSIOPATHOLOGIE.....	37
1.	<i>Maladie de Basedow: maladie auto-immune</i> .....	38
a)	Rappels d'immunologie .....	38
(1)	La réponse immune normale .....	38
(2)	La tolérance .....	43
(3)	L'auto-immunité.....	44
b)	Les antigènes thyroïdiens .....	46
(1)	Le récepteur de la TSH (TSHR) .....	46
(a)	Structure du récepteur .....	48
(b)	Le TSHR comme cible de l'auto-immunité .....	49
(2)	La thyroglobuline .....	50
(a)	Structure et rôle de la Thyroglobuline.....	50
(b)	La Thyroglobuline et l'auto-immunité.....	51
(3)	La thyroperoxydase .....	52

(a) Structure et rôle de la thyroperoxydase.....	52
(b) La thyroperoxydase et l'auto-immunité.....	52
(4) Antigène commun à l'orbite et à la thyroïde.....	53
c) Les anticorps antithyroïdiens.....	55
(1) Les anticorps antirécepteur de la TSH (antiTSHR).....	55
(2) Les anticorps antithyroglobuline (antiTg).....	60
(3) Les anticorps antithyroperoxydase (antiTPO).....	60
(4) Les autres auto-anticorps.....	63
d) Rôle des cellules T dans l'auto-immunité.....	64
(1) Les sous-populations de lymphocytes T.....	64
(2) Le rôle des cellules T dans la maladie de Basedow.....	67
(a) Analyse des lymphocytes T circulants.....	67
(b) Analyse des lymphocytes T intrathyroïdiens.....	69
(c) Les molécules d'adhésion.....	70
(d) Les cellules présentatrices d'antigène.....	71
(e) Analyse des clones T intrathyroïdiens.....	72
(f) Analyse des gènes codant pour les deux chaînes du récepteur T des lymphocytes intrathyroïdiens.....	73
(g) Lymphocytes T et ophtalmopathie.....	74
e) Les arguments histologiques en faveur d'une pathologie auto-immune.....	75
f) Le rôle des cytokines dans l'auto-immunité.....	76
(1) Cytokines et immunité.....	77
(2) Les effets des cytokines sur les cellules thyroïdiennes.....	77
(3) Les cytokines utilisées en thérapeutique.....	79
g) Le rôle des fibroblastes.....	80
(1) Les fibroblastes et l'ophtalmopathie Basedowienne.....	81
2. <i>Maladie de Basedow: les facteurs de prédisposition</i> .....	82
a) L'âge.....	82
b) Le sexe.....	82
c) La prédisposition génétique.....	83
(1) Le complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme (CMH): le système HLA (Human Leucocyte Antigen).....	83

(a) Gènes et molécules HLA de classe II.....	84
(b) Fonction de présentation de l'antigène par les molécules HLA de classe II .....	86
(2) Système HLA et maladie de Basedow .....	87
(a) Les combinaisons de gènes HLA en fonction de l'appartenance ethnique du patient. ....	88
(b) Les variations de combinaison génique en fonction de l'expression clinique et de la sévérité de la maladie de Basedow.....	90
(c) Les gènes protecteurs .....	90
(d) Les études en cours .....	91
3. <i>Maladie de Basedow: les facteurs déclenchants ou les facteurs environnementaux</i> .....	93
a) Le stress.....	93
(1) Les réponses psychobiologiques au stress.....	94
(2) Interactions entre le système neuro-endocrinien et le système nerveux sympathique.....	95
(3) Stress et maladie de Basedow .....	99
b) Le tabac.....	100
(1) Composants de la fumée du tabac.....	101
(2) Tabac et goitre.....	102
(3) Tabac et Basedow ophtalmique .....	103
c) Les agents infectieux .....	105
(1) Le rôle des bactéries.....	105
(2) Le rôle des virus .....	106
d) L'iode .....	107
e) Le lithium.....	109
f) Autres facteurs déclenchants .....	109
<b>III. DISCUSSION .....</b>	<b>111</b>

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1: REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE (D'APRÈS ZITTOUN R ET COLL. (48)).	39
FIGURE 2: REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DES PRINCIPALES INTERACTIONS ET COOPÉRATIONS ABOUTISSANT À UNE RÉPONSE IMMUNE CELLULAIRE OU HUMORALE (D'APRÈS CARNAUD C (12)).	40
FIGURE 3: RÉCEPTEURS ET LIGANDS IMPLIQUÉS DANS LA PRÉSENTATION ANTIGÉNIQUE ET LA COSTIMULATION (D'APRÈS CARNAUD C (12)).	42
FIGURE 4: ORIGINE DES CELLULES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE.	44
FIGURE 5: INTERACTIONS ENTRE LE SYSTÈME HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE ET LA GLANDE THYROÏDE (D'APRÈS DAVID P ET COLL (18)).	47
FIGURE 6: REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DU RÉCEPTEUR DE LA TSH HUMAINE. LES SYMBOLES Y REPRÉSENTENT LES SITES POTENTIELS DE GLYCOSYLATION (D'APRÈS VASSART G (43)).	49
FIGURE 7: RÔLE DES SOUS-POPULATIONS DE LYMPHOCYTES T AUXILIAIRES (TH 1 ET TH 2) DANS LA RÉGULATION DES RÉPONSES IMMUNES (D'APRÈS CARNAUD C (12)).	66
FIGURE 8: STRUCTURE PROTÉIQUE DES MOLÉCULES HLA DE CLASSE I ET DE CLASSE II (D'APRÈS CHARRON D ET COLL. (13)).	85
FIGURE 9: DIVERSITÉ DES GÈNES ET DES MOLÉCULES HLA DE CLASSE II (DP, DQ, DR) (D'APRÈS CHARRON D ET COLL. (13)). LA LETTRE W SIGNIFIE QUE L'AG EST EN ATTENTE DE RECONNAISSANCE DANS LA NOMENCLATURE DÉFINITIVE.	86
FIGURE 10: INTERACTIONS ENTRE LE SYSTÈME NEURO-ENDOCRINIEN ET LE SYSTÈME NERVEUX SYMPATHIQUE. LES FLÈCHES EN TRAIT PLEIN INDIQUENT DES INFLUENCES STIMULATRICES, LES FLÈCHES EN POINTILLÉ INDIQUENT DES INFLUENCES INHIBITRICES (D'APRÈS DELBENDE C (19)).	98

**SERMENT D'HIPPOCRATE**

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir .

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



BON A IMPRIMER N° 33

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

LOPEZ-CRESPO Catherine – **Maladie de Basedow conjugale : à propos de deux cas** –  
135 p. ; ill. ; tab. ; (Thèse : Médecine ; Limoges ; 1998).

**RESUME :**

La maladie de Basedow est une maladie thyroïdienne auto-immune dont la physiopathologie reste complexe et imparfaitement élucidée. La prédisposition génétique de la maladie de Basedow, comme d'ailleurs celle de la thyroïdite chronique est bien établie et la recherche des gènes responsables est en cours. Cependant l'incidence de la maladie de Basedow chez les jumeaux monozygotes n'est que d'environ 50 p.100. Ceci a suggéré l'existence de facteurs environnementaux capables d'induire la maladie de Basedow chez des sujets prédisposés. La découverte exceptionnelle de cas de maladie de Basedow conjugale a pu renforcer cette hypothèse. Des cas de maladie de Basedow conjugale ont été rarement signalés dans la littérature mais il n'existe aujourd'hui aucune étude de la prévalence de la maladie de Basedow conjugale. Nous avons étudié deux cas de maladie de Basedow conjugale. Il semble que la conjonction d'une combinaison de gènes et de facteurs environnementaux soit nécessaire pour déclencher la maladie de Basedow. Parmi ces facteurs, on discute aujourd'hui le rôle du stress, du tabac, de certains agents infectieux, de l'iode et du lithium. L'étude de cas de maladie de Basedow conjugale sur une plus grande échelle pourrait permettre de mieux appréhender les facteurs environnementaux et de déterminer avec plus de précision leurs rôles dans l'étiopathologie de la maladie de Basedow.

**MOTS-CLES :**

- Agents infectieux
- Auto-immunité
- Basedow
- Génétique
- Maladie conjugale
- Physiopathologie
- Stress
- Tabac

**JURY :**

Président : Madame le Professeur ARCHAMBEAUD  
Juges : Monsieur le Professeur CUBERTAFOND  
Monsieur le Professeur DUMONT  
Monsieur le Professeur SALLE