Essai de validation du dosage des anticorps anti-récepteur de la TSH par une méthode immunologique Elisa sur une série de 218 cas

Bénédicte Carles Perrin

▶ **To cite this version:**

Bénédicte Carles Perrin. Essai de validation du dosage des anticorps anti-récepteur de la TSH par une méthode immunologique Elisa sur une série de 218 cas. Sciences du Vivant [q-bio]. 2002. hal-01738776

HAL Id: hal-01738776
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738776

Submitted on 20 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

161587
Doubk

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1
2002

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 172

SCD-UHP-NANCY
BIBLIOTHEQUE
MEDECINE

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée en
ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES

Par

BENEDICTE CARLES PERRIN

le 18 décembre 2002

ESSAI DE VALIDATION DU DOSAGE DES ANTICORPS ANTI-RECEPTEUR DE LA TSH PAR UNE METHODE IMMUNOLOGIQUE ELISA SUR UNE SERIE DE 218 CAS

Examinateurs de la thèse :

M. Weryha	Professeur	Président
M. Faure	Professeur	Juge
M^{elle} Béné	Professeur	Juge
M. Klein	Professeur	Juge

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1
D 007 216227 0

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1
2002

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N°

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée en
ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES

Par

BENEDICTE CARLES PERRIN

le 18 décembre 2002

ESSAI DE VALIDATION DU DOSAGE DES ANTICORPS ANTI-RECEPTEUR DE LA TSH PAR UNE METHODE IMMUNOLOGIQUE ELISA SUR UNE SERIE DE 218 CAS

Examinateurs de la thèse :

M. Weryha	Professeur	Président
M. Faure	Professeur	Juge
M^{elle} Béné	Professeur	Juge
M. Klein	Professeur	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs
du 1er Cycle : **Mme le Docteur Chantal KOHLER**
du 2ème Cycle : **Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
du 3ème Cycle : **Mr le Professeur Henry COUDANE**
de la Vie Facultaire : **Mr le Professeur Bruno LEHEUP**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Georges GRIGNON

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***

Professeur Jean-Claude HOEFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT
Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM
Professeur Jacques FELBLINGER

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : ***(Biologie cellulaire)***

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)***

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ – Professeur Paul-Michel MERTEZ

2ème sous-section : ***(Réanimation médicale)***

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD – Professeur Bruno LÉVY

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : ***(Thérapeutique)***

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes)***

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie)***

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)***

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie)***

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET
Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –
Professeur Christian de CHILLOU de CHURET

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT
Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie)***

Professeur Marc-André BIGARD
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***

-

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne)***

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL
Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY – Professeur Athanase BENETOS
Professeur Gisèle KANNY

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET

Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : ***(Endocrinologie et maladies métaboliques)***

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)***

Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIEWSKI – Docteur Véronique VENARD

2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Docteur Mickaël KRAMER – Docteur François ALLA

4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)***

Docteur Pierre GILLOIS

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)***

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)***

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

======

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Adrien DUPREZ

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A notre Maître et Président de Thèse :

Monsieur le Professeur G. WERYHA,
Professeur d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.
Nous avons eu la chance de bénéficier de vos multiples enseignements et de votre rigueur intellectuelle.
Nous sommes fiers de compter parmi vos élèves.
Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A nos Maîtres et Juges :

Mademoiselle le Professeur MC. BENE,
Professeur d'Immunologie

Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse.
Votre disponibilité et vos conseils ont été une aide précieuse dans l'élaboration de notre travail.

Monsieur le Professeur G. Faure,
Professeur d'Immunologie

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter d'être membre de notre jury.
Nous vous remercions de nous avoir offert de développer ce sujet fort intéressant qui nous a permis d'explorer les bases immunologiques de la thyroïde.
Que ce travail soit le témoignage de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur M. Klein,
Professeur d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter d'être membre de notre jury.
Nous avons pu apprécier, tout au long de notre internat, votre enseignement et la justesse de vos conseils qui nous guideront.
Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

A nos Maîtres,

Monsieur le Professeur J. Leclère,

L'étendue de vos connaissances et votre grande expérience clinique sont pour nous un exemple.
Acceptez l'expression de nos sentiments respectueux.

Monsieur le Professeur B. Charbonnel,

Vous nous avez permis d'effectuer un stage dans votre service et nous vous en exprimons toute notre gratitude.
Acceptez l'expression de nos sentiments respectueux.

Monsieur le Professeur F. Pénin,

Croyez à l'assurance de nos sentiments respectueux.

A la mémoire de Monsieur le Professeur F. Drouin,

A mes enfants, Jason, Thomas et Athanaïs,

Leurs sourires illuminent mes jours. Ils sont ma fierté et mon bonheur.
Je les remercie de leur patience et de leur générosité.
J'espère leur donner le bonheur qu'ils méritent.

A mon époux, Jean-Philippe,

Pour son soutien et son amour.
Pour m'avoir offert le plus beau des cadeaux : nos enfants.
Pour sa rigueur et ses conseils en informatique qui m'ont été très précieux dans l'élaboration de ce travail.

A mes parents,

Leur disponibilité et leur amour pour leurs enfants et petits-enfants sont des soutiens précieux.
Je les remercie chaleureusement de m'avoir permis de réaliser mes projets et mes rêves depuis mon enfance.
Je leur dédie ce travail. Avec tout mon amour.

A ma chère et tendre mamie,

Je te dois tous mes bons souvenirs de vacances depuis mes premiers pas.
Tu nous manques.

A mémé Maria,

Pour ton goût de l'apprentissage et ton ouverture d'esprit dont j'espère avoir un peu hérités.

A mamie Germaine,

En témoignage de ma plus grande affection.

A mes grand-pères,

A ma Marraine, et à ma chère cousine Patou,

A tous nos merveilleux moments passés en famille et aux futurs, qui seront, je l'espère, très nombreux.

A mes beaux-parents, Geneviève et Claude

Pour leur accueil chaleureux, leur soutien et leur grande disponibilité.

A Théodore, Nathan et leurs parents,

A toute ma famille.

A Sophie et sa famille,

Pour leur fidèle amitié depuis notre enfance.

A toi Béa, qui aurait fait une excellente pédiatre,

Tu nous manques.

A tous mes amis, et en particulier, Anne-Flore, Daphnée, Claire, Olivier et Patricia, Xavier et Angeline,

J'espère que nous pourrons multiplier les occasions de nous retrouver afin de créer de nouveaux souvenirs.

A tous mes cointernes, en particulier, Stéphanie, Elise, Vanessa, Frédérique, Laurence, Agnès et Eric.

Je vous souhaite tous mes vœux de réussite professionnelle et familiale.

A l'ensemble des P.H et assistants chefs de cliniques

Pour tout ce qu'ils m'ont appris, en particulier le Dr Sylvie Denet et le Dr So.

A Anne De March,

Pour son aide précieuse en Immunologie.

A l'ensemble du personnel des services d'Endocrinologie et de Diabétologie, du Laboratoire d'Immunologie et des autres services que j'ai eu l'occasion de côtoyer au cours de mon internat,

Pour leur gentillesse et leur disponibilité.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

SOMMAIRE

SOMMAIRE **14**

INTRODUCTION **18**

HISTORIQUE **20**

LES MALADIES AUTO-IMMUNES THYROIDIENNES **23**

LES ANTICORPS ANTI-THYROGLOBULINE : 25
La thyroglobuline : *25*
Applications cliniques du dosage des auto-anticorps anti-thyroglobuline : *26*
LES ANTICORPS ANTI-THYROPEROXYDASE : 27
La thyropEroxydase : *27*
Applications cliniques du dosage des anticorps anti-thyropéroxydase (anti-TPO) : *27*
LES AUTO-ANTICORPS ANTI-TRANSPORTEURS D'IODURE NIS 32
Le transporteur d'iodure NIS : *32*
Applications cliniques du dosage des auto-anticorps anti-transporteurs d'iodure *32*
ANTICORPS ANTI-RECEPTEUR DE LA TSH 33

LA MALADIE DE BASEDOW **34**

EPIDEMIOLOGIE 35
CLINIQUE 35
PHYSIOPATHOGENIE 36
L'ORBITOPATHIE : 37
Epidémiologie *37*
Histologie *38*
Ophtalmopathie et auto-immunite *38*
FACTEURS DE PREDISPOSITION A LA MALADIE AUTO-IMMUNE THYROÏDIENNE : 39
Facteurs génétiques : *39*
Facteurs environnementaux : *39*
Le tabac : 39
L'Iode : 40
Facteurs hormonaux : 40
Facteurs infectieux 41
Stress 41

LA THYREOSTIMULINE **42**

GENERALITES 43
STRUCTURE DE LA TSH : 43
Structure protéique : *43*
Structure hydrocarbonée : *44*
La liaison TSH-récepteur de la TSH : *45*
ROLE FONCTIONNEL DE LA TSH : 45
REGULATION DE LA TSH : 47

CARACTERISTIQUES DES ANTICORPS ANTI-RECEPTEUR DE LA TSH **48**

GENERALITES 49
ORIGINE DES ANTICORPS ANTI-RECEPTEUR DE LA TSH 49
MECANISME DE L'AUTO-IMMUNITE DANS LA MALADIE DE BASEDOW : 49
ROLE DES AUTO-ANTICORPS ANTI-RECEPTEUR DE LA TSH DANS LA MALADIE DE BASEDOW : 50
PARTICIPATION DES AUTO-ANTICORPS A LA PATHOGENIE DE LA MALADIE AUTO-IMMUNE 51
CLASSIFICATION DES ANTICORPS ANTI-RECEPTEUR DE LA TSH : 51
les anticorps anti-récepteur de la TSH stimulants : TSAb *52*
les anticorps inhibant la liaison de la TSH à son récepteur :TBII *52*

LE RECEPTEUR THYROÏDIEN DE LA TSH : 54

GENERALITES 55
GENETIQUE 55
CARACTERISTIQUES DU RECEPTEUR DE LA TSH 56
LE CLONAGE 58
LE DOMAINE EXTRA-MEMBRANAIRE : 59
ROLE DE LA GLYCOSYLATION 60
LE CLIVAGE 61
LES SITES DE LIAISON DU RECEPTEUR DE LA TSH AVEC LA TSH ET LES ANTICORPS ANTI-RECEPTEUR DE LA TSH 62

INTERET DU DOSAGE DES ANTICORPS ANTI-RECEPTEURS DE LA TSH 67

DIAGNOSTIC POSITIF DE LA MALADIE DE BASEDOW ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL 68
DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE D'UNE EXOPHTALMIE 68
OUTIL DE SURVEILLANCE DES PATIENTS TRAITES PAR ANTI-THYROÏDIENS DE SYNTHESE 69
DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DES DYSFONCTIONS THYROÏDIENNES NEONATALES 70
AUTRES DYSTHYROÏDIES 71

LES METHODES DE DOSAGE DES ANTICORPS 72

GENERALITES 73
LES METHODES DIRECTES 73
La technique de Mac Kenzie : la détection du LATS [105] 73
Evaluation de la production d'AMPc 73
Numération des vésicules de colloïde 73
la méthode « lysosomiale » ou dosage cytochimique 73
LES MESURES INDIRECTES : 74
Méthode de dosage radio-isotopique de 1ère generation 74
Méthode de dosage radio-isotopique de 2ème génération 74
Méthode de dosage immunologique ELISA 75

MATERIEL ET METHODES 76

MATERIEL 77
METHODES 78
Methodologie 78
TROUSSE Elisa 78
Principe de la méthode Elisa 78
Eléments de la trousse Elisa (Photos en annexe) 79
Protocole d'utilisation 79
Statistiques : 81

RESULTATS 82

MALADIE DE BASEDOW 83
Concordance positive : 83
Concordance négative 84
Discordance 84
HYPERTHYROÏDIE 85
Concordance négative 85
Discordance 85
PATHOLOGIE THYROÏDIENNE EUTHYROÏDIENNE 85
Concordance négative 85
Discordance 86
CONCORDANCE DES RESULTATS 86
Maladie de Basedow 86

Ensemble des patients testés *86*
COEFFICIENTS DE CORRELATION 86
Maladie de Basedow *87*
Maladie de Basedow et concordance totale *87*
Concordance totale de l'ensemble des patients testés *87*
Ensemble des patients testés *88*
SENSIBILITE ET SPECIFICITE 89
COMPARAISON STATISTIQUE DES DEUX POPULATIONS ETUDIEES 89
DISCUSSION **90**
CONCLUSION **94**
BIBLIOGRAPHIE **96**
ANNEXE **111**
ANNEXE 1:TABLEAUX **112**
ANNEXE 2:PHOTOS **131**

INTRODUCTION

Décrite pour la première fois en 1785, la maladie de Basedow est la plus fréquente cause d'hyperthyroïdie dans le monde.
On considère aujourd'hui qu'il s'agit d'une maladie auto-immune, survenant sur un terrain génétiquement prédisposé,.imputable à l'effet d'anticorps anti-récepteur de la TSH qui stimulent le récepteur de la TSH.
Ces auto-anticorps circulants, stigmates de l'auto-immunité thyroïdienne, sont identifiables grâce à diverses méthodes de dosage, fonctionnelles ou d'immunomarquage.
Leur mise en évidence présente de multiples intérêts en pratique clinique, pour le diagnostic positif de la maladie de Basedow, notamment pour le suivi des patients basedowiens traités et l'établissement d'un score pronostic à l'arrêt du traitement.
Ces différents points seront développés plus loin.

Il est donc capital de pouvoir bénéficier d'une méthode de dosage fiable, rapide et simple d'emploi de ces auto-anticorps.
La seule technique de dosage utilisée en pratique clinique, qui présente actuellement ces caractéristiques, est la méthode radio-isotopique.
Comme cela sera développé ultérieurement, cette méthode est basée sur le principe de compétition entre les anticorps anti-récepteur de la TSH et de la TSH bovine radio-marquée à l'iode vis à vis de récepteurs de la TSH, d'origine porcine ou recombinante humaine.
Une nouvelle méthode, immunoenzymatique, basée sur le même principe de compétition, vis à vis de récepteurs porcins, entre de la TSH, liée à la biotine dans ce cas, et les anticorps anti-récepteur de la TSH, a été développée et testée par Bolton et son équipe.

Le but de ce travail était de tester cette nouvelle méthode de dosage immunoenzymatique et de la comparer avec la méthode radio-isotopique classiquement utilisée dans la pratique clinique en Endocrinologie, dans les pathologies thyroïdiennes, notamment la maladie de Basedow.

Par ailleurs, un point sur les récentes données de la littérature concernant les principaux acteurs impliqués dans la maladie de Basedow, a été réalisé.

HISTORIQUE

En 1835, Robert Graves, de l'hôpital Meath à Dublin, a identifié une maladie thyroïdienne associant un goitre, des palpitations et une exophtalmie chez six femmes enceintes et publié ces observations sous l'intitulé : « Newly observed affection of the thyroid gland in females »[1].

Préalablement, en 1786, Caleb Hillier Parry, un médecin libéral à Bath, en Grande-Bretagne, avait examiné un premier malade présentant un goitre diffus associé à une hyperthyroïdie.

Son rapport médical concernant huit patients n'a cependant pas été publié avant 1825, soit trois ans après sa mort.

Carl A. Von Basedow, un médecin libéral de Merseburg, en Allemagne, a décrit la maladie une troisième fois chez trois femmes en 1840. Il notait l'association d'une exophtalmie, d'un goitre et de palpitations.[1]

En 1956, Adams et Purves d'une part [2] et Mac Kenzie d'autre part [3]découvrent un facteur distinct de la TSH qu'ils nomment le LATS (long acting thyroid stimulating),en raison du fait qu'il stimule la fonction thyroïdienne de manière plus lente et plus prolongée que la TSH.

En 1964, lorsque la nature immunoglobulinique du LATS est démontrée, la maladie de Basedow entre définitivement dans le cadre des maladies auto-immunes. Plus tard, le LATS sera renommé le Thyroid Stimulating Antibody ou TSAb.[3-4]

En 1970, la capacité du LATS à mimer la TSH en activant l'adénylate cyclase est observée [3]

En 1971, Onaya et ses collaborateurs étudient la formation de gouttelettes de colloïdes intercellulaires et l'accumulation d'AMP cyclique produits, en incubant des coupes de thyroïdes humaines avec du sérum provenant de malades basedowiens. Cette accumulation d'AMP cyclique au niveau des coupes de thyroïdes humaines constitue la base des méthodes de mesures fonctionnelles actuelles utilisant des cellules thyroïdiennes en culture pour la détection de l'activité des anticorps[3].

Peu de temps après, le récepteur de la TSH est découvert et, dès le début des années 1970, fait l'objet d'études intensives.[5]

En 1974, Manely et ses collaborateurs, ainsi que Smith et Hall, démontrent, indépendamment, que ces anticorps inhibent la liaison de la TSH sur les membranes thyroïdiennes [3]; naît alors l'hypothèse que ces anticorps utilisent des sites de liaison présents sur le récepteur de la TSH.

Les mêmes auteurs décrivent alors une méthode de dosage appelée « Radio receptor assay », basée sur l'inhibition compétitive de la liaison de la TSH d'origine bovine, marquée à l'^{125}I, par des auto-anticorps anti-récepteur de la TSH, vis à vis de récepteurs d'origine porcine. Du fait de sa relative simplicité, cette méthode a été adoptée par la suite et les anticorps ainsi détectés ont été nommés « TSH-binding inhibitory immunoglobulin » ou TBII.

En 1975, d'autres anticorps sont découverts qui, avec le LATS, constituent la famille des anticorps dit « Anti-récepteur de la TSH ». Ces auto-anticorps apparaissent donc comme une famille hétérogène avec la présence d'anticorps « bloquants », appelés TBI, pour Thyrotropin Thyroïd Inhibitor, et d' anticorps stimulants, appelés TSAb.

Le clonage du récepteur de la TSH, en 1989, a permis d'étudier avec minutie sa structure fine et notamment le site de liaison des auto-anticorps stimulants la thyroïde.

Ce sujet a été et reste le but de nombreuses études.

Celles-ci tentent de caractériser les sous-populations d'anticorps selon leur fonction et d'identifier les épitopes concernés sur le site de liaison du récepteur.

LES MALADIES AUTO-IMMUNES THYROIDIENNES

Les pathologies thyroïdiennes auto-immunes comprennent des manifestations diverses, allant de l'hyperthyroïdie à l'hypothyroïdie, du goitre à l'atrophie du corps thyroïde ; ces pathologies sont sous la dépendance d'anticorps anti-thyroïdiens très variés qui peuvent être destructeurs, comme les anticorps anti-thyroperoxydase, ou au contraire activateurs, comme les anticorps anti-récepteur de la TSH [6].

Les pathologies thyroïdiennes auto-immunes sont globalement très fréquentes et touchent principalement le sexe féminin, avec près de 10% des femmes dans le monde.

Les principales maladies thyroïdiennes auto-immunes sont [7]:

- la maladie de Basedow, traitée plus loin.
- les thyroïdites auto-immunes, qui correspondent à plusieurs types de manifestations cliniques chroniques telles que :

. la thyroïdite de Hashimoto, définie comme une thyroïdite lymphocytaire, et sa forme atrophique : le myxoedème atrophique,

.la thyroïdite silencieuse ou indolore, souvent méconnue.

. la thyroïdite du post-partum, qui est la principale expression de la thyroïdite silencieuse.

Outre les anticorps anti-récepteur de la TSH, qui font l'objet de ce travail, trois autres auto-anticorps principaux caractérisent ces pathologies thyroïdiennes auto-immunes :

- les anticorps anti-thyroglobuline,
- les anticorps anti-thyroperoxydase, anciennement appelés anticorps anti-microsomaux
- et les anticorps anti-transporteurs de l'iode,[8] mis en évidence lors de cette dernière décennie.

La structure, la fonction et les méthodes de dosage des anticorps anti-récepteur de la TSH font l'objet d'un chapitre spécifique dans ce manuscrit.

Nous nous intéresserons donc, dans ce chapitre, aux autres principaux auto-anticorps thyroïdiens et à leurs antigènes, afin de mieux comprendre leurs rôles et l'intérêt de leur recherche dans la prise en charge des pathologies thyroïdiennes.

LES ANTICORPS ANTI-THYROGLOBULINE :

LA THYROGLOBULINE :

Son gène est situé sur le bras long du chromosome 8

La thyroglobuline est une grosse glycoprotéine hydrosoluble, constituée de deux sous-unités de 330 kDa chacune.
Cette macromolécule est une prohormone, précurseur des hormones thyroïdiennes, et stockée dans le follicule colloïdal. Elle permet à la fois l'iodation des résidus tyrosines, le couplage des iodotyrosines en iodothyronines et, après stockage dans la colloïde et recaptage par les cellules thyroïdiennes, la libération par protéolyse des hormones thyroïdiennes T4 et T3 [6-8].

Elle présente une grande diversité antigénique (une quarantaine de domaines antigéniques ont en effet pu être identifiée) ; cependant les auto-anticorps anti-thyroglobuline présents dans le sérum des patients atteints de maladie thyroïdienne auto-immune, sont en fait dirigés contre un nombre limité d'épitopes (2 à 3), de nature B, sur l'ensemble de la molécule, au niveau de larges fragments conformationnels [9].
Il existe sur la thyroglobuline une zone centrale et une zone voisine de l'extrémité C terminale de la thyroglobuline qui sont les principales cibles des auto-anticorps [6].

Découverts en 1956, les anticorps anti-thyroglobuline ont été les premiers auto-anticorps reconnus chez les patients atteints de maladies auto-immunes thyroïdiennes et ont permis de rattacher la maladie de Hashimoto, initialement décrite par cet auteur, en 1912, comme étant une infiltration lymphoïde dense, source de goitre et d'hypothyroïdie, à un processus auto-immun [10-11].
La technique d'hémagglutination était la méthode habituellement utilisée pour détecter ces auto-anticorps dans les échantillons de sérum des patients jusqu'à ces dernières années où sont apparues des méthodes de dosage plus sensibles, comme les techniques radio-isotopiques ou les techniques immuno-enzymatiques [10].

Le dosage de la thyroglobuline présente de multiples intérêts.

- l'application la plus intéressante de la thyroglobuline représente la surveillance des cancers différenciés de la thyroïde.

  En effet, ces cancers sont capables de synthétiser la thyroglobuline. La thyroglobuline doit être indétectable après une thyroïdectomie totale et ce résultat représente donc le meilleur test de surveillance des cancers différenciés thyroïdiens [12].

  Le taux de thyroglobuline post-chirurgical a donc une valeur prédictive pour l'évolution de la maladie et représente un outil indispensable pour la prise en charge thérapeutique dans le suivi de ces cancers [13].

- le diagnostic d'une thyrotoxicose iatrogène :

  La thyroglobuline sera alors indétectable, témoignant de la mise au repos de la glande thyroïde.

- le suivi des patients basedowiens traités :

  Massart et al ont mis en évidence, lors d'une étude portant sur 154 patients basedowiens, l'intérêt d'associer le dosage de la thyroglobuline au dosage des anticorps anti-récepteur de la TSH, à l'arrêt du traitement par anti-thyroïdiens de synthèse.

  Les taux élevés de thyroglobuline étaient plus souvent constatés chez les patients en rechute (83% des patients ayant un taux élevé de thyroglobuline (médiane : 59 ng/mL) versus 56% des patients ayant un taux de thyroglobuline plus faible (médiane : 31ng/mL)) ; de plus, la positivité conjointe de la thyroglobuline et des anticorps anti-récepteur de la TSH était associé, de manière significative, avec un risque de rechute accru de la maladie de Basedow, après l'arrêt du traitement (72% des patients ayant une élévation des deux marqueurs versus 19% des patients ayant une thyroglobuline et des anticorps anti-récepteur de la TSH négatifs) [14].

APPLICATIONS CLINIQUES DU DOSAGE DES AUTO-ANTICORPS ANTI-THYROGLOBULINE :

Découlant de nos précédents propos concernant la thyroglobuline, le dosage des auto-anticorps anti-thyroglobuline présente également de multiples intérêts:

- la validation du dosage de la thyroglobuline.

Ces anticorps interfèrent avec le dosage de cette glycoprotéine ; leur présence peut donc invalider le dosage de la thyroglobuline dans le suivi des cancers thyroïdiens différenciés [15].

Les anticorps anti-thyroglobuline sont donc dosés, parallèlement à la thyroglobuline, chez les patients ayant subi une thyroïdectomie dans le cadre d'un traitement de néoplasme thyroïdien différencié.

- le diagnostic positif de maladie auto-immune thyroïdienne quand celle-ci est suspectée et que les anticorps anti-thyroperoxydase sont indétectables.

LES ANTICORPS ANTI-THYROPEROXYDASE :

LA THYROPEROXYDASE :

Initialement découvert en 1964, l'antigène microsomal est localisé sur les microsomes bordant les follicules thyroïdiens à leur pôle apical. Sa nature est actuellement bien connue, depuis les années 80, et correspond à une enzyme, la thyroperoxydase ou TPO [6].

La thyroperoxydase est responsable de l'iodation des résidus tyrosines de la thyroglobuline et du complexe des iodotyrosines, pour la synthèse des hormones thyroïdiennes.

La thyroperoxydase est une protéine membranaire, présente dans le compartiment intracellulaire et exprimée à la surface apicale des cellules thyroïdiennes [7].

Elle présente de nombreux épitopes B (présents sur les sites de liaison des résidus tyrosines et de la thyroglobuline ou sur d'autres épitopes localisés sur le site de combinaison de l'iodure) qui se regroupent schématiquement en deux domaines majeurs de fixation des anticorps, A et B [6,9].

Les méthodes de dosage de ces anticorps anti-thyroperoxydase sont très variées : immunofluorescence, méthode radio-isotopique, agglutination et plus fréquemment la méthode immuno-enzymatique .

APPLICATIONS CLINIQUES DU DOSAGE DES ANTICORPS ANTI-THYROPEROXYDASE (ANTI-TPO) :

Ces anticorps sont habituellement des immunoglobulines de type Ig G.

Bermann et al [16] ont examiné la spécificité des auto-anticorps anti-thyroperoxydase dans les maladies auto-immunes, notamment pour la maladie de Hashimoto (chez 45 patients) et la

maladie de Basedow (pour 48 patients). Ils ont montré que la réponse des auto-anticorps vis à vis de la thyroperoxydase était hétérogène et qu'il existait, sur la thyroperoxydase, au moins deux régions principales reconnues par les auto-anticorps, dans ces deux types de pathologies auto-immunes.
La reconnaissance de la première région, correspondant aux acides aminés 513 à 633, est plus fréquente dans la maladie de Hashimoto par rapport à la maladie de Basedow.
En revanche, dans la maladie de Basedow, la région correspondant aux acides aminés 633 à 933 semble trois fois plus réactive que celle correspondant aux acides aminés 513 à 633.
Ainsi les auteurs identifiaient deux régions spécifiques de liaison des auto-anticorps au niveau de la thyroperoxydase et mettaient en évidence l'existence de différences de réponses des auto-anticorps selon la pathologie auto-immune, maladie d'Hashimoto ou maladie de Basedow [16].

-Le principal intérêt du dosage de ces auto-anticorps est de permettre de poser un diagnostic positif de maladie thyroïdienne auto-immune.
Ce sont en effet les auto-anticorps les plus sensibles pour diagnostiquer une maladie auto-immune thyroïdienne ; leur dosage représente le test biologique à réaliser en première intention devant toute suspicion de maladie auto-immune thyroïdienne, notamment dans les groupes à risque représentés par les sujets âgés ou les patients présentant d'autres pathologies auto-immunes associées.

Ces auto-anticorps sont retrouvés dans presque toutes les thyroïdites chroniques auto-immunes, les thyroïdites du post-partum et la maladie de Basedow [l12].

- la thyroïdite silencieuse ou indolore : est caractérisée par l'existence d'une thyroïdite lymphocytaire associée à un goitre indolore et biologiquement, une hyperthyroïdie, une hypothyroïdie ou les deux [17].
Les anomalies histologiques sont semblables à la thyroïdite d'Hashimoto, avec, sur le plan immunologique, des titres positifs d'anticorps anti-thyroïdiens [18].
Lorsque cet état apparaît en post-partum, il se nomme thyroïdite du post-partum.

- la thyroïdite du post-partum est la principale expression de la thyroïdite silencieuse. Sa fréquence atteint 7% des femmes en période post-natale dans certains pays, en particulier ceux où la consommation d'iode est la plus élevée.

L'état d'auto-immunité est clairement attesté chez la plupart des patientes par la positivité des anticorps anti-thyroperoxydase.
L'association aux haplotypes HLA DR3 et DR5 est importante.
L'apparition des symptômes cliniques en post-partum semble due à la suppression de l'augmentation de la tolérance immunitaire générée du fait de la grossesse.

La thyroïdite du post-partum se caractérise par deux phases :
Une phase de thyrotoxicose modérée, 3 à 12 mois après la délivrance et une phase d'hypothyroïdie liée à la destruction du patrimoine en follicules thyroïdiens.
Le retour à un état d'euthyroïdie est habituel bien qu'il puisse persister une hypothyroïdie [18].

Ces deux types de thyroïdite : la thyroïdite silencieuse et la thyroïdite du post-partum sont actuellement considérées comme étant des manifestations d'une même pathologie nommée : thyroïdite chronique auto-immune, dont l'un des principaux marqueurs est l'auto-anticorps anti-thyroperoxidase.

Le dosage des anticorps anti-thyroperoxydase semble être un outil précieux de dépistage des thyroïdites du post-partum.
En effet, il semblerait que 50% [19] à 60-70% [20] des femmes qui présentent un titre élevé d'anticorps anti-thyroperoxydase en tout début de grossesse développeront une thyroïdite du post-partum.
Bien qu'elle soit de nature bénigne, il est intéressant de dépister les patientes qui présenteront une thyroïdite du post-partum, et ce pour de multiples raisons :

- dépister une éventuelle dépression du post-partum : qui se développerait de manière plus fréquente chez les femmes ayant un titre élevé d'anticorps anti-thyroperoxydase.
La présence de ces auto-anticorps à la 32ème semaine de gestation serait associée à un risque relatif de 1,7 de développer une dépression du post-partum [11,21].
-éviter d'instaurer un traitement inutile.

-surveiller l'évolution de la fonction thyroïdienne à long-terme et lors de nouvelles grossesses, le risque de récurrence de thyroïdite du post-partum étant en effet important chez ces patientes ; de plus, le tableau clinique peut évoluer avec le développement d'une dysthyroïdie ou d'une maladie de Basedow.

Il est également intéressant de doser le taux d'anticorps anti-récepteur de la TSH afin de différencier une thyroïdite du post-partum d'une récurrence d'une maladie de Basedow en post-natal. Les anticorps anti-récepteur de la TSH seront toujours négatifs dans le premier cas et généralement positif dans le second cas [22].

La distinction est utile car la prise en charge thérapeutique sera totalement différente selon le type de pathologie auto-immune : abstention thérapeutique ou traitement symptomatique pour la thyroïdite du post-partum et traitement par anti-thyroïdiens de synthèse ou traitement plus radical, chirurgical ou isotopique, dans le cas d'une maladie de Basedow.

- La thyroïdite chronique auto-immune :

C'est une affection qui touche principalement la femme, cinq à vingt fois plus fréquemment que l'homme [12,18]

Son taux d'incidence est de 4 à 5 pour 1000 habitants.

Il existe une susceptibilité génétique avec une association significative de l' HLA DR3, dans la forme atrophique et HLA DR5, dans la forme avec goitre, ainsi qu' une association fréquente à d'autres pathologies auto-immunes, en particulier la gastrite auto-immune [18].

Histologiquement, il existe une infiltration lymphocytaire diffuse de la thyroïde ; la structure folliculaire est progressivement détruite avec mort cellulaire.

L'évolution se fait vers la fibrose, principalement dans la forme atrophique.

On oppose schématiquement deux formes cliniques selon l'existence ou non d'un goitre, les deux formes étant caractérisées par l'existence d'auto-anticorps thyroïdiens dans le sérum et par des degrés variables de dysfonction thyroïdienne [12,17]:

- le myxoedème atrophique : le corps thyroïde est atrophique à la palpation, petit et hétérogène à la scintigraphie avec une fixation basse. L'hypothyroïdie est habituellement définitive.

- la thyroïdite d'Hashimoto : initialement décrite à propos d'hypothyroïdie avec de gros goitres très fermes.
  En fait, il ne s'agit pas réellement de goitre puisque l'histologie est en faveur d'un infiltrat lymphocytaire et non d'une hyperplasie du parenchyme thyroïdien.
  L'hypothyroïdie est habituellement définitive ; l'évolution peut parfois se faire vers l'euthyroïdie ou vers une autre pathologie auto-immune telle que la maladie de Basedow.

Dans ces deux cas, la détermination de titres significatifs en auto-anticorps identifie clairement le processus auto-immunitaire.
Les anticorps anti-thyroperoxydase sont habituellement élevés chez 80% des patients, les anticorps anti-thyroglobuline le sont chez 60% des patients.
Les anticorps anti-récepteur de la TSH sont retrouvés de manière beaucoup moins fréquente, environ 3% des patients. [18].

De plus, la détection des anticorps anti-thyroperoxydase permet de dépister une maladie auto-immune thyroïdienne associée, chez les patients porteurs d'une autre maladie auto-immune, comme le diabète de type 1.
Maugendre et al [23] ont ainsi étudié la prévalence des anticorps anti-thyroperoxydase et anti-thyroglobuline dans une population de deux cent cinquante huit patients adultes diabétiques de type 1. Ils en concluent que la recherche d'anticorps anti-thyroperoxydase, par une méthode sensible, permet d'identifier les patients diabétiques de type 1 porteurs d'une auto-immunité thyroïdienne et à haut risque de développer une atteinte fonctionnelle thyroïdienne, quelque soit l'âge du patient au moment du diagnostic et la durée d'évolution du diabète. En revanche, la détermination conjuguée des anticorps anti-thyroglobuline ne semble pas apporter d'information complémentaire.
En pratique, pour ces auteurs, la mesure répétée de la TSH, permettant de détecter une atteinte thyroïdienne infra-clinique associée, chez une population de patients présentant un diabète auto-immun, ne paraît justifiée, en dehors d'éléments d'orientation clinique, que si le patient présente une sérologie positive pour les anticorps anti-thyroperoxydase.

De même, Roti et al [22] rapportent qu'une femme diabétique de type 1 a un risque trois fois plus élevé de développer une thyroïdite du post-partum, d'où l'intérêt de réaliser un dosage des anticorps anti-thyropéroxydase de dépistage de l'auto-immunité thyroïdienne chez ces femmes.

LES AUTO-ANTICORPS ANTI-TRANSPORTEURS D'IODURE NIS

LE TRANSPORTEUR D'IODURE NIS :

Le symporteur de l'iode (NIS) est une protéine membranaire responsable du transport actif de l'iodure du plasma vers le cytoplasme du thyréocyte, de façon combinée à l'entrée de Na+.
Le premier clonage de l'ADN cyclique du symporteur de l'iode a été réalisé chez le rat en 1996.
En 1997, le gène de ce symporteur a été localisé sur le chromosome 19.

APPLICATIONS CLINIQUES DU DOSAGE DES AUTO-ANTICORPS ANTI-TRANSPORTEURS D'IODURE

Seissler et al[24] ont retrouvé la présence d'anticorps anti-transporteurs d'iodure chez des patients atteints de dysthyroïdie auto-immune : 10,7% (soit 19 patients sur 177) des patients du groupe de la maladie de Basedow avaient des anticorps anti-transporteurs d'iodure et 21 (soit 15 patients sur 72) des patients du groupe de maladie d'Hashimoto avaient des anticorps anti-transporteurs d'iodure.
Toutefois, ces anticorps ne semblent pas présenter d'intérêt diagnostic évident par rapport aux auto-anticorps anti-thyroperoxydase et aux anticorps anti-récepteur de la TSH [25].
L'implication de ces auto-anticorps dans les mécanismes des maladies auto-immunes reste non élucidée.

Une nouvelle catégorie d'anticorps anti-thyroïdiens a été récemment mise en évidence, dans les années 90. Cet anticorps circulant, nommé anticorps anti-thyroglobuline anti-thyroperoxydase (anticorps anti-TGPO), se lie de manière simultanée avec la thyroglobuline et la thyroperoxydase.
Cet anticorps a été mis en évidence dans le sérum des patients qui présentent une maladie auto-immune thyroïdienne, principalement une thyroïdite d'Hashimoto, parallèlement aux anticorps anti-thyroglobuline et anti-thyroperoxydase et semble constituer une entité différente.
L'une des plus importantes études portant sur ce sujet est celle de Estienne et al [26]. Ces auteurs ont réalisé le dosage de ces anticorps anti-thyroglobuline anti-thyroperoxydase sur des échantillons de sérums de 3122 patients : sains ou porteurs de pathologies thyroïdiennes, auto-immunes ou non auto-immunes.

La trousse de dosage utilisée est une technique radio-isotopique dont le principe consiste à obtenir une liaison en « sandwich » (trousse de dosage BRAHMS) de cet anticorps anti-thyroglobuline anti-thyroperoxydase entre la thyroglobuline, fixée en phase solide sur des tubes de polystyrène, et la thyroperoxydase humaine marquée à l'^{125}I. Les anticorps anti-thyroglobuline anti-thyroperoxydase présents dans le sérum des patients testés se lient, simultanément, à la thyroperoxydase marquée et à la thyroglobuline. La radioactivité mesurée est directement proportionnelle à la concentration de cet anticorps.

Les résultats semblent montrer que les anticorps anti-thyroglobuline anti-thyroperoxydase pourraient être utilisés pour différencier la maladie de Basedow, la maladie d'Hashimoto et la thyroïdite du post-partum [26]

Néanmoins, leurs intérêts dans le diagnostic et la physiopathologie des maladies auto-immunes thyroïdiennes demeurent actuellement obscurs et ces anticorps n'ont pour le moment aucune application en pratique clinique [26-27].

ANTICORPS ANTI-RECEPTEUR DE LA TSH

Ces anticorps sont très spécifiques de la maladie de Basedow comme nous le verrons plus loin, lors du chapitre qui leur est consacré.

Dans la maladie de Basedow, on peut également doser les anticorps anti-thyroperoxydase et les anticorps anti-thyroglobuline circulants, ces anticorps témoignant en effet de la nature auto-immune de cette pathologie.

Cependant, les dosages de ces deux anticorps peuvent être réalisés en complément, mais non en substitution du dosage des anticorps anti-récepteur de la TSH [28].

Selon les méthodes de dosage utilisées, la prévalence des auto-anticorps anti-thyroperoxydase est de 80%, celle des anticorps anti-thyroglobuline est de 25% [27,28].

LA MALADIE DE BASEDOW

EPIDEMIOLOGIE

Cette maladie auto-immune, également appelée maladie de Graves par les auteurs anglo-saxons, est une atteinte spécifique de la thyroïde conduisant à un tableau clinique et biologique d'hyperthyroïdie.

Cette maladie est l'une des maladies auto-immunes les plus répandues et affecte plus de 0,5% de la population mondiale.

Le sexe ratio est de neuf femmes pour un homme [29].

CLINIQUE

Elle associe une hyperthyroïdie, un goitre et, de manière inconstante, des manifestations extra-thyroïdiennes à type d'orbitopathies, de dermopathies (acropathies, myxoedème prétibial).

Le goitre est caractérisé par :

- La prolifération et l'hypertrophie des cellules thyroïdiennes
- Des phénomènes inflammatoires
- Une hypervascularisation
- De la fibrose
- Une infiltration de cellules mononucléées (infiltration lympho-monocytaire avec une prédominance de lymphocytes T CD4+) [30].

Elle est surtout redoutable par ses complications cardiaques,particulièrement chez le sujet âgé : arythmies supra-ventriculaires, exacerbation d'une insuffisance coronaire, décompensation cardiaque réfractaire [30-31].

PHYSIOPATHOGENIE

L'auto-immunité met en jeu un ensemble de trois types de cellules[32]

Les cellules présentatrices d'antigène : qui sont capables d 'associer, aux molécules d'histocompatibilité de classe II exprimées à leur surface, des structures antigéniques susceptibles d'être reconnues par des cellules spécifiques.

Les cellules effectrices : les lymphocytes qui sont les effecteurs cellulaires spécifiques du système immunitaire.

Ce sont des cellules dotées de systèmes spécifiques de reconnaissance des antigènes : les récepteurs des cellules B (BCR) pour les lymphocytes B, les récepteurs des cellules T (TCR) pour les lymphocytes T.

Ces deux types de récepteurs interagissent avec les antigènes, soit directement pour les récepteurs des cellules B, soit par l'intermédiaire des cellules présentatrices pour les récepteurs des cellules T.

Les cellules cibles qui sont les thyréocytes dans cette pathologie auto-immune.

L'infiltration intra-thyroïdienne de lymphocytes est l'anomalie initiale présente dans la maladie de Basedow.

L'hyperthyroïdie basedowienne est caractérisée par la présence de lymphocytes B et T qui sont sensibilisés par au moins quatre auto-antigènes thyroïdiens : le récepteur de la TSH, la thyroglobuline, la peroxidase thyroïdienne et le cotransporteur de l'iode.

Le récepteur de la TSH représente le premier auto-antigène dans la maladie de Basedow, les autres antigènes étant impliqués secondairement [33].

Chez les sujets prédisposés, plus fréquemment chez les sujets de sexe féminin, on note une activation des cellules T spécifiques de la thyroïde, qui elles-même stimulent les cellules B qui vont produire les anticorps anti-récepteur de la TSH stimulants, cause de l'hyperthyroïdie.

Le rôle pathogène des auto-anticorps anti-récepteurs de la TSH, capables de stimuler ou bloquer la fonction et la croissance thyroïdienne est maintenant bien établi dans cette maladie[34-35].

L'immunité humorale n'y est toutefois pas seule en cause et des interactions lymphocytes-thyréocytes sont également impliquées.

Les cellules folliculaires thyroïdiennes pourraient être capables de délivrer aux lymphocytes un signal de costimulation et de jouer le rôle d'une cellule présentatrice d'antigène. Outre l'expression par les thyréocytes des molécules HLA de classe II, associée à une sur-expression des molécules HLA de classe I et de la molécule d'adhésion ICAM1 , qui sont plutôt retrouvées dans la maladie de Hashimoto, les cellules folliculaires thyroïdiennes des patients basedowiens pourraient plutôt exprimer le CD40, cosignal qui favoriserait les réponses humorales par le biais du renforcement de la coopération entre les lymphocytes T et B [30,36-37].

Le profil de cytokines produit par les lymphocytes CD4+ activés, décrit dans la maladie de Basedow, serait plutôt de type Th2 avec la production d'interleukines IL-4, IL-5 et IL-10.

Mais certains auteurs s'accordent à dire qu'il existerait plutôt un panachage avec production de cytokines Th1 également [38-39].

L'ORBITOPATHIE :

EPIDEMIOLOGIE

L'orbitopathie basedowienne est fréquente et cliniquement patente chez environ 10 à 25% des patients, avec une forme sévère dans 5% des cas.

On note, en revanche, l'existence de lésions infra-cliniques pouvant concerner jusqu'à 90,5% des patients basedowiens lorsque l'on utilise des moyens d'exploration tels que la tomodensitométrie ou l'imagerie par résonance magnétique [30-31].

Cette manifestation extra-thyroïdienne de la maladie de Basedow semble due à l'interaction de multiples facteurs génétiques (le système HLA pourrait déterminer une susceptibilité individuelle) et environnementaux (rôle aggravant du tabac par exemple).[34]

HISTOLOGIE

Histologiquement, l'ophtalmopathie basedowienne se caractérise par l'infiltration des muscles extra-oculaires et du tissu graisseux rétrobulbaire par des lymphocytes activés qui s'accompagne de la production de glycosaminoglycanes (acide hyaluronique essentiellement) et de cytokines par les fibroblastes du tissu conjonctif.

L'évolution se fait vers la fibrose.

OPHTALMOPATHIE ET AUTO-IMMUNITE

L'orbitopathie apparaissant lors du développement d'une pathologie auto-immune thyroïdienne a fait supposer l'existence d'une stimulation antigénique commune ;

L' un des candidats proposés était le récepteur de la TSH [34,36].

De l'ARNm du récepteur de la TSH a été retrouvé, par méthode PCR, dans de l'homogénat de tissu orbitaire, indiquant la synthèse de ce récepteur par ce tissu [40].

Bahn et al [41] ont également montré, par immunocytochimie, que les fibroblastes orbitaires exprimaient ce récepteur à certains stades de leur maturation.

Pour Gerding et al [36], le taux d'anticorps anti-récepteur de la TSH serait directement corrélé avec l'évolution de l'ophtalmopathie basedowienne.

Il semble, en effet, que les orbitopathies basedowiennes soient plus fréquentes et plus sévères chez les patients présentant les plus forts titres d'anticorps anti-récepteur de la TSH [30].

Bahn et al [41], rapportent aussi une corrélation significative entre le taux d'anticorps anti-récepteur de la TSH et l'ophtalmopathie qui résulterait d'un rôle pathogénique de ces anticorps au niveau des récepteurs de la TSH présents dans l'orbite.

Noh et al et Yamano et al s'accordent à dire que les taux d'anticorps anti-récepteur de la TSH stimulants TSAb sont plus élevés chez les patients basedowiens qui présentent une ophtalmopathie [42-43].

Dans une récente étude, Khoo et al [44] notaient une augmentation accrue du risque pour un patient basedowien de présenter une ophtalmopathie clinique en cas de taux élevé d'anticorps anti-récepteur de la TSH élevé en l'absence d'anticorps anti-thyroperoxydase.

En effet, l'odds ratio pour l'ophtalmopathie retrouvé dans cette étude, publiée en 1999, était de 3,6 (1,5-8,0) lorsque le taux d'anticorps anti-récepteur de la TSH stimulants se situait au-dessus du taux médian, de 5 (1,7-14,4) en l'absence d'anticorps anti-thyroperoxidase et de 36,6 (4,3-313,5) en cas d'association de ces deux facteurs de risque [44].

FACTEURS DE PREDISPOSITION A LA MALADIE AUTO-IMMUNE THYROÏDIENNE :

La maladie de Basedow est une maladie à prédisposition génétique, vraisemblablement polygénique, favorisée ou induite par des facteurs d'environnement.

Les facteurs prédisposants sont multiples :

FACTEURS GENETIQUES :

L'haplotype HLA B8-DR3, lié à DRB1*0304-DQB1*0201-DQA1*0501, augmente d'un facteur 3,4 le risque relatif alors que l'haplotype HLA-DRB1*0701 est un facteur protecteur.

Cependant, cette prédisposition n'est que partiellement sous le contrôle du système HLA, avec un taux de concordance de 7% seulement chez les apparentés HLA identiques. De ce fait, les gènes de susceptibilité non-HLA ont été particulièrement étudiés dans cette maladie. Plusieurs loci sont à l'étude [29-30,45-47].

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX :

Le tabac :

On note des taux d' anticorps anti-récepteur de la TSH plus élevés chez les patients basedowiens fumeurs.

De plus, il semble exister une augmentation de l'incidence et de la gravité de la localisation orbitaire chez ces patients.

Le tabac représenterait de plus un facteur indépendant de rechute après cure d'antithyroïdiens de synthèse [30,47].

L'Iode :

L'effet d'une forte surcharge en iode peut induire des dysthyroïdies diverses, habituellement transitoires, parallèlement à l'élimination de l'iode.

Parmi les mécanismes impliqués, l'induction d'une auto-immunité thyroïdienne est discutée.

En effet, l'exposition à l'iode peut favoriser une thyroïdite lymphocytaire chez de nombreux animaux, notamment le poulet obèse.

Chez l'homme, la prévalence des anticorps antithyroïdiens est plus forte et l'infiltrat lymphocytaire thyroïdien plus fréquent que chez les sujets contrôles.

La carence iodée relative semble quant à elle être un facteur partiellement protecteur de l'atteinte auto-immune de la fonction thyroïdienne, tandis qu'elle favoriserait la goitrigenèse, avec apparition secondaire d'une auto-immunité.

De plus, lors de la supplémentation d'un déficit préexistant, on assiste à l'accroissement de la fréquence des maladies auto-immunes thyroïdiennes [27].

Facteurs hormonaux :

L'importance de la prévalence des maladies auto-immunes chez les femmes implique l'influence des hormones sexuelles [48].

Les oestrogènes présentent de nombreuses interactions avec les cellules du système immunitaire, particulièrement les lymphocytes B [49].

La progestérone favorise le développement des cytokines de type Th-2, ce qui induit une augmentation de la production des anticorps [50].

Dans des modèles animaux, les androgènes protègent et les oestrogènes favorisent la thyroïdite après immunisation avec de la thyroglobuline [51].

Facteurs infectieux

L'implication de facteurs infectieux par le biais du mimétisme moléculaire reste hypothétique et controversée.

Un mimétisme moléculaire, c'est à dire une similitude de séquence entre un antigène bactérien ou viral et l'un des antigènes impliqués dans la maladie auto-immune considérée, peut conduire à des réactions croisées, soit directement, soit par anti-idiotypie [45].

Pour l'auto-immunité anti-récepteur, les axes de recherche ont concerné certains domaines du récepteur de la TSH et un antigène de *Yersinia enterolytica* d'une part, et la protéine Nef du virus de l'immunodéficience humaine VIH1, d'autre part [46].

Une autre hypothèse a été émise concernant le rôle de facteurs infectieux dans la pathogénie auto-immunitaire : une modification de la structure, de l'environnement ou de l'expression d'une molécule par l'infection virale du tissu pourrait la rendre auto-antigénique[46].

Stress

La participation de facteurs psychologiques et de stress dans le déclenchement de la maladie est probable bien que difficilement objectivable [46].

LA THYREOSTIMULINE

GENERALITES

La TSH ou *Thryoid-stimulating-hormone* est l'une des quatre hormones glycoprotéiques produites par l'antéhypophyse et le placenta, dont l'activité biologique a été, pour la première fois, mise en évidence en 1920 [52].

Elle est constituée de deux sous-unités α et β : la sous-unité α est commune aux autres hormones hypophysaires (LH ou *luteinizing hormone* ; FSH ou *follicle-stimulating hormone* ; et hCG ou *human chorionic gonadotropin*), la sous-unité β porte l'information spécifique déterminant la liaison au récepteur et l'expression de l'activité biologique hormonale.

La TSH sérique est hétérogène ; elle se présente sous diverses isoformes ayant des activités biologiques différentes.

La glycosylation joue un rôle fondamental dans la modulation de l'expression de la bioactivité hormonale [53].

STRUCTURE DE LA TSH :

Les activités biologiques et immunologiques spécifiques de cet hétérodimère sont obtenues par l'assemblage non covalent de la sous-unité α à la sous-unité spécifique β.

L'assemblage des sous-unités glycoprotéiques est indispensable à l'activité fonctionnelle de cette hormone.

La maturation des oligosaccharides spécifiques de cette hormone est dépendante de la formation de ce complexe hétérodimère et seuls les dimères sont biologiquement actifs [54].

STRUCTURE PROTEIQUE :

L'analyse de la structure tridimensionnelle de la TSH montre l'assemblage de deux sous-unités α et β (Figure 1).

Chaque sous-unité peut être schématisée comme un Y avec deux boucles β. En épingle à cheveux (L1 et L3) situées de chaque côté d'un nœud central constitué de trois ponts disulfures et d'une longue boucle (L2) de l'autre côté.

Les deux sous-unités sont assemblées avec d'un côté une boucle L2 de la sous-unité α et de l'autre la boucle L2 de la sous-unité β.

L'autre élément important concernant la structure de la TSH est représenté par la queue C-terminale de la sous-unité β qui s'entoure autour de la sous-unité α et qui est liée par une liaison covalente à la partie NH2 terminale de la sous-unité β par l'intermédiaire d'un pont disulfure entre les cystéines 19 et 105 de la sous-unité β.

Ceci assure le maintien de l'assemblage hétérodimérique.

STRUCTURE HYDROCARBONEE :

Les trois chaînes oligosaccaridiques représentent environ 15 % de la masse moléculaire de l'hormone et contractent des liaisons azotées avec le squelette protéique.

Les résidus terminaux des chaînes oligosaccharidiques complexes ont un impact sur la charge globale et les propriétés biologiques de la TSH.

La chaîne oligosaccharidique située au niveau de l'Asn52 de la sous-unité α joue un rôle important dans la stimulation du récepteur de la TSH [52,55].

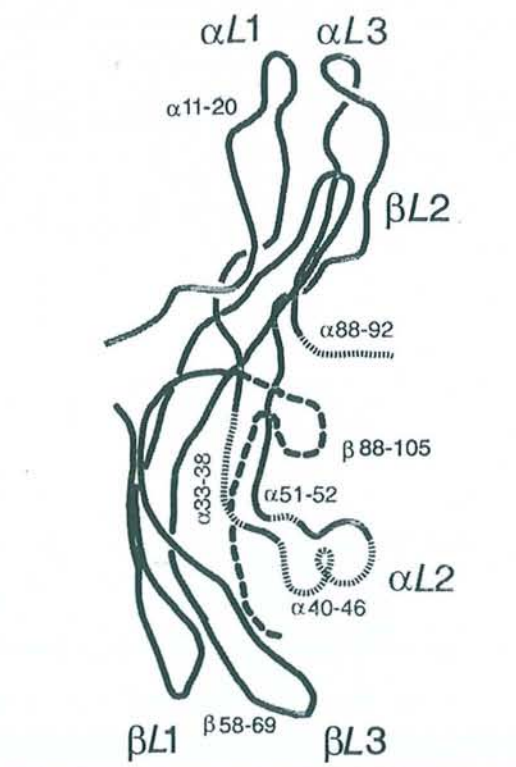


Figure 1 Figure schématique de la Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) [56]

LA LIAISON TSH-RECEPTEUR DE LA TSH :

La TSH se lie à des segments multiples et discontinus du récepteur ; ces segments se retrouvent accolés par le pliage du squelette polypeptidique du récepteur.

La fixation de la TSH sur le site de liaison de son récepteur est hautement dépendant de la conformation tridimensionnelle de celui-ci.

Les études qui tentent de mettre en évidence les sites de liaison de la TSH au niveau de son récepteur sont nombreuses et parfois peu concluantes.

Une approche utilisant des récepteurs chimériques définissait les segments du site de liaison comme étant les acides aminés 201 à 211 et 222 à 230 à l'intérieur de la région riche en leucine [57].

D'autres données plus convaincantes, basées sur l'utilisation de substitutions non homologues ou de délétions, pour définir le site de liaison de la TSH, impliquaient les acides aminés 295 à 302 et 387 à 395, particulièrement la tyrosine en position 285 [58].

Les anticorps anti-récepteur de la TSH se fixent au récepteur de la TSH avec les propriétés similaires à celles décrites pour la TSH.
Les épitopes reconnus par les anticorps sont également hautement dépendants de la conformation du récepteur de la TSH et sont discontinus, situés dans différentes parties de la région extra-cellulaire de la molécule [59].

Nagayama et al [60] ont montré que les sites de liaison de la TSH et des auto-anticorps, tous deux situés au niveau de l'ectodomaine, se recoupent mais ne sont pas identiques.

ROLE FONCTIONNEL DE LA TSH :

- La TSH favorise la croissance de la glande thyroïde en induisant l'augmentation du nombre et du volume des cellules thyroïdiennes.
- La TSH agit également comme un facteur de protection des cellules thyroïdiennes vis à vis de l'apoptose (vraisemblablement via la régulation du *p53* et du *bcl-2*) [12].

- La TSH active la synthèse et la sécrétion hormonales en favorisant la capture des iodures, l'organification et la production de thyroglobuline

La TSH agit à deux principaux niveaux d'activation [12] : L' Adénosine MonoPhosphate 3'-5' cyclique (AMPc) et la cascade phosphatidyl inositol par l'intermédiaire du récepteur de la TSH couplé à la protéine G.

-L'AMPc :

La liaison de la TSH à son récepteur active la formation d'AMPc par le biais de l'adénylcyclase. La plupart des mécanismes thyroïdiens sont ainsi stimulés.
L'activation de l'AMPc entraîne de multiples effets : stimulation de la croissance et de la prolifération des cellules thyroïdiennes, du transport de l'iodure, de l'expression des gènes de la thyroglobuline, stimulation de l'expression des gènes de la thyroperoxydase, augmentation de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

-La cascade phosphatidyl inositol-Calcium ionisé :

La TSH, en intervenant au niveau des récepteurs muscariniques, active la cascade phosphatidyl inositol.
L'activation de la phospholipase C membranaire hydrolyse le phosphatidyl inositol 4-5 diphosphate en inositol 3P et en diacyl-glycérol. L'association inositol 3P et diacyl-glycérol augmente le taux de calcium ionisé intracellulaire. Le diacyl-glycérol stimule la croissance thyroïdienne et diminue l'expression des gènes de la thyroglobuline, de la thyroperoxydase et du transporteur membranaire de l'iodure.

La TSH agit également au niveau de tissus extra-thyroïdiens, comme en attestent la présence de sites de liaison de la TSH au niveau des lymphocytes, des adipocytes, du tissu testiculaire et du tissu surrénalien [56].

La sécrétion de TSH varie selon les conditions physiologiques [56]:

- l'âge :

  lors des trente premières minutes de vie, la concentration de TSH est nettement plus élevée que la concentration basale de l'adulte ; cette concentration décline rapidement pour atteindre le taux normal de TSH du sujet adulte au troisième jour de vie.

  Des fluctuations de la concentration de TSH sont également notées pendant la période pubertaire

  Finalement, le taux de TSH décroît progressivement à partir de l'âge de 65 ans

- le stress et le jeûne induisent une diminution du taux de TSH par le biais de la sécrétion de cortisol, la stimulation adrénergique et la diminution de la Thyrotropin-Releasing Hormon (TRH).

- La TSH est sécrétée selon un rythme circadien, à partir du premier mois de vie avec le nadir en fin d'après-midi et un pic de sécrétion en fin de matinée.
  La nature pulsatile de la sécrétion est principalement régulée par la TRH.

REGULATION DE LA TSH :

La TSH est synthétisée par les cellules basophiles de l'antéhypophyse.
La sécrétion de la TSH est contrôlée [56,61]:

- en partie par la TRH (thyrotropin-releasing hormone), tripeptide produit par les neurones de l'hypothalamus et transporté le long de ses axones jusqu'à des terminaisons nerveuses spécialisées, situées au niveau de l'éminence médiane de l'hypothalamus ; de là, la TRH est rejetée dans la circulation sanguine hypophysaire et dirigée vers l'antéhypophyse.
  La synthèse et la sécrétion de la TSH sont stimulées par la TRH
- d'autre part, par la sécrétion des hormones thyroïdiennes : thyroxine(T4) et triodothyronine(T3) qui inhibent la sécrétion de la TSH par le classique système de rétrocontrôle négatif. Ces hormones thyroïdiennes représentent le principal régulateur négatif de l'expression génique des sous-unités de la TSH
- d'autres régulateurs de la TSH, moins importants, sont la somatostatine et la dopamine qui inhibent la fonction des cellules basophiles hypophysaires et les agonistes α adrénergiques qui, généralement, stimulent ces cellules basophiles.
- De plus, la sécrétion de TSH est altérée par l'administration de glucocorticoïdes, de leptine de multiples cytokines et d'autres médiateurs de l'inflammation.

CARACTERISTIQUES DES ANTICORPS ANTI-RECEPTEUR DE LA TSH

GENERALITES

La maladie de Basedow est caractérisée par l'existence de lésions inflammatoires subaiguës ou chroniques dues à des auto-anticorps anti-récepteur de la TSH, généralement de type stimulants.

Les auto-anticorps activent le récepteur de la TSH et augmentent l'activité de l'organe cible qu'est la thyroïde.

ORIGINE DES ANTICORPS ANTI-RECEPTEUR DE LA TSH

La thyroïde représente le principal site de production des anticorps anti-récepteur de la TSH stimulants. Toutefois, elle n'est pas l'unique site de production de ces anticorps.

En effet, des anticorps ont été détectés dans le sérum de patients qui présentaient une thyrotoxicose basedowienne et dont la glande thyroïde contenait peu ou pas de lymphocytes[62].

De même, il peut persister des anticorps anti-récepteur de la TSH chez des patients basedowiens traités par thyroïdectomie totale.

Fan et al [63] ont observé également, dans des prélèvements sanguins de patients basedowiens, la présence de cellules B capables de produire ces auto-anticorps.

MECANISME DE L'AUTO-IMMUNITE DANS LA MALADIE DE BASEDOW :

La rupture de la tolérance immunitaire aboutit à la constitution d'une maladie auto-immune qui est caractérisée par une réactivité immunologique anormale dirigée contre les propres antigènes de l'organisme.

Cette réponse auto-immune se traduit par la production d'auto-anticorps anti-récepteur de la TSH.

Ce sont surtout des IgG1, de chaîne légère λ [27].

ROLE DES AUTO-ANTICORPS ANTI-RECEPTEUR DE LA TSH DANS LA MALADIE DE BASEDOW :

Ces auto-anticorps qui caractérisent la maladie de Basedow exercent des effets TSH-like et augmentent la production des hormones thyroïdiennes responsables de la thyrotoxicose clinique [64-65].

Ils stimulent la glande thyroïde et entraînent :

- une hypertrophie
- une hyperplasie des follicules thyroïdiens.

Il en résulte l'apparition d'un goitre diffus caractéristique.

Dans la maladie de Basedow, ces anticorps :

stimulent la synthèse du transporteur de l'iodure en augmentant la capture des iodures par le tissu thyroïdien.

stimulent l'activité de l'adénylate cyclase thyroïdienne, augmentant la production d'AMP cyclique ; certains d'entre eux stimulent également l'activité de la phopholipase A2 thyroïdienne, permettant la synthèse des prostaglandines qui peuvent contribuer à la croissance thyroïdienne [66].

Quelques arguments indirects plaident en faveur de la responsabilité des anticorps anti-récepteur de la TSH dans l'hyperthyroïdie basedowienne : [67]

1. les anticorps sont détectés chez plus de 80% des patients basedowiens avant tout traitement.
2. on note une bonne corrélation entre l'évolution du taux de captation précoce de l'iodure par la thyroïde et celle du titre d'anticorps.

De même, il existe une corrélation entre le titre d'anticorps et la probabilité de rechute de la maladie après arrêt du traitement médical ;l'évolution spontanée de la maladie est corrélée à celle du titre d'anticorps.

PARTICIPATION DES AUTO-ANTICORPS A LA PATHOGENIE DE LA MALADIE AUTO-IMMUNE

Cette participation des anticorps anti-récepteur de la TSH est confirmée par certaines observations :

- il est possible d'induire certaines maladies auto-immunes chez un animal sain en lui transférant passivement du sérum provenant d'un animal atteint [68].

- Chez le nouveau-né humain, certaines maladies auto-immunes (comme l'hyperthyroïdie basedowienne) s'expliquent par le passage transplacentaire d'auto-anticorps (Ig G) d'origine maternelle [69].

En général, ces affections sont transitoires et régressent spontanément au fur et à mesure que disparaissent les anticorps d'origine maternelle.

On peut détecter les anticorps dans le sang du nouveau-né [46].Cette atteinte fœtale est observée dans 100% des cas lorsque le titre des anticorps thyréostimulants maternels est élevé au cours du troisième trimestre de la grossesse.

CLASSIFICATION DES ANTICORPS ANTI-RECEPTEUR DE LA TSH :

Les anticorps anti-récepteur de la TSH ont un effet direct pathogène dans les maladies auto-immunes thyroïdiennes par le biais d'anticorps stimulant la fonction thyroïdienne ou bloquant celle-ci.

Ces anticorps ont une nomenclature complexe due, en partie, aux différentes méthodes de dosage utilisées pour les mettre en évidence.

Il existe en effet des méthodes de dosage directes, comme la mesure de la production d'AMPc par les cellules thyroïdiennes, qui mettent en évidence la présence d'anticorps anti-récepteur de la TSH stimulants.

Les méthodes de dosage indirectes, représentées essentiellement par la mesure radio-isotopique, qui sera développée ultérieurement, mettent en évidence les anticorps inhibant

la liaison de la TSH avec son récepteur, appelés : TBII (TSH-binding inhibitory immunoglobulins).

Ceux-ci peuvent être des anticorps anti-récepteur de la TSH inhibants ou bloquants.

Les anticorps anti-récepteur de la TSH stimulants, responsables de l'hyperthyroïdie basedowienne, ne peuvent donc pas être isolés par cette technique de dosage [8].

Les anticorps anti-récepteur de la TSH sont hétérogènes d'un sujet à l'autre et chez un même individu.

Schématiquement, les auto-anticorps anti-récepteur de la TSH peuvent appartenir à deux classes principales : [67,70]

LES ANTICORPS ANTI-RECEPTEUR DE LA TSH STIMULANTS : TSAB

Détectés par un test fonctionnel explorant la stimulation d'une fonction thyréocytaire :

- production d'AMPc
- augmentation de la captation d'iodures
- augmentation de l'efflux d'iodures
- augmentation de l'organification de l'iode
- augmentation de l'organification ou de l'hormonosynthèse thyroïdiennes

LES ANTICORPS INHIBANT LA LIAISON DE LA TSH A SON RECEPTEUR :TBII

Mis en évidence par des techniques de compétition avec la TSH qui détectent de la mêmemanière les.anticorps stimulants ou bloquants.

PN Graves [71] a décrit, lors d'une revue de la littérature publiée en 2000, l'existence de trois classes d'anticorps anti-récepteur de la TSH : les anticorps neutres, les anticorps stimulants et les anticorps bloquants

Ces différents types d'anticorps anti-récepteur de la TSH coexistent chez un même patient basedowien et le tableau clinique final de ce patient dépend de la concentration relative et de l'affinité de chacun d'entre eux [27,71-72].

Une prépondérance d'anticorps anti-récepteur de la TSH bloquants peut engendrer une hypothyroïdie et une atrophie thyroïdienne alors qu'une prépondérance d'anticorps stimulants induit la classique hyperthyroïdie basedowienne[71].

Les auto-anticorps stimulants ne sont détectables que chez les patients qui présentent une hyperthyroïdie basedowienne ; ces anticorps sont en effet, spécifiques de cet organe, contrairement à d'autres types d'anticorps comme les anticorps anti-thyroglobuline et les anticorps anti-thyroperoxydase qui peuvent être présents dans d'autres maladies autoimmunes thyroïdiennes chroniques , voire même chez le sujet normal..

LE RECEPTEUR THYROÏDIEN DE LA TSH :

GENERALITES

Le récepteur de la TSH joue un rôle majeur dans la physiologie thyroïdienne et dans les pathologies de cette glande, notamment les maladies auto-immunes.

Il est la cible des auto-anticorps stimulants qui caractérisent la maladie de Basedow.

L'existence de sites liant la TSH avec une forte affinité à la surface des cellules thyroïdiennes a été suggérée pour la première fois en 1966 par Pastan et al [73]; l'expérience était indirecte, fondée sur la modulation par des anticorps anti-TSH de l'effet biologique de la TSH sur des fragments de thyroïdes de cobaye.

Depuis, de multiples études se sont intéressées à la structure du récepteur de la TSH jusqu'à sa révélation, en 1989, par clonage moléculaire à partir de l'ADN correspondant.

Rees-Smith et al décrivent le récepteur, inséré dans la membrane basolatérale du thyrocyte, comme un dimère constitué de deux sous-unités reliées entre elles par des ponts disulfures [8,46].

Ces ponts disulfures déterminent la conformation moléculaire du récepteur de la TSH.

La structure dimérique résulte du clivage d'un précurseur de 120 kDa avec élimination d'un segment de liaison ; la sous-unité A est responsable de l'interaction avec la TSH ou avec les anticorps stimulants, la sous-unité B permet l'ancrage du récepteur dans la membrane plasmique.

GENETIQUE

Le gène humain du récepteur de la TSH est situé sur le bras long du chromosome 14 (14q31) et comprend 10 exons [74].

Les 9 premiers exons codent pour la majorité du domaine extra-cellulaire.

L'exon 10 code pour la partie carboxy-terminale du domaine extra-cellulaire, le domaine transmembranaire dans sa totalité et la portion intracellulaire carboxy-terminale.

La protéine codée comporte 764 acides aminés [75].

CARACTERISTIQUES DU RECEPTEUR DE LA TSH

Le récepteur de la TSH fait partie de la vaste superfamille des récepteurs couplés aux protéines G. Il appartient au sous-groupe A [45,47].

Avec les récepteurs des autres hormones glycoprotéiques antéhypophysaires que sont la FSH et la LH, il forme un sous-groupe distinct.

Les récepteurs de ces trois hormones présentent de fortes homologies (70%) concernant leurs domaines transmembranaires.

Les principales différences retrouvées concernent le domaine extra-cellulaire situé dans la partie amino-terminale et impliqué dans la liaison spécifique avec chaque hormone.

Il existe en effet seulement 39% de degré d'homologie entre le domaine extra-cellulaire du récepteur de la TSH et celui du récepteur de la FSH et 45% avec celui de la LH.

Le récepteur est présent en petites quantités à la surface des cellules thyroïdiennes. (1000 à 10000 par cellule).

Sa masse moléculaire est de 84 kDa .

Il est composé de 744 acides aminés répartis sur deux régions : la partie amino-terminale extracellulaire, et la région carboxy-terminale avec ses 346 résidus aminés ; cette région comprend sept domaines transmembranaires liés par trois séries de boucles intra et extracellulaires [69]. (Figures 2 et 3).

Ces sept domaines transmembranaires joueraient le rôle de transducteur.

Cette partie serait en cause dans l'activation de l'adénylate cyclase via la protéine Gs, en homologie avec les autres récepteurs de la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G.

L'ectodomaine comprend la sous-unité A dans sa totalité et la région extra-cellulaire de la sous-unité B ; l'ectodomaine pénètre dans la membrane plasmique au niveau du résidu 418.

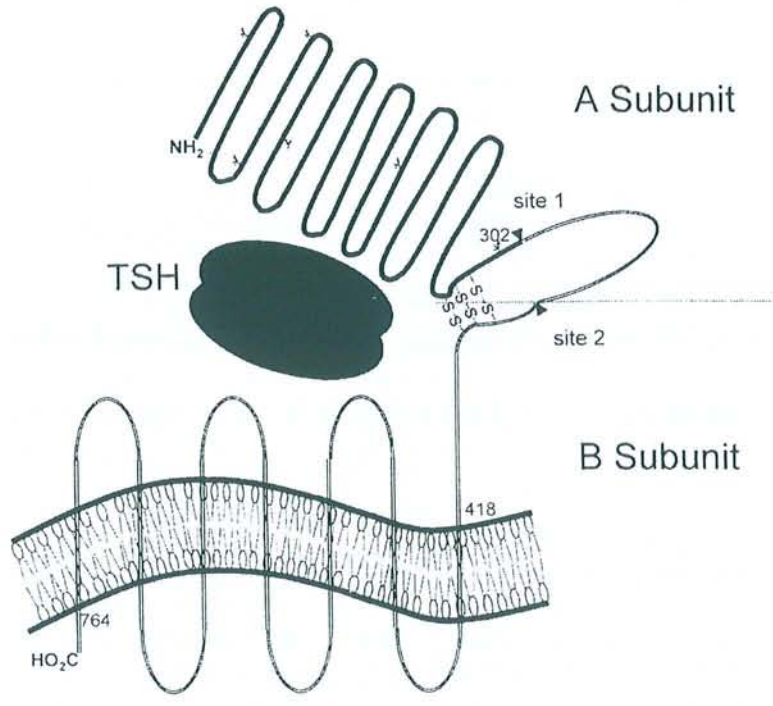


Figure 2

Représentation schématique de la structure du récepteur de la TSH [76]

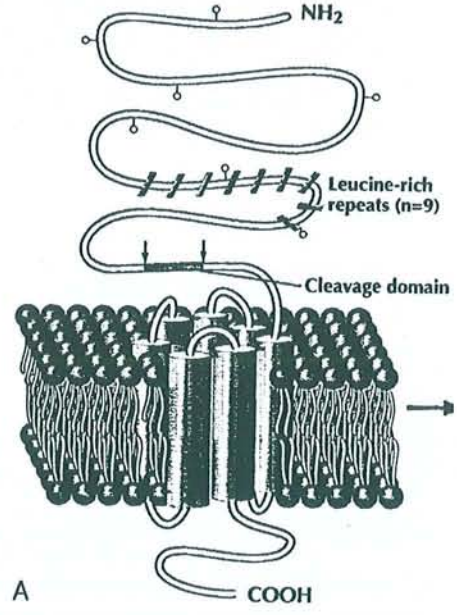


Figure 3

Structure du récepteur de la TSH [77]

LE CLONAGE

Une première approche de clonage du récepteur a été vaine. Elle visait à utiliser les auto-anticorps de patients atteints de maladie de Basedow pour cribler des bibliothèques d'ADN de thyroïde humaine.

Or les auto-anticorps des patients ne reconnaissaient pas les déterminants antigéniques du récepteur tels qu'ils sont présentés sur les filtres imprégnés des protéines de fusion produites par les bactériophages recombinants.

Une seconde approche , bien qu'utilisant un chemin détourné, fut plus fructueuse.

Elle était basée sur l'appartenance du récepteur de la TSH à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G (comme les récepteurs de la FSH et de la LH).

L'homologie de structure attendue entre les récepteurs des différentes hormones glycoprotéiques hypophysaires permit de cloner le récepteur de la TSH en utilisant l'ADN complémentaire du récepteur de la FSH et de la LH comme sonde d'hybridation [31].

Pour analyser la structure du récepteur de la TSH mature dans la thyroïde humaine, des anticorps monoclonaux contre ce récepteur ont été fabriqués. L'analyse de la structure du récepteur de la TSH purifié a montré que celui-ci était en fait un hétérodimère résultant du clivage post-transductionnel physiologique d'un précurseur codé par le même ARN messager [74].

Le récepteur se présente tout d'abord, au niveau de la membrane plasmique, comme un holorécepteur intact.

Il est ensuite clivé en deux sous-unités comprenant des segments extramembranaires (A) et transmembranaires (B).

Ce clivage entraîne la perte de la région du peptide C.

Les ponts disulfures sont indispensables au bon fonctionnement du récepteur et au maintien de sa conformation tridimensionnelle [5,71].

LE DOMAINE EXTRA-MEMBRANAIRE :

Le domaine extra-cellulaire joue un rôle majeur dans la liaison avec le ligand. Il serait responsable de la spécificité de la liaison [46,71].

En 1993, Kosugi et al [78] ont utilisé des mutants de la région N terminale du récepteur de la TSH de rat pour tenter d'identifier les sites d'interaction des anticorps anti-récepteur de la TSH stimulants dans cette région N terminale du récepteur de la TSH.

Ils ont montré que les résidus 30-33, 34-37, 42-45, 52-56 et 58-61, avec la Thréonine 40, sont déterminants pour l'interaction des anticorps anti-récepteur de la TSH stimulants avec le récepteur de la TSH.

Au même moment, Nagayama et son équipe [79] mettaient en évidence l'importance fonctionnelle du domaine extra-cellulaire du récepteur de la TSH dans la liaison avec la TSH et avec les anticorps stimulants.

Pour cela, ces auteurs ont utilisé un récepteur chimérique pour tester les capacités de liaison de la TSH et l'augmentation de production d'AMPc intracellulaire en réponse à la stimulation hormonale par la TSH ou par les anticorps stimulants TSAb.

Ce récepteur était composé du domaine extra-cellulaire du récepteur de la TSH humain et de la région transmembranaire du récepteur LH/CG de rat, exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO).

Les résultats de cette étude montrent que les propriétés fonctionnelles du récepteur de la TSH ne sont pas affectées par le remplacement de la région transmembranaire du récepteur ; l'affinité de liaison et la capacité de production d'AMPc en réponse à la stimulation par la TSH et par les anticorps stimulants TSAb restent comparables à celle du récepteur de la TSH sauvage.

Quelques années plus tard, Kikuoka et al [80] étudiaient eux aussi le rôle du segment N terminal du domaine extra-cellulaire du récepteur de la TSH dans la liaison des anticorps stimulants. Ce segment contiendrait les épitopes fonctionnels des auto-anticorps responsables de la maladie de Basedow.

Ils mettaient également en évidence leur rôle important dans la formation d'un modèle animal de maladie de Basedow chez la souris [78-79].

Les anticorps anti-récepteur de la TSH se lient sur des épitopes différents selon leur type.

Il semblerait, comme le décrivent Murakami et al [81], que les anticorps anti-récepteur de la TSH stimulants se lient à des épitopes situés sur la région N terminale du domaine extra-cellulaire du récepteur de la TSH alors que les anticorps bloquants se lient à la région C terminale de ce récepteur.

De même, Cundiff et al [82] ont tenté d'identifier les sites de liaison des anticorps anti-récepteur de la TSH situés sur le récepteur de la TSH . Pour cela, ils ont exprimé sept fragments recombinants de l'ectodomaine du récepteur de la TSH glycosylé dans ces cellules d'insectes, et ont testé la capacité de ces différents fragments à neutraliser l'activité des anticorps anti-récepteur de la TSH, stimulants et bloquants, dans des échantillons de sérum de patients basedowiens.
Cundiff et al ont d'abord tenté de localiser les sites de liaison des anticorps anti-récepteur de la TSH bloquants. Ils ont mis en évidence que le fragment le plus impliqué dans l'interaction anticorps bloquant-ectodomaine du récepteur de la TSH correspondait au fragment contenant les acides aminés 22 à 254. Le fragment contenant les acides aminés 254 à 305 semblait également fournir des épitopes supplémentaires ou permettait d'obtenir une conformation favorable à la liaison de ces anticorps.
Cundiff et al ont ensuite tenté de localiser les sites de liaison des anticorps anti-récepteur de la TSH stimulants. Le fragment contenant les acides aminés 54 à 254 permettait de neutraliser l'activité de anticorps stimulants, contrairement aux fragments adjacents, contenant les acides aminés 22 à 53 et 255 à 305. Les auteurs concluaient donc que les épitopes des anticorps anti-récepteur de la TSH stimulants étaient probablement situés au niveau des acides aminés 54 à 254 et que ces épitopes pouvaient être masqués par les fragments adjacents, contenant les acides aminés 22 à 53 et 255 à 305.

ROLE DE LA GLYCOSYLATION

La partie amino-terminale du domaine extracellulaire est particulièrement longue (398 résidus) et est constituée d'une répétition imparfaite de motifs de 25 acides aminés riches en leucine.

Distribués au long de ces motifs, on trouve six sites potentiels de glycosylation.

Certaines études ont montré que la liaison avec la TSH est plus forte avec la forme mature, glycosylée du récepteur, et que la mutation des sites de glycosylation réduit cette liaison.

Maruyama et al [83] ont remarqué, dans leur étude sur quarante sérums contenant des anticorps anti-récepteur de la TSH, que c'est la forme mature, glycosylée, de 120 kDa, du récepteur de la TSH, qui permet la liaison des anticorps anti-récepteur de la TSH comme celle de la TSH.

LE CLIVAGE

Diverses hypothèses ont été proposées concernant les mécanismes de clivage du récepteur en deux sous-unités.

Les acteurs du clivage proposés ont été : la TSH elle-même, les convertases, les MMPs (Matrix Metalloproteinases) et, plus récemment une enzyme reliée au TACE (tumor necrosis factor α-converting enzyme) [45].

Deux sites de clivage ont été identifiés : (figure 4)

- Le site 1 détermine la partie C terminale de la sous-unité A glycosylée.

Il semblerait que le site de clivage 1 soit localisé entre les résidus 302 et 317.

- Le site 2 serait lié aux acides aminés CQE du récepteur de la TSH en positions :367-369 [5,45,77,84].

La signification physiologique du clivage demeure non résolue [45].

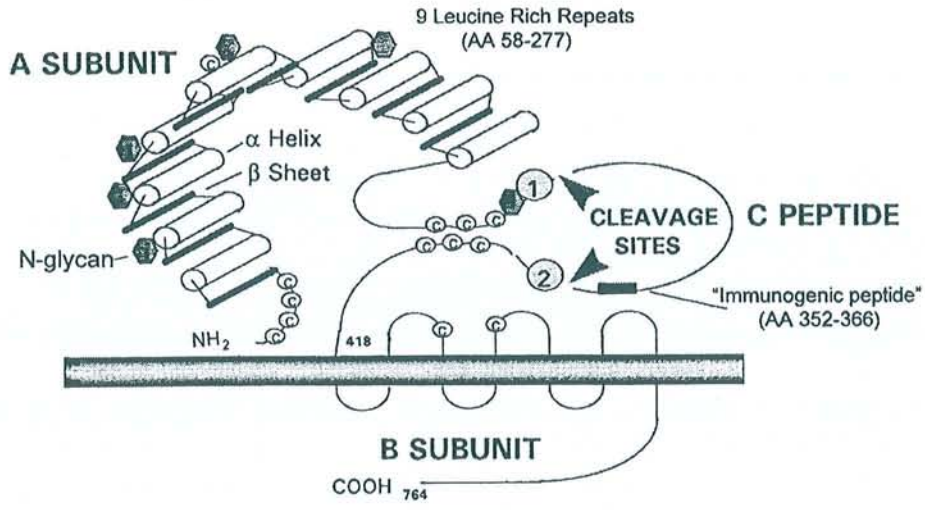


figure 4

Représentation schématique du récepteur de la TSH avec les 2 sites de clivage [5]

LES SITES DE LIAISON DU RECEPTEUR DE LA TSH AVEC LA TSH ET LES ANTICORPS ANTI-RECEPTEUR DE LA TSH

Les études de cette dernière décennie s'accordent à conclure que le vaste domaine extra-cellulaire du récepteur de la TSH représente la principale région immunogénique et permet la liaison des auto-anticorps à la thyroïde.

Définir les épitopes du récepteur de la TSH qui permettent l'activation des auto-anticorps est une des voies de recherche pour la compréhension du phénomène auto-immun et l'avenir thérapeutique de la maladie de Basedow.

Le clonage du récepteur de la TSH a permis l'étude détaillée de ses sites de liaison de la TSH et des anticorps anti-récepteur de la TSH, ainsi que l'étude des relations entre sa structure et sa fonction [74,85].

La localisation de ces différents épitopes reste actuellement le sujet de nombreuses études.

Cette recherche semble en effet complexe du fait de l'hétérogénéité des auto-anticorps, tant en terme de reconnaissance des épitopes, qu'en terme d'affinité pour le récepteur [86].

La liaison des anticorps anti-récepteur de la TSH stimulants, comme celle de la TSH, dépend de la structure tridimensionnelle de ce récepteur.

Les épitopes du récepteur de la TSH pour les anticorps bloquants et stimulants ne sont, actuellement, pas totalement bien définis.

Les épitopes des anticorps anti-récepteur de la TSH semblent dessiner des segments discontinus, étendus au niveau de l'ectodomaine du récepteur de la TSH [72,87-88].

La plupart des études de la littérature en ce domaine, s'accordent à conclure que les sites de liaison des anticorps anti-récepteur de la TSH diffèrent selon le type d'anticorps, bloquant ou stimulant.

Les anticorps anti-récepteur de la TSH bloquants semblent se lier sur une petite région située sur le domaine extra-cellulaire du récepteur, près de la membrane cellulaire, à proximité du domaine transmembranaire [5,10,22,66-67] alors que la majeure partie des sites de liaison des anticorps stimulants serait située au niveau de la partie amino-terminale du domaine extra-cellulaire [5,33,45,89-90].

En 2002, Chazenbalk et al [64] ont publié une nouvelle étude tentant de définir plus précisément les sites de liaison du récepteur de la TSH pour les anticorps anti-récepteurs de la TSH.

Ils notent que les anticorps anti-récepteur de la TSH stimulants TSAb ont des épitopes répartis de manière discontinue, situés au niveau de la région N terminale de la sous-unité A, impliquant particulièrement un segment riche en cystéine.

En utilisant le sérum de vingt patients basedowiens et des anticorps monoclonaux murins de type 3BD10 ((l'épitope de 3BD10 comprend le groupe de cystéines, situé en N terminal, nécessaire à l'action des anticorps stimulants TSAb). et 2C11, ils ont comparé la capacité de liaison des anticorps avec l'ectodomaine du récepteur de la TSH sauvage et l'ectodomaine du récepteur de la TSH ancré aux cellules ovariennes intactes de hamster par une liaison GPI (glycophosphatidylinositol).

Ce concept a prouvé son efficacité pour détecter les liaisons des auto-anticorps humains par cytométrie de flux ; le complexe ectodomaine (ECD) du récepteur de la TSH ancré par un GPI ou « ECD-GPI » est, en effet, exprimé trois à cinq fois plus à la surface cellulaire que le récepteur de la TSH sauvage [91].

Chazenbalk et al [64] ont donc observé, en cytométrie de flux, que les anticorps monoclonaux de souris (3BD10) reconnaissaient le complexe « ECD-GPI » dix fois mieux que le même ectodomaine situé sur le récepteur de la TSH sauvage, en dépit du haut niveau d'expression de ce dernier.

Ils ont émis l'hypothèse et ont confirmé que les anticorps stimulants reconnaissent assez peu le récepteur de la TSH sauvage par rapport au complexe ECD-GPI.

Ces données indiquent que les épitopes des anticorps stimulants TSAb sont en partie, peu accessibles, au niveau de l'holorécepteur (par la membrane plasmique, la région sinueuse du récepteur de la TSH ou la dimérisation du récepteur de la TSH) alors qu'ils le sont très librement au niveau de la sous-unité A soluble (figure 5).

D'après ces mêmes auteurs, dans la maladie de Basedow, les anticorps stimulants TSAb reconnaissent préférentiellement la sous-unité A libre et non l'holorécepteur de la TSH.

La sous-unité A libre permettrait soit l'initiation, soit l'amplification de la réponse auto-immune au récepteur de la TSH, responsable de la maladie de Basedow.

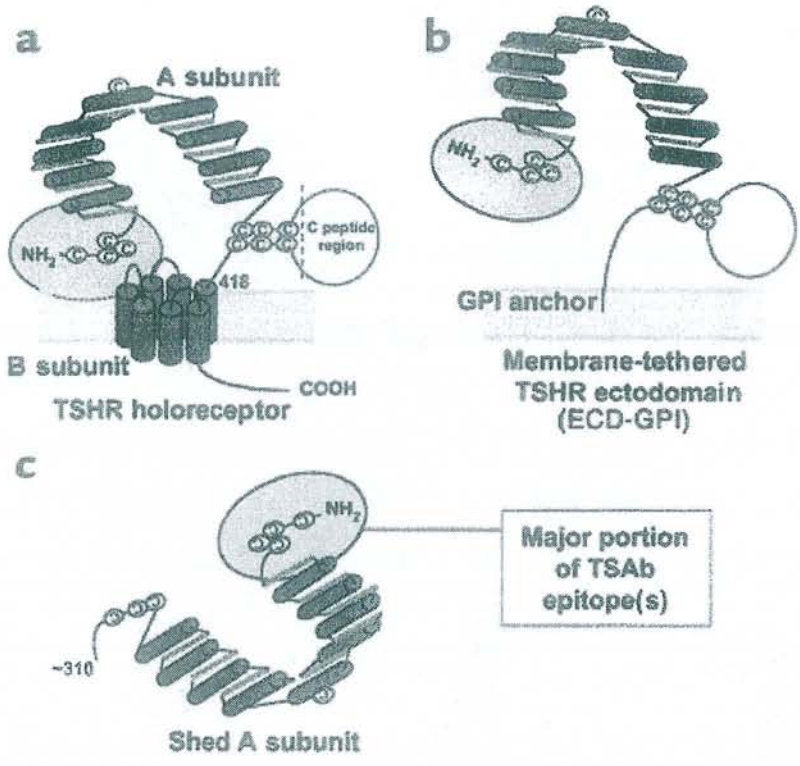


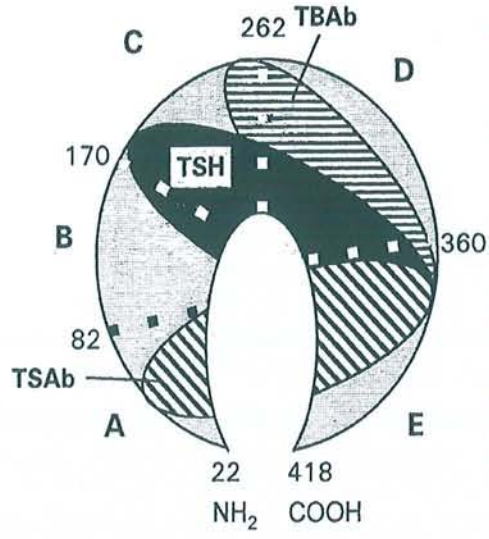
figure 5

Représentation schématique des différentes formes du récepteur de la TSH [64]

Récemment, Schwarz-Lauer et son équipe [92] montraient que la majeure partie des épitopes des anticorps anti-récepteur de la TSH stimulants TSAb de l'ectodomaine est située en amont du résidu 289 (à l'intérieur de la sous-unité A) ; au contraire, les anticorps anti-récepteur de la TSH bloquants TBAb peuvent être plus hétérogènes, avec des épitopes situés largement en amont (sous-unité A) ou en aval (sous-unité B) du résidu 289.

Les épitopes des auto-anticorps anti-récepteur de la TSH et le site de liaison de la TSH se recouvrent mais ne sont pas identiques [59].

D'après Rapoport et al [5], la région extra-cellulaire du récepteur de la TSH peut être divisée arbitrairement en cinq unités (de A à E) selon un schéma de forme semi-circulaire (Figure 6)



•**Site de liaison de la TSH :** éléments importants identifiés en région médiane (domaine C) et région C terminale (domaine D & E)

•**Epitope deTSAb** : région N terminale essentiellement & quelques éléments en région C terminale.

•**Epitope deTBAb** : recouvre le site de liaison de la TSH mais reste différent.

figure 6

Ectodomaine du récepteur de la TSH [59]

INTERET DU DOSAGE DES ANTICORPS ANTI-RECEPTEURS DE LA TSH

Le dosage de ces anticorps est un outil précieux pour le diagnostic et le suivi des patients basedowiens.

DIAGNOSTIC POSITIF DE LA MALADIE DE BASEDOW ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

La mise en évidence d'anticorps anti-récepteur de la TSH permet de poser le diagnostic positif de maladie de Basedow en cas d'hyperthyroïdie, en l'absence de signes d'auto-immunité et permet le diagnostic différentiel [70].

Pour Takasu et al [93], les anticorps anti-récepteur de la TSH stimulants permettent de diagnostiquer une maladie de Basedow avec une sensibilité et une spécificité élevées.

Lors de l'enquête étiologique réalisée en cas d'hyperthyroïdie, ils permettent de différencier une maladie de Basedow d'une dysthyroïdie induite par surcharge iodée [3] ; le dosage n'a alors de valeur que s'il est positif. Cette analyse permet de savoir si l'hyperthyroïdie est purement iatrogène ou si elle doit être rattachée à une maladie de Basedow préexistante, décompensée par la surcharge iodée.

De même, ils permettent d'éliminer d'autres formes d'hyperthyroïdie comme le goitre nodulaire toxique ou la thyrotoxicose factice.

La présence d'anticorps anti-récepteur de la TSH marque l'auto-immunité.

Elle permet donc une orientation diagnostique en cas de dysthyroïdie chez un autre membre de la famille ou le diagnostic d'une autre maladie auto-immune coexistante chez ce même patient [76].

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE D'UNE EXOPHTALMIE

De même, la présence d'anticorps anti-récepteur de la TSH permet d'étiqueter une exophtalmie d'origine basedowienne.

OUTIL DE SURVEILLANCE DES PATIENTS TRAITES PAR ANTI-THYROÏDIENS DE SYNTHESE

Ces dosages d'anticorps sont surtout utiles lors de la surveillance des patients basedowiens traités par anti-thyroïdiens de synthèse. Leur taux représente un facteur prédictif de rechute à l'arrêt du traitement [3,31,46,70,75,94-97].

-Pour Davies et al [75], 50% des patients basedowiens qui ont un taux élevé d'anticorps anti-récepteur de la TSH rechutent après 12 mois de traitement par anti-thyroïdien de synthèse.

-Pour Macchia et al [35], une activité importante des anticorps en fin de traitement par anti-thyroïdiens de synthèse, est retrouvée chez 52,9% des patients basedowiens qui rechuteront à l'arrêt du traitement.

-Pour Wilson et al [98], une valeur anormale du taux d'anticorps anti-récepteurs de la TSH est retrouvée en fin de traitement médical chez 83% des patients qui rechuteront et chez 5% des malades qui se maintiendront en euthyroïdie un an après l'arrêt du traitement.

-Pour Carayon et Ruf [31], ces anticorps sont présents, à l'arrêt du traitement, chez 75% des patients qui récidiveront et chez 25% des patients qui ne récidiveront pas à un an de l'arrêt.

Pour McKenzie et al [99], plus le taux d'anticorps est élevé en fin de traitement, plus rapide sera la rechute.

Micheangeli et al [100] ont tenté de préciser cette valeur pronostique des anticorps anti-récepteur de la TSH au cours du traitement de la maladie de Basedow. Pour cela, ils ont suivi 85 patients basedowiens, traités par des anti-thyroïdiens de synthèse pendant une période minimale de 12 mois, et les ont divisés en deux groupes selon s'ils étaient en rémission ou non, la rémission étant définie par le maintien d'un état euthyroïdien pendant une période minimale de 15 mois après l'arrêt du traitement médical.

Les dosages des taux d'anticorps (TSAb et TBII) étaient effectués tous les 6 mois.

Les auteurs notaient que les valeurs moyennes initiales des taux d'anticorps (stimulants comme bloquants) étaient significativement plus élevées dans le groupe « rémission » par rapport au groupe « non rémission ».

Les taux d'anticorps diminuaient de manière équivalente dans les deux groupes pendant les six premiers mois de traitement puis de manière plus franche dans le groupe « rémission » lors du second semestre.

Les auteurs concluent donc que la décroissance du taux d'anticorps, que ceux-ci soient stimulants ou bloquants, est plus rapide au cours du second semestre de traitement chez les patients basedowiens qui atteignent ultérieurement une rémission par rapport au groupe de patients qui ne l'obtiennent pas ; en effet, dans ce dernier groupe, le taux d'anticorps tend à stagner lors du contrôle réalisé pendant le second semestre.

Du point de vue pronostic, il semblerait que le patient basedowien ait au moins 70% de chances d'être en rémission grâce au seul traitement médical par anti-thyroïdien de synthèse si le taux d'anticorps anti-récepteur de la TSH reste décroissant lors du contrôle à un an [100].

Pour Takasu et son équipe [101], c'est la diminution du taux d'anticorps anti-récepteur de la TSH, portant sur les anticorps stimulants et bloquants, pendant la phase précoce du traitement qui serait un facteur prédictif fiable de rémission.

DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DES DYSFONCTIONS THYROÏDIENNES NEONATALES

Ces dosages sont également très utiles pour le diagnostic étiologique des dysfonctions néonatales de la thyroïde dues aux auto-anticorps maternels [65] ; le passage transplacentaire des anticorps anti-récepteurs de la TSH explique en effet les cas d'hyperthyroïdies observées chez les nouveaux-nés de mère ayant développé une maladie de Basedow [3,45,95,102-103].

Peleg et al [104] ont comparé les taux d'anticorps anti-récepteur de la TSH de 99 patientes basedowiennes pendant la grossesse et la fonction biologique thyroïdienne des nouveaux-nés en période néonatale. La sensibilité du dosage des anticorps anti-récepteur de la TSH comme élément de prédiction du risque de thyrotoxicose était de 100%, la spécificité de 76%.

Mitsuda N et Wilson R ont également conclu que les dysthyroïdies néonatales sont associées aux conditions thyroïdiennes maternelles, notamment au taux d'anticorps anti-récepteur de la TSH plasmatiques [103-105].

L'hyperthyroïdie néonatale apparaît quand le taux d'anticorps présent chez la mère au troisième trimestre de la grossesse est suffisamment important [99].

Il est ainsi souhaitable de doser le taux d'anticorps anti-récepteur de la TSH entre la 28 et la 30 ème semaine de grossesse chez les patientes basedowiennes pour diagnostiquer une éventuelle hyperthyroïdie fœtale.

La thyroïde fœtale est en effet très sensible aux stimulations à partir de la 28 ème semaine.

Une prise en charge thérapeutique foeto-maternelle adaptée permettra ainsi d'éviter les complications somatiques liées à cette hyperthyroïdie fœtale (fermeture prématurée des sutures crâniennes notamment).

Il semblerait que le passage transplacentaire des auto-anticorps thyroïdiens soit précoce au cours de la vie fœtale.

Radetti G et al [102] ont étudié le statut thyroïdien intra-utérin et post-natal d'un nouveau-né dont la mère présentait une maladie auto-immune thyroïdienne avec une hyperthyroïdie apparue au troisième trimestre de la grossesse.

Des dosages d'anticorps ont été réalisés chez le fœtus sur des échantillons plasmatiques obtenus par cordocentèse à la 21, 27 et 32ème semaine de gestation ; le transfert transplacentaire des anticorps anti-récepteur de la TSH était déjà présent à la 21ème semaine, sans, parallèlement, d'altération de la fonction thyroïdienne fœtale à ce moment là.

AUTRES DYSTHYROÏDIES

Ces anticorps sont parfois positifs en cas de thyroïdites subaiguës, de thyroïdites silencieuses et de maladie de Hashimoto.

LES METHODES DE DOSAGE DES ANTICORPS

GENERALITES

La détection des anticorps anti-récepteur de la TSH fait appel à deux groupes de méthodes biologiques :

- Les unes fondées sur la stimulation in vivo ou in vitro des fonctions thyroïdiennes.
- Les autres sur l'occupation du récepteur de la TSH.

LES METHODES DIRECTES

Elles mesurent l'activité fonctionnelle de la glande, sous l'effet de la stimulation.

LA TECHNIQUE DE MAC KENZIE : LA DETECTION DU LATS [105]

Cette technique n'est plus guère utilisée sinon comme méthode de référence. Elle consiste à mesurer le niveau sérique d'$^{[131]}$I dans le sérum de souris préalablement injectée avec cet isotope, avant et après injection de sérum ou d'immunoglobulines sériques de malades atteints de thyrotoxicose.

EVALUATION DE LA PRODUCTION D'AMPC

Il existe deux procédés évaluant l'augmentation de production d'AMP cyclique comme index de l'effet des stimulations de l'adénylate cyclase par les anticorps [8].

L'une utilise des cellules thyroïdiennes humaines issues de tissu thyroïdien normal obtenu au bloc opératoire, l'autre des cellules de rat en culture (FRTL5) [99].

La sensibilité et la spécificité de ces méthodes sont très satisfaisantes. Leur utilisation reste cependant très limitée à des centres spécialisés.

NUMERATION DES VESICULES DE COLLOÏDE

La numération des vésicules de colloïde accumulées au pôle apical des cellules est une méthode histologique fastidieuse et peu adaptée à la routine [106].

LA METHODE « LYSOSOMIALE » OU DOSAGE CYTOCHIMIQUE

Elle est fondée sur l'observation selon laquelle la TSH a pour effet presque immédiat d'augmenter la perméabilité des lysosomes thyroïdiens. L'effet de stimulation est mesuré par l'intensité de la fluorescence des lysosomes. Cette méthode n'est guère utilisée du fait de sa complexité.

La seule méthode utilisée actuellement en routine clinique est la mesure indirecte des anticorps anti-récepteur de la TSH selon la méthode de Shewring et Rees-Smith [107].

LES MESURES INDIRECTES :

METHODE DE DOSAGE RADIO-ISOTOPIQUE DE 1^{ERE} GENERATION

Les anticorps anti-récepteur de la TSH se lient au récepteur de la TSH et stimulent l'adénylate cyclase de manière analogue à la TSH elle-même, en compétition avec la liaison de la TSH.

Ceci a permis d'établir une méthode de dosage simple.

Cette analyse a été développée en utilisant la TSH couplée à l' $^{[125]}$I comme ligand, et des membranes thyroïdiennes porcines solubilisées comme récepteur.

Cette méthode, commercialisée sous forme de trousses de dosage, est actuellement la plus utilisée dans le monde entier.

Cette méthode est cependant moins sensible et moins précise que les techniques de stimulation. Elle ne permet pas non plus l'évaluation de l'effet biologique éventuel de ces anticorps anti-récepteur de la TSH ; cette méthode de dosage ne permet donc pas d'isoler les anticorps anti-récepteur de la TSH de type stimulants [27,96].

Elle a l'avantage d'être relativement simple d'utilisation, bien qu'elle implique la manipulation d'isotopes.

De plus, la sensibilité comme la spécificité viennent d'être majorées avec l'utilisation de récepteurs de la TSH recombinants humains, dans les dosages de deuxième génération.

METHODE DE DOSAGE RADIO-ISOTOPIQUE DE 2EME GENERATION

Cette nouvelle méthode de dosage, appelée également **DYNO test TRAK humain**, est une trousse de dosage quantitatif des auto-anticorps anti-récepteur de la TSH fabriquée en Allemagne, par le laboratoire BRAHMS.

Le principe repose sur la capacité des anticorps anti-récepteur de la TSH TRAb d'empêcher la fixation de la TSH bovine, marquée à l'$^{[125]}$I, aux récepteurs humains de la TSH [108].

Durant la première étape, les sérums des patients et les standards (dont la concentration en anticorps TRAb est connue) sont incubés dans des tubes recouverts de récepteurs humains de la TSH.

Après un premier lavage, on ajoute de la TSH bovine marquée et celle-ci se lie avec les récepteurs de la TSH restés libres. Un second lavage élimine la TSH marquée non liée aux récepteurs.

La TSH liée est ensuite mesurée dans un luminomètre.

Le signal mesuré est inversement proportionnel à la concentration en anticorps TRAb de l'échantillon testé. La concentration en anticorps TRAb est calculée à partir de la courbe standard.

Pedersen et al [109] ont comparé les performances de cette nouvelle méthode de dosage qui utilise le récepteur de la TSH humain recombinant avec la méthode de première génération habituellement utilisée (dont le récepteur de la TSH est d'origine porcine) dans une population de 200 sujets dont 106 basedowiens et 94 porteurs d'un goitre multinodulaire toxique.

La sensibilité de la méthode de seconde génération versus la première génération était de 95,3% versus 67,9% ; la spécificité était de 99% pour les deux méthodes testées [109].

METHODE DE DOSAGE IMMUNOLOGIQUE ELISA

Récemment a été publiée une étude réalisée par Bolton et al qui tentait de valider une nouvelle méthode de dosage des anticorps, immunoenzymologique par ELISA [110].

Cette technique de dosage utilise le principe de compétition entre les anticorps anti-récepteur de la TSH présents dans le sérum du patient et la TSH bovine liée à la biotine pour lier le récepteur de la TSH.

La TSH liée à la biotine, fixée sur les récepteurs, est ensuite dosée grâce à l'utilisation d'un conjugué enzymatique : la streptavidine-peroxydase et son substrat chromogène

Cette méthode utilise un anticorps monoclonal spécifique de la partie COOH terminale du récepteur de la TSH porcine pour recouvrir les puits des plaques ELISA [111].

Ce monoclonal d'isotype Ig G a une haute affinité pour le récepteur soluble de la TSH porcine qui sera ainsi présenté dans sa configuration optimale au fond des plaques ELISA.

Dans un second temps, les anticorps anti-récepteur de la TSH du sérum des patients entrent en compétition avec de la TSH bovine liée à la biotine pour lier le récepteur de la TSH.

MATERIEL ET METHODES

MATERIEL

Cette étude a été réalisée dans le Service d'Endocrinologie du CHU de Nancy, en collaboration avec le Laboratoire d'Immunologie et le Service de Médecine Nucléaire du CHU de Brabois.

Pour cela, nous avons utilisé des échantillons de sérum de 218 patients suivis, en consultation ou hospitalisation, dans le service d'Endocrinologie du CHU de Nancy, d'Avril 2000 à Septembre 2002.

Ces échantillons ont fait l'objet d'une recherche d'auto-anticorps anti-récepteur de la TSH au Laboratoire d'Immunologie du CHU de Nancy et, concomitamment, sur un autre aliquot, d'une recherche d'anticorps anti-récepteur de la TSH au laboratoire du Service de Médecine Nucléaire du CHU de Nancy.

Parmi les patients inclus dans l'étude, on compte 53 hommes et 165 femmes, âgés de 11 à 89 ans.

Il existe une nette prédominance féminine avec un sexe ratio de 0,24

Ces patients présentaient des pathologies thyroïdiennes diverses.

- Quatre vingt dix huit patients présentaient une maladie de Basedow définie initialement selon les critères cliniques standard, les taux de TSH et d'hormones libres, l'existence d'un goitre, les données échographiques-scintigraphiques éventuelles ainsi que l'existence possible d'une ophtalmopathie.

Parmi cette population, l'état métabolique différait selon l'ancienneté de la maladie et l'existence d'un traitement médicamenteux par anti-thyroïdiens de synthèse, antérieur ou actuel.

- Hyperthyroïdie non basedowienne pour 73 patients.
- Pathologies diverses euthyroïdiennes pour 47 patients.

METHODES

METHODOLOGIE

Le but de l'étude rapportée ici était donc de comparer cette nouvelle méthode de dosage ELISA avec la méthode radio-isotopique de première génération classiquement utilisée au Centre Hospitalier de Nancy.

Le dosage des anticorps anti-récepteur de la TSH a donc été réalisé sur les prélèvements de sérum de chacun des 218 patients testés, avec la méthode immunoenzymatique et la méthode radio-isotopique de manière concomitante.

TROUSSE ELISA

Principe de la méthode Elisa

La fabrication des plaques est réalisée par le laboratoire britannique FIRS, de Cardiff.

Cette méthode de dosage est basée sur l'utilisation d'un anticorps monoclonal (Mab) de la partie C terminale du récepteur de la TSH porcin pour lier les récepteurs de la TSH en phase solide.

Cet anticorps a été développé par Bolton et al [110].

La portion C terminale du récepteur de la TSH d'origine porcine est exprimée dans la bactérie Escherichia coli comme une protéine de fusion avec la Glutathion S-transférase et est utilisée pour produire les anticorps monoclonaux nécessaires pour lier les récepteurs de la TSH.

Un de ces anticorps monoclonaux présente une forte affinité pour le récepteur soluble de la TSH porcin.

Une fois purifiée, cette Ig-G est utilisée pour recouvrir les puits de la plaque ELISA (incubation toute la nuit à 4°C) [110].

Chaque puits reçoit 100 µL de 0,01 g/L d'anticorps monoclonal dilué dans un tampon $NaHCO_3$ 100 mmol/L à pH 9,2.

Après l'incubation, un rinçage soigneux est effectué et les puits sont recouverts avec une solution à 10 g/L de sérum'albumine bovine pour saturer les sites libres, puis de nouveau rincés avec une solution tampon.

Chaque puits reçoit alors 100 µL de récepteurs solubles de la TSH d'origine porcine, dilués dans une solution tampon et les plaques sont agitées et mises à incuber à température ambiante, pendant trente minutes.

Après rinçage, les puits recouverts des récepteurs sont alors utilisés immédiatement ou stockés à 2-8°C.

Eléments de la trousse Elisa (Photos en annexe)

Les trousses de dosages ont été obtenues auprès du laboratoire FIRS, RSR, avenue Park Pentwyn-CARDIFF CF27HE –Grande-Bretagne.

Elles doivent être conservés à une température comprise entre 2 et 8°C.

Le matériel fourni comprend :

- Une plaque ELISA dont les 96 puits sont déjà recouverts de récepteurs de la TSH.
- Un flacon de tampon de 2,2 mL.
- Quatre témoins permettant l'étalonnage, (0,7 mL chacun) ; un contrôle négatif (0,7 mL) et un contrôle positif (0,7 mL).
- De la TSH biotinylée (3 flacons).
- Une solution de reconstitution afin de reconstituer la TSH biotinylée (15 mL).
- Un lyophilisat de Streptavidine conjuguée à la peroxydase (SA-POD).
- Un diluant pour reconstituer le SA-POD. (15 mL).
- Une solution de substrat de la peroxydase (15 mL).
- Une solution de rinçage concentrée, à diluer dans un litre d'eau pure avant emploi.
- Une solution d'arrêt de la réaction colorée (10 mL, 0,5 M acide sulfurique).

Le matériel nécessaire et non fourni comprend :

- Des pipettes de 20 µL, 50µL, 100 µL et 4,5 mL.
- De l'eau distillée.
- Un spectrophotomètre pour la lecture de plaques ELISA permettant de mesurer des absorbances à 450 nm.

Protocole d'utilisation

Conservation et préparation des échantillons de sérum :

Le fournisseur précise que le sérum doit être analysé rapidement après séparation ou conservé à une température inférieure ou égale à –20 °Cet qu'une conservation incorrecte des sérums peut entraîner une perte d'activité des TRAb. En fait nous avons utilisé aussi bien des sérums conservés à –20°C que des sérums stockés à +4°C en chambre froide, sans noter de différence.

Une quantité de 0,25 mL suffit pour une analyse.

Les échantillons de sérum lipémique ou hémolysé ne doivent pas être utilisés.

Le plasma ne doit pas être utilisé.

Avant son utilisation, le sérum est centrifugé (pendant 5 minutes).

Utilisation des plaques Elisa pour le dosage des anticorps anti-récepteur de la TSH (Photos en annexe)

Les sérums des patients, ainsi que les quatre témoins et les deux contrôles (positif et négatif) sont utilisés à raison de 100 µL dans chaque puits.

Les plaques ELISA sont ensuite agitées pendant deux heures à une température de 20-25°C. Après ces deux heures d'incubation, les plaques sont rincées à deux reprises avec de l'eau distillée.

Après reconstitution de la solution de TSH biotinylée, 100 µL de cette solution sont distribués dans chacun des puits ; l'incubation dure vingt minutes à température ambiante (de 20-25°C), sans agitation.

Après un double rinçage, 100 µL de la solution de Streptavidine conjuguée à la peroxydase, reconstituée, sont distribués dans chaque puits ; l'incubation dure vingt minutes à une température de 20-25°C, sans agitation.

Quatre rinçages sont ensuite nécessaires avant l'adjonction de 100 µL de solution du substrat de la peroxydase. L'incubation des plaques dure une vingtaine de minutes à température ambiante, dans l'obscurité totale, permettant ainsi la réaction chimique de réduction du chromogène .et le développement d'une coloration bleue des puits.

A ce terme, la réaction est interrompue avec 50 µl de solution d'arrêt de la solution colorée et les plaques sont agitées pendant cinq secondes afin d'uniformiser les solutions contenues dans chaque puits.

La quantité de TSH liée à la biotine est donc quantifiée après adjonction de streptavidine peroxydase et de son substrat chromogène par lecture de l'absorbance d'un spectrophotomètre de lecture ELISA à une absorbance de 450 nm (figure 7). Cette quantité est inversement proportionnelle au taux d'anticorps anti-récepteur de la TSH de chaque échantillon.

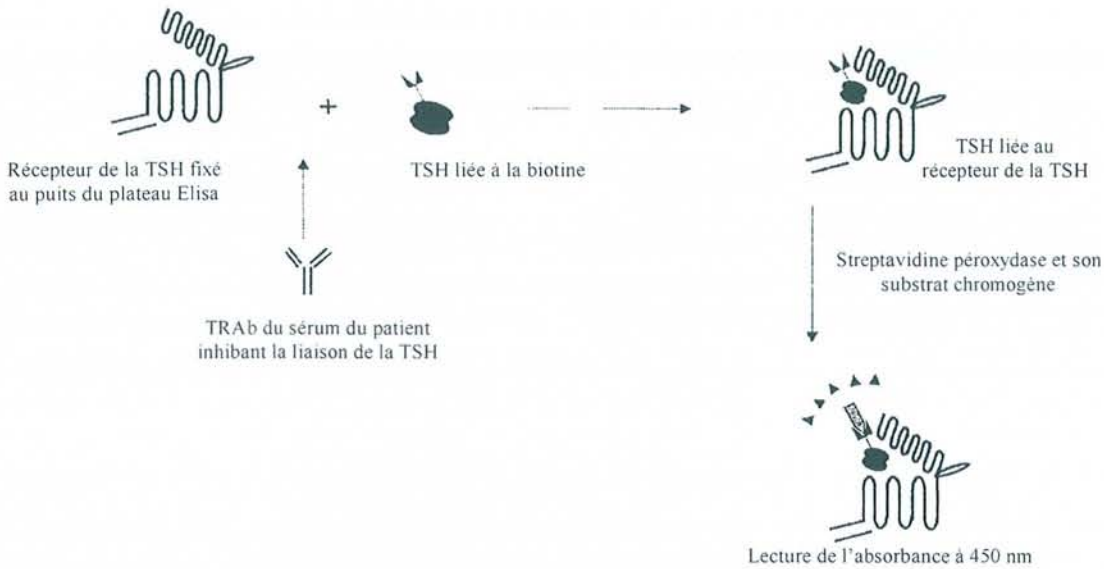


figure 7

Représentation schématique de la méthode de dosage Elisa des anticorps anti-récepteur de la TSH [76]

STATISTIQUES :

Les résultats ont été colligés dans une base Excel et analysés à l'aide de ce logiciel et du logiciel GraphPad Prism en utilisant des tests de régression linéaire et des tests T de Student.

RESULTATS

La positivité de la méthode de dosage radio-isotopique est établie pour une valeur seuil des anticorps anti-récepteur de la TSH détectés fixée à ≥ 15 U/L [99].

Dans la mesure où la technique ELISA est une méthode par inhibition, les résultats peuvent être exprimés en pourcentage d'inhibition.

Le seuil de positivité des anticorps anti-récepteur de la TSH avec la méthode de dosage immunologique de type ELISA a été établi à 24 %.

Cette valeur est obtenue en calculant la moyenne + deux écarts-type des valeurs obtenues dans les échantillons de la population euthyroïdienne, parmi nos patients.

Sur les 218 patients étudiés, la concordance des deux méthodes de dosage concerne 181 d'entre eux soit 83% des patients.

Les résultats obtenus sont ordonnés dans des tableaux en annexe.

Parmi les 218 sérums de patients testés avec les deux méthodes de dosage, on différencie trois sous-groupes : patients basedowiens, patients hyperthyroïdiens non étiquetés basedowiens et patients euthyroïdiens porteurs de pathologies thyroïdiennes diverses.

MALADIE DE BASEDOW

Les patients qui présentent **une maladie de Basedow** :diagnostiquée selon les critères cliniques, paracliniques et biologiques habituels :

Ces patients sont au nombre de 98.

Parmi eux, on distingue:

CONCORDANCE POSITIVE :

Cinquante deux patients qui ont un dosage positif avec les deux méthodes : **« les concordants positifs. »**

CONCORDANCE NEGATIVE

Vingt quatre patients présentent une **concordance négative** pour les deux méthodes c'est à dire qu'aucune des deux méthodes de détecte d'anticorps.

DISCORDANCE

Vingt deux patients présentent une **discordance** de résultats entre les deux méthodes de dosage testées :

Seize patients sont positifs en Elisa et négatifs en RAI

Parmi eux, on notait :

- dans 10 cas,une maladie de Basedow connue, traitée par anti-thyroïdiens de synthèse ou Iode $^{[131]}$.
- 3 récidives d'une maladie de Basedow préalablement traitée.
- une découverte récente de la maladie de Basedow.
- 2 patients en surveillance post-traitement d'une maladie de Basedow récidivante.

Six patients sont positifs en RAI et négatifs en Elisa

Parmi eux, on notait :

- 2 récidives de la maladie de Basedow
- une découverte récente de la maladie de Basedow.
- 2 patients en cours de traitement par anti-thyroïdiens de synthèse
- une surveillance d'un patient préalablement traité pour sa maladie de Basedow.

A titre indicatif, nous notons que, parmi ces 98 patients basedowiens, 26, soit près de 27% d'entre eux, présentaient une ophtalmopathie basedowienne, diagnostiquée lors d'une consultation ophtalmologique.

Les taux d'anticorps anti-récepteur de la TSH, mesurés par la méthode radio-isotopique, variaient, chez ces mêmes patients, de 0 à 79 %, avec un taux moyen de près de 32 %.

Nous pouvons également noter que, dans ce groupe de patients basedowiens porteurs d'une ophtalmopathie, 14 d'entre eux, soit plus de la moitié de ce groupe de 26 patients, ont des taux élevés d'anticorps anti-récepteur de la TSH (> 20 %).

HYPERTHYROÏDIE

Parmi les 73 patients présentant **une hyperthyroïdie** d'origine indéterminée :

CONCORDANCE NEGATIVE
Cinquante huit présentent une **concordance négative** avec les 2 méthodes de dosage.

DISCORDANCE
Quinze présentent une **discordance** de résultats entre les deux méthodes testées :

Treize présentent un dosage positif en ELISA et négatif avec la méthode isotopique :

Parmi ces patients, on note:

- 5 patients présentant une surcharge iodée d'origine iatrogène (utilisation de cordarone)
- une thyroïdite du post-partum récidivante pour 1 patiente.
- un goitre homogène toxique pour 5 patients.
- un goitre multinodulaire toxique pour 1 patiente.
- une hyperthyroïdie récidivante après lobectomie droite pour 1 patiente.

Deux présentent un dosage négatif en ELISA et positif avec la méthode isotopique :

Parmi ces patients, on note :

- une surcharge iodée iatrogène pour 1 patient ;
- une surveillance post-traitement d'une hyperthyroïdie pour 1 patient.

PATHOLOGIE THYROÏDIENNE EUTHYROÏDIENNE

Parmi les 47 patients présentant **une pathologie thyroïdienne sans hyperthyroïdie clinique et biologique** :

CONCORDANCE NEGATIVE
Tous les patients présentent une **concordance négative** entre les deux méthodes de dosage :

- exploration d'un nodule thyroïdien euthyroïdien pour 7 patients.
- exploration d'un goitre multinodulaire euthyroïdien pour 17 patients.

- exploration d'un goitre homogène euthyroïdien pour 3 patients.
- surveillance d'une hypothyroïdie pour 9 patients.
- exploration d'un carcinome thyroïdien pour 1 patient.
- exploration d'une thyroïdite sub-aigue pour 1 patient.
- surveillance d'une thyroïdite du post-partum pour 1 patient.
- doléances cliniques diverses (myalgies, cervicalgies, malaises, asthénie) pour 5 patients.
- exploration d'une exophtalmie euthyroïdienne pour 1 patient.
- Suivi d'une thyroïdite autoimmune pour 1 patient.
- Surveillance post-traitement d'une hyperthyroïdie

DISCORDANCE

Aucun patient de ce groupe n'a présenté de discordance entre les deux méthodes de dosage des anticorps anti-récepteur de la TSH utilisées.

CONCORDANCE DES RESULTATS

Les taux de concordance, calculés, des résultats obtenus avec ces deux méthodes de dosage, selon les groupes de patients, sont les suivants :

MALADIE DE BASEDOW

.Le taux de concordance est de 78 % pour les patients qui présentent une maladie de Basedow.

ENSEMBLE DES PATIENTS TESTES

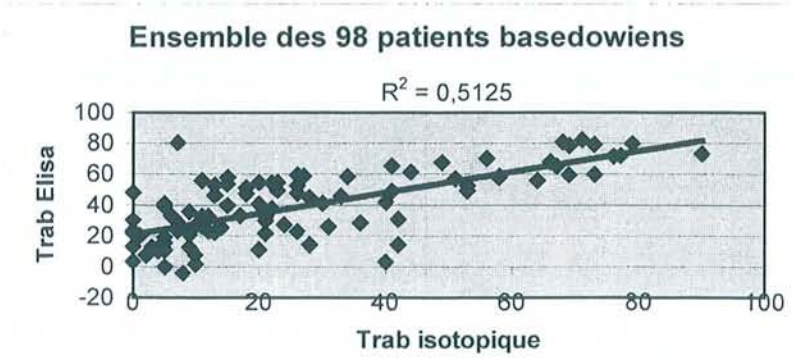
. Le taux de concordance est de 83 % pour l'ensemble des patients testés.

COEFFICIENTS DE CORRELATION

Les coefficients de corrélation obtenus par méthode statistique, après analyse de régression linéaire, sont les suivants:

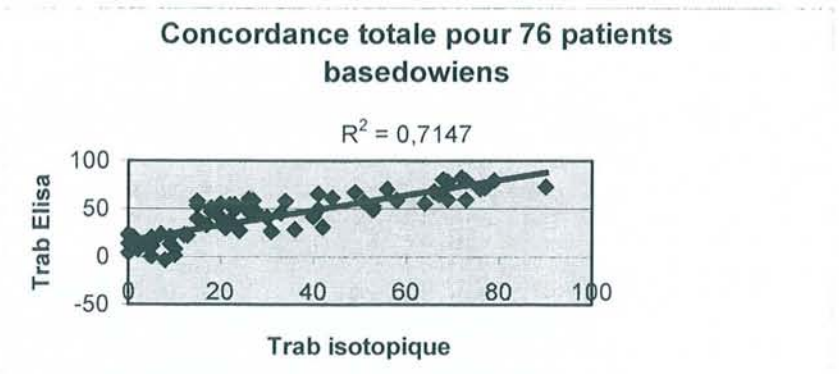
MALADIE DE BASEDOW

r = 0,72 pour tous les patients présentant une maladie de Basedow.



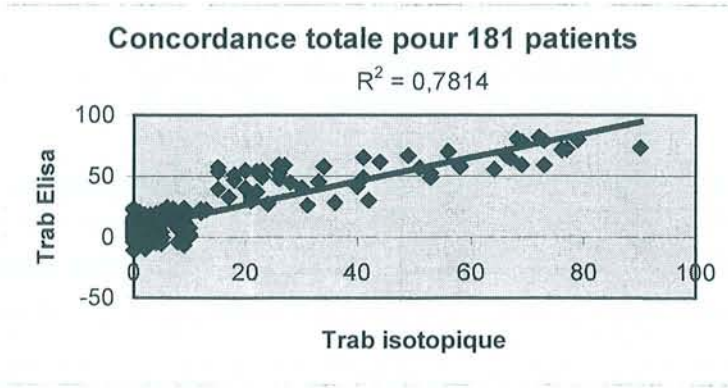
MALADIE DE BASEDOW ET CONCORDANCE TOTALE

r = 0,85 pour les patients présentant une maladie de Basedow avec une concordance totale entre les deux méthodes de dosage.



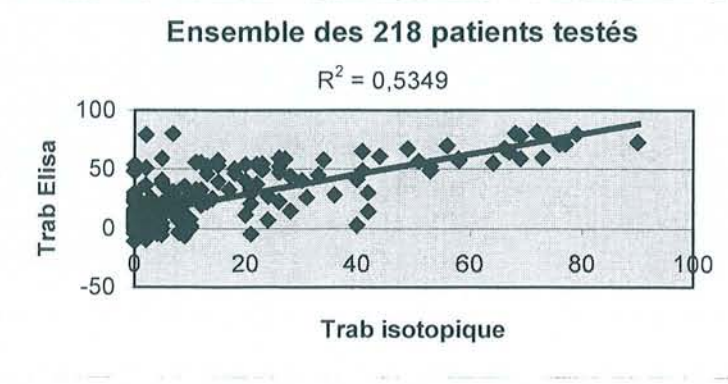
CONCORDANCE TOTALE DE L'ENSEMBLE DES PATIENTS TESTES

r = 0,89 pour les patients présentant une concordance totale entre les deux méthodes de dosage



ENSEMBLE DES PATIENTS TESTES

r =0,74 pour l'ensemble des 218 patients testés.



Les corrélations obtenues avec les différents groupes testés sont donc très significatives.

SENSIBILITE ET SPECIFICITE

La sensibilité et la spécificité calculées pour les dosages réalisés avec la méthode ELISA sont, dans notre étude, respectivement de 69,5% et de 89,5%.

La sensibilité et la spécificité calculées pour les dosages réalisés avec la méthode radio-isotopique sont, dans notre étude, de 59,5% et de 98,5%.

COMPARAISON STATISTIQUE DES DEUX POPULATIONS ETUDIEES

Si l'on compare nos deux principaux types de population de patients : Basedowiens et non Basedowiens avec le Test de Student, nous obtenons des résultats très significativement différents avec des taux moyens respectifs de 38,6± 22 et 10,5 ± 14,6 et un $p< 0,00001$.

DISCUSSION

Le dosage des anticorps anti-récepteur de la TSH est primordial pour le diagnostic et le suivi thérapeutique des patients présentant une maladie de Basedow.

Le développement d'une nouvelle méthode de dosage immunologique doit répondre à plusieurs critères: [68]

- un prix de revient modéré
- des réactifs stables.
- l'absence d'utilisation de produits radioactifs : protection vis à vis du personnel du laboratoire, absence de déchets radioactifs.
- une utilisation facile.

Il semble que cette méthode immunologique Elisa réponde de manière plutôt satisfaisante aux critères mentionnés ci-dessus.

C'est en effet une méthode simple à utiliser, peu coûteuse (approximativement deux fois moins coûteuse que la méthode isotopique de première génération), exempte de produits radio-actifs, sensible et d'après notre étude, valide.

Les taux de concordance entre les deux méthodes de dosage testées, immunologique et radio-isotopique, sont en effet très satisfaisants, notamment chez les patients qui présentent une maladie de Basedow.

La sensibilité rapportée de la méthode isotopique est, dans notre étude, de 59,5%.Ce résultat est inférieur au taux attendu de 85% présenté par le fabricant de la trousse de dosage dans sa notice d'utilisation [112].

La spécificité est en revanche nettement supérieure puisqu' égale à 98,5% versus 80%.

Ce résultat peut être la conséquence d'un biais de sélection de notre population de patients.

La sensibilité rapportée de la méthode immunologique ELISA testée dans cette étude est d'environ 70% et la spécificité est évaluée à environ 90%.

La sensibilité de la méthode immunologique semble donc supérieure à la méthode classique radio-isotopique de 1ère génération, dans notre population de patients ce qui présente un intérêt non négligeable pour le dépistage de la maladie de Basedow.

Notre échantillon de patients basedowiens testés reste néanmoins inférieur à celui des études citées en référence [113-115].

Par ailleurs, notre population contrôle n'est pas exempte de pathologie thyroïdienne, ce qui pourrait constituer, comme nous l'avons mentionné préalablement, un biais de sélection.

De plus, la nouvelle génération de dosage isotopique utilisant le récepteur de la TSH humaine recombinante semble beaucoup plus sensible et plus spécifique que la méthode de première génération, mais il ne nous a pas été possible de l'évaluer.

En effet, les différentes études récentes réalisées qui comparent la liaison des anticorps avec le récepteur de la TSH porcine versus le récepteur de la TSH recombinante humaine notent une nette amélioration de la sensibilité :

- 98,2% versus 68,4% pour le travail de l'équipe de Schott et al qui portait sur 115 patients [113].
- 97% versus 85% pour Giovanella et al en 2001, sur 74 patients basedowiens non traités [114].
- 98,8% versus 80,2% pour Costagliola et al sur une étude portant sur 328 patients basedowiens [115].

En effet, comme nous l'avons précisé préalablement, la méthode radio-isotopique de seconde génération qui utilise le principe de compétition entre les anticorps anti-récepteur de la TSH du patient avec la TSH bovine radio-marquée à l'Iode 125, vis à vis de récepteurs humains de la TSH fixés sur des tubes, a une sensibilité accrue sans altération de la spécificité, par rapport à la méthode de première génération.

Cette méthode de seconde génération est actuellement utilisée dans de nombreux centres hospitaliers français.

Le service des isotopes du centre hospitalier de Nancy, avec lequel nous avons travaillé, utilisait , au moment de notre étude, la méthode de première génération, avec le récepteur de la TSH d'origine porcine.

On pourrait regretter de ne pas avoir pu comparer la méthode immunologique Elisa testée avec cette méthode radio-isotopique de seconde génération, plus sensible.

Toutefois, si l'on s'en réfère à la récente étude de Smith publiée en 2001 [76], il n'y aurait pas d'avantage à utiliser un récepteur de la TSH humain recombinant pour détecter les anticorps anti-récepteur de la TSH par une méthode de dosage basée sur l'inhibition de liaison de la TSH bovine vis à vis de récepteur de la TSH.

Il se pose en effet la question de la spécificité d'espèces dans l'interaction des anticorps anti-récepteur de la TSH avec les récepteurs de la TSH.

Dans ce but, Smith et al [76] ont comparé le dosage des anticorps anti-récepteur de la TSH par méthode immunoenzymatique Elisa en utilisant des récepteurs de la TSH humains et des récepteurs de la TSH porcins.

Ils ont ainsi mis en évidence une étroite concordance entre les deux méthodes de dosage, utilisant soit le récepteur de la TSH humain, soit le récepteur de la TSH porcin. Pour ces auteurs, il y aurait même un léger avantage pour la méthode utilisant le récepteur de la TSH porcin.

Par ailleurs, la méthode isotopique présente quelques limitations d'utilisation.

Outre les dangers liés aux radiations , il existe : [112]

-un risque d'interférence dans le dosage si la concentration du sérum en TSH est supérieure à 100 µU/mL.

-un risque d'obtention de résultats erronés en cas d'utilisation de sérum ayant une concentration protéique inhabituellement élevée ou basse.

La conservation des échantillons à une température inférieure à –20°C est également nécessaire afin d'éviter toute perte d'activité des anticorps.

De même, le sérum des patients basedowiens contient parfois des anticorps dirigés contre la TSH qui peuvent former des complexes avec la TSH radio-marquée utilisée dans la trousse de dosage isotopique première génération.

Les taux d'anticorps anti-récepteur de la TSH obtenus alors sont sous estimés.

En revanche, la présence d'anticorps anti-TSH ne semble pas avoir d'influence sur le dosage des anticorps anti-récepteur de la TSH avec la méthode Immunoenzymatique Elisa comme l'ont montré Bolton et al [110].

CONCLUSION

La maladie de Basedow est une pathologie auto-immune fréquente.

Il semble capital d'obtenir des données immunologiques fiables et reproductibles pour le diagnostic et le suivi des patients atteints de cette pathologie.

En pratique clinique, nous disposons essentiellement d'une méthode radio-isotopique dont la sensibilité s'est récemment améliorée avec l'utilisation de récepteurs de la TSH humains recombinants.

L'avancée médicale dans la connaissance du récepteur de la TSH a contribué à établir les bases d'une nouvelle méthode, immunologique, de dosage des anticorps anti-récepteur de la TSH .Le but de notre étude était de tenter d'évaluer cette méthode ELISA.

Notre étude retrouve une bonne corrélation entre les deux méthodes de dosage testées :radio-isotopique et immunologique. Compte-tenu des résultats de sensibilité et de spécificité obtenus, cette méthode ELISA paraît valide.

Bien que ces résultats semblent moins performants que ceux obtenus, dans les différentes études récentes, avec la méthode isotopique de seconde génération, elle présente l'avantage d'être peu coûteuse, facile d'emploi et dépourvue du risque d'exposition du personnel soignant aux radiations.

Avant de la substituer à la méthode isotopique, qui reste encore la méthode de référence utilisée, il serait souhaitable de réaliser de nouveaux dosages avec des cohortes plus importantes de patients, notamment de patients basedowiens, sur un suivi d'au moins 18 mois, aux différents stades de la maladie :.

- au moment du diagnostic de la maladie de Basedow
- en cours de traitement,
- en fin traitement
- et à distance de l'arrêt de celui-ci afin de dépister d'éventuelles rechutes.

BIBLIOGRAPHIE

1. FELICIANO DV. Everything you wanted to know about Graves'disease.
Am J Surg.1992;164:404-411

2. ADAMS DD, PURVES HD. Abnormal responses in the assay of thyrotropin.
Proceedings of the University of Otago Medical School 1956;34:11

3. GUPTA MK. Thyrotropin-receptor antibodies in thyroid diseases: advances in detection techniques and clinical applications.
Clinica Chimica Acta 2000 Mar;293(1-2):1-29

4. ASSIM, association des enseignants d'immunologie des universités de langue française-Immunologie clinique.
Ed ; MEDSI /McGRAW-HILL Paris-1990

5. RAPOPORT B, CHAZENBALK GD, JAUME JC, McLACHLAN SM. The thyrotropin-Releasing Hormone Receptor: interaction with TSH and autoantibodies.
Endocrine Reviews 1998;19:673-716

6. HUMBEL RL. Auto-anticorps et maladies auto-immunes.
Collection OPTION BIO-Elsevier Paris-2ème édition 1997 ;p180-188

7. ORGIAZZI J, THIVOLET C, MADEC AM. Auto-immunité thyroïdienne.
Editions techniques-Encycl.Méd.Chir.(Paris-France),Endocrinologie-Nutrition, 10002 G^{10}, 1991,10p.

8. REES SMITH B, McLACHLAN SM, FURMANIAK J. Autoantibodies to the thyrotropin receptor.
Endocr Rev 1988;9:106-21

9. TOUBERT ME. Exploration des marqueurs de l'auto-immunité thyroïdienne.
in LECLERE J, ORGIAZZI J, ROUSSET B, SCHLIENGER JL, WEMEAU JL. La thyroïde :des concepts à la pratique clinique.
Ed. Elsevier Paris 2001;289-292

10. KRAIEM Z. The measurement of antithyroid autoantibodies in the diagnosis and management of thyroid autoimmune disease.
Clin.Rev.Allergy and Immunology.1998;16:219-25

11. SARAVANAN P, DAYAN CM. Thyroid autoantibodies.
Endocrinol.Metab.Cl.North Am.2001 ;30(2):315-337

12. LEGER AF. Structure et physiologie thyroïdiennes.
Editions techniques-Encycl.Méd.Chir.(Paris-France) Endocrinologie-Nutrition Tome I-10002B[10] ;1991,12p.

13. DO CAO C, BAUDIN E, BACHELOT A, TRAVAGLI JP, CAILLOU B, SCHLUMBERGER M. Valeur prédictive positive de la thyroglobuline dans le suivi des cancers thyroïdiens différenciés.
Ann.Endocrinol. 2001 ;62(4) :374

14. MASSART C, DERRIEN C, LORCY Y, GUILHEM I, MAUGENDRE D. Intérêt du dosage de la thyroglobuline associé à la détermination des anticorps anti-récepteurs à la TSH dans la maladie de Basedow.
Ann.Endocrinol. 2001 ;62(4) :371

15. SPENCER CA, TAKEUCHI M, KAZAROSYAN M, WANG CC, GUTTLER RB, SINGER PA, FATEMI S, LOPRESTI JS, NICOLOFF JT. Serum thyroglobulin autoantibodies : prevalence, influence on serum measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma.
J.Clin.Endocrinol.Metab.1998;83(4):1121-27

16. BERMANN M, MAGEE M, KOENIG RJ, KAPLAN MM, ARSCOTT P, MAASTRICHT J, JOHNSON J, BAKER JR. Differential autoantibody responses to thyroid peroxidase in patients with Graves'disease and Hashimoto's thyroiditis.
J.Clin.Endocrinol.Metab.1993;77(4):1098-1101

17. DAYAN CM, DANIELS GH. Chronic autoimmune thyroiditis.
New England J. 1996;335(2):99-107

18. HENNEN G. Les thyroïdites.
in Endocrinologie. 1ère Ed. Sciences Médicales-De Boeck Université- Paris 2001 ; p 265-267

19. PREMAWARDHANA LDKE, PARKES AB, AMMARI F, JOHN R, DARKE C, ADAMS H, LAZARUS JH. Post-partum thyroiditis and long-terme thyroid status : prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity.
J.Clin.Endocrinol.Metab.2000;85(1):71-75

20. AMINO N, TADA H, HIDAKA Y, CRAPO LM, STAGNARO-GREEN A. Screening for postpartum thyroiditis.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 1999;84(6):1813-21

21. WEETMAN AP. Editorial : Insulin-dependent diabetes mellitus and postpartum thyroiditis : an important association.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 1994;79(1):7-9

22. ROTI E, UBERTI ED. Post-partum thyroiditis – a clinical update.
Eur.J.Endocrinol.2002;146:275-79

23. MAUGENDRE D, GUILHEM I, KARACATSANIS C, POIRIER JY, LEGUERRIER AM, LORCY Y. Intérêt du dosage des anticorps anti-TPO pour le dépistage d'une dysthyroïdie chez des patients diabétiques de type 1.
Ann.Endocrinol.2000 ;61 :524-30

24. SEISSLER J, WAGNER S, SCHOTT M, LETTMANN M, FELDKERMP J, SCHERBAUM WA, MORGENTHALER NG. Low frequency of autoantibodies to the human Na(+)/I(-) symporter in patients with autoimmune thyroid disease.
J.Clin.Endocrinol.Metab.2000 Dec ;8(12) :4630-4

25. HEUFELDER AE, JOBA W, MORGENTHALER NG. Autoimmunity involving the human sodium/iodide symporter : fact or fiction?
Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes 2001;109(1):35-40

26. ESTIENNE V, DUTHOIT C, DI COSTANZO V, LEJEUNE PJ, ROTONDI M, KORNFELD S, FINKE R, LAZARUS JH, FELDT-RASMUSSEN U, FRANKE WG, SMYTH P, D'HERBOMEZ M, CO NTE-DEVOLX B, PERSANI L, CARELLA C, JOURDAIN JR, IZEMBART M, TOUBERT ME, PINCHERA A, WEETMAN A, SAPIN R, CARAYON P, RUF J. Multicenter study on TGPO autoantibody prevalence in various thyroid and non-thyroid diseases; relationships with thyroglobulin and thyroperoxydase autoantibody parameters.
Eur.J.Endocrinol.1999;141:563-569

27. MAYER A, ORGIAZZI J. Auto-immunité thyroïdienne humaine.
LECLERE J, ORGIAZZI J, ROUSSET B, SCHLIENGER JL, WEMEAU JL. La thyroïde :des concepts à la pratique clinique.
Ed. Elsevier Paris 2001: 224-32

28. CHIVATO L, BARBESINO G, PINCHERA A. Graves'disease.
in Endocrinology - DeGroot LJ and Jameson JL- 4th Ed. Philadelphia 2001 p1422-1450

29. CHISTYAKOV DA, SAVOST'ANOV KV, TURAKULOV RI, NOSIKOV VV. Genetic determinants of Graves disease.
Molecular Genetics and Metabolism 2000;71:66-69

30. ORGIAZZI J, MAYER A. Physiopathologie de la maladie de Basedow.Actualités 1999-2000
Mte 2000 Oct numéro spécial ;2 :45-49

31. ORGIAZZI J. La maladie de Basedow.
in LECLERE J, ORGIAZZI J, ROUSSET B, SCHLIENGER JL, WEMEAU JL. La thyroïde :des concepts à la pratique clinique.
Ed. Elsevier Paris 2001;392-398

32. BENE MC. Dysthyroïdie et auto-immunité. Mécanismes généraux de l'immunité cellulaire et humorale.
in LECLERE J, ORGIAZZI J, ROUSSET B, SCHLIENGER JL, WEMEAU JL. La thyroïde :des concepts à la pratique clinique.
Ed. Elsevier Paris 2001: 216-19

33. DAVIES TF. Graves'disease – causes of thyrotoxicosis.
Braverman LE, Utiger RD, Ed. Werner & Inbar's the thyroid : a fundamental and clinical text. 8th ed. : Lippincott & Wilkins,Philadelphia 2000 :521

34. HEUDELFER AE. Pathogenesisof ophtalmopathy in autoimmune thyroid disease.
Rev.Endocr.Metab.Disord.2000 ;1:87-95

35. MACCHIA E, CONCETTI R, BORGONI F, CETANI F, FENZI GF, PINCHERA A. Assays of TSH-receptor antibodies in 576 patients with various thyroid disorders: their incidence, significance and clinical usefulness.
Autoimmunity 1989;3:103-12

36. GERDING MN, VAN DER MEER JW, BROENINK M, BAKKER O, WIERSINGA WM, PRUMMEL MF.Association of thyrotropin receptor antibodies with the clinical features of Graves'ophtalmopathy.
Clin Endocrinol (Oxf) 2000;52:267-71

37. FAURE GC, BENSOUSSAN-LEIZEROWICZ D, BENE MC, AUBERT V, LECLERE J. Coexpression of CD-40 and class II Ag HLA DR in Graves'disease thyroid epithelial cells.
Clin Immunol Immunopathol 1997;84:212-5

38. ROURA-MIR C, CATALFAMO M, SOSPEDRA M, ACALDE L, PUJOL-BORRELL R, JARAQUEMADA D. Single-cell analysis of intra-thyroidal lymphocytes shows differential cytokine expression in Hashimoto's and Graves'disease.
Eur.J.Immunol.1997 ;27 :3290-302

39. FISFALEN ME, PALMER EM, VAN SEVENTER GA, SOLTANI K, SAWAI Y, KAPLAN E, HIDAKA Y, OBER C, DEGROOT LJ. Thyrotropin-receptor and thyroid peroxydase-specific T cell clones and their cytokine profile in auto-immune thyroid disease.
J.Clin.Endocrinol.Metab.1997;82:3655-63

40. FELICIELLO A, PORCELLINI A, CIULLO I, BONAVOLONTA G, AVVEDIMENTO EV, FENZI G. Expression of thyrotropin-receptor mARN in healthy and Graves'disease retro-orbital tissue.
Lancet 1993;342:337-338

41. BAHN RS. Understanding the immunology of Graves'ophtalmopathy.Is it an autoimmune disease?
Endocr.Metab.Clinics of North Am. 2000;29:287-296

42. YAMANO Y, TAKAMATSU J, SAKANE S, HIRAI K, KUMA K, OHSAWA N. Differences between changes in serum thyrotropin-binding inhibitory antibodies and thyroid-stimulating antibodies in the course of antithyroid drug therapy for Graves'disease.
Thyroid 1999;9:769-73

43. NOH JY, HAMADA N, INOUE Y, ABE Y, ITO K, ITO K. Thyroid-stimulating antibody is related to Graves'ophtalmopathy, but thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin is related to hyperthyroidism in patients with Graves'disease.
Thyroid 2000;10:809-13

44. KHOO DH, HO SC, SEAH LL, FONG KS, TAI ES, CHEE SP, ENG PH, AW SE, FOK AC. . The combination of absent thyroid peroxidase antibodies and high thyroid-stimulating immunoglobulin levels in Grves'disease identifies a group at

markedly increased risk of ophtalmopathy.
Thyroid 1999;9:1175-80

45. KOPP P. Human genome and diseases:reviews. The TSH receptor and its role in thyroid disease.
CMLS Cell Mol Life Sci.2001;58:1301-1322

46. ORGIAZZI J, MADEC AM. Récepteur de la thyréostimuline et dysthyroïdie.
Rev.Prat. 1994;44:1184-91

47. WEETMAN AP. Graves'disease.
New England J Med 2000;343:1236-1248

48. WICK G, HU Y, SCHWARZ S, KROEMER G. Immunoendocrine communication via the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in autoimmune diseases.
Endocr.Rev. 1993 Oct;14(5):539-63

49. KINCADE PW, MEDINA KL, SMITHSON G, SCOTT DC. Pregnancy:a clue to normal regulation of B lymphopoiesis.
Immunol.Today 1994Nov;15(11):539-44

50. PICCININI MP et al. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th-2 type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones.
J.Immunol.1995;155:128

51. AHMED SA, YOUNG PR, PENHALE WJ. Beneficial effects of testosterone in the treatment of chronic autoimmune thyroiditis in rats.
J.Immunol.1986;136:143

52. BECK-PECCOZ P, PERSANI L. Synthèse et sécrétion de la TSH.
LECLERE J, ORGIAZZI J, ROUSSET B, SCHLIENGER JL, WEMEAU JL. La thyroïde :des concepts à la pratique clinique.
Ed. Elsevier Paris 2001: 181-86

53. D'HERBOMEZ M, SAPIN R. Thyreostimuline.
LECLERE J, ORGIAZZI J, ROUSSET B, SCHLIENGER JL, WEMEAU JL. La thyroïde :des concepts à la pratique clinique.
Ed. Elsevier Paris 2001: 274-75

54. FARES FA, YAMABE S, BEN-MENAHEM D, PIXLEY M, HSUEH AJW, BOIME I. Conversion of thyrotropin heterodime to a biologically active single-chain. *Endocrinology 1998;139:2459-64*

55. GROSSMANN M, WEINTRAUB BD, SZKUDLINSKI MW. Novel insights into the molecular mechanisms of human thyrotropin action : structural, physiological and therapeutic implications for the glycoprotein hormone family. *Endocr.Rev.1997;18:476-501*

56. WEINTRAUB BD, KAZLAUSKAITE R, GROSSMANN M, SZKUDLINSKI MW. Thyroid-Stimulating Hormone and regulation of the thyroid axis. *in Endocrinology - DeGroot LJ and Jameson JL- 4th Ed. Philadelphia 2001 p1345-1360*

57. NAGAYAMA Y, RUSSO D, WADSWORTH HL, CHAZENBALK GD, RAPOPORT B. Eleven amino acids (Lys-201 to Lys-211) and 9 amino acids (Gly-222 to Leu-230) in the human thyrotropin receptor are involved in ligand biding. *J.Biol.Chem. 1991 Aug;266(23):14926-30*

58. KOSUGI S, BAN T, AKAMIZU T, KOHN LD. Site-directed mutagenesis of a portion of the extracellular domain of the rat thyrotropin receptor important in autoimmune thyroid disease and nonhomologous with gonadotropin receptors : relationship of functional and immunogenic domains. *J.Biol.Chem.1991 Oct 15;266(29):19413-8*

59. RAPOPORT B. The thyrotropin receptor. *in Braverman LE, Utiger RD, Ed. Werner & Inbar's the thyroid : a fundamental and clinical text. 8th ed.Philadelphia : Lippincott & Wilkins -2000 : 219-26*

60. NAGAYAMA Y, WADSWORTH HL, RUSSO D, CHAZENBALK GD, RAPOPORT B. Binding domains of stimulatory and inhibitory thyrotropin receptor autoantibodies determined with chimeric TSH-lutropin/chorionic gonadotropin receptors. *J.Clin.Invest.1991;88:336-340*

61. SCANLON MF, TOFT AD. Regulation of thyrotropin secretion. in *Braverman LE, Utiger RD, Ed. Werner & Inbar's the thyroid : a fundamental and clinical text. 7th ed.Philadelphia : Lippincott-Raven, 1996:234-53*

62. McKENZIE MJ, ZAKARIJA M. Antibodies in autoimmune thyroid disease. *Braverman LE, Utiger RD, Ed. Werner & Inbar's the thyroid : a fundamental and clinical text. 7th ed.Philadelphia : Lippincott-Raven, 1996:416*

63. FAN JL, DESAI RK, DALLAS JS, WAGLE NM, SEETHARAMAIAH GS, PRABHAKAR BS. High frequency of B cells capable of producing anti-thyrotropin receptor antibodies in patients with Graves'disease.
Clin.Immunol.Immunopathol.1994 Apr;71(1):69-74

64. CHAZENBALK GD, PICHURIN P, CHEN CR, LATROFA F, JOHNSTONE AP, MCLACHLAN SM, RAPOPORT B. Thyroid-stimulating autoantibodies in Graves disease preferentially recognize the free A subunit, not the thyrotropin holoreceptor.
J.Clin.Invest.2002;110:209-17.

65. RAPOPORT B, McLACHLAN. SM. Thyroid autoimmunity.
J.Clin.Invest.2001;108:1253-9

66. DI CERBO F & al. Graves'immunoglobulins activate phospholipase A2 by recognizing specific epitopes on thyrotropin receptor.
J Clin Endocrinol Metab.1999;84:3283-3292

67. ORGIAZZI J, MADEC AM. Le récepteur de la TSH.
Annales d'Endocrinologie (Paris). 1989 ;50 :418-424

68. GRISCELLI C, PAUPE J, PONVERT C. Immunologie fondamentale et immunopathologie.
Ed. Ellipses-Marketting 2ème Ed.Paris 1991 384p

69. LUDGATE ME, VASSART G. The thyrotropin receptor as a model to illustrate receptor and receptor antibody diseases.
in Bailliere's – Clinical endocrinology and metabolism-International practice and research-Autoimmune endocrine disease. Ed. P.Kendall-Taylor 1995.

70. CHO BY. Clinical applications of TSH receptor antibodies in thyroid diseases.
J.Korean Med.Sci.2002;17:293-301.

71. GRAVES PN, DAVIES TF. New insights into the thyroid-stimulating hormone receptor. The major antigen of Graves'disease.
Autoimmune thyroid disease 2000;29:267-286

72. PASCHKE R, LUDGATE M. The thyrotropin receptor in thyroid diseases.
New England J.Med.1997;337:1675-81

73. PASTAN I, ROTH J, MACCHIA V. Binding of hormone to tissue : the first step in polypeptide hormone action.
Biochemistry 1966;56:1802

74. MISRAHI M, LOOSFELT H, ATGER M, SAR S, GUIOCHON-MANTEL A, MILGROM E. Cloning, sequencing and expression of the human TSH receptor.
Biochem.Biophys.Res.Commun 1990 Jan 15;166(1):394-403

75. DAVIES TF, ROTI E, BRAVERMAN LE, DEGROOT LJ. Therapeutic controversy-Stimulating antibodies.
J Clin Endocrinol Metab 1998;83(11):3777-3785

76. REES-SMITH B. Thyroid autoantibodies.
Scand.J.Clin.Lab.Invest. 2001 ;61:45-52

77. ODA Y & al. Epitope analysis of the human thyrotropin (TSH) receptor using monoclonal antibodies.
Thyroid 2000;10:1051-9

78. KOSUGI S, BAN T, KOHN LD. Identification of thyroid-stimulating antibody-specific interaction sites in the N-terminal region of the thyrotropin receptor.
Mol.Endocrinol.1993;7:114-30

79. NAGAYAMA Y, TAKESHITA A, LUO W, ASHIZAWA K, YOKOYAMA N, NAGATAKI S. High affinity binding of thyrotropin and thyroid-stimulating autoantibody for the TSH receptor extracellular domain.
Thyroid 1994;4:155-9

80. KIKUOKA S, TAHARA K, ISHIKAWA N, YAMAMOTO K, HIRAI A, ITO K, TAMURA Y, YOSHIDA S, SAITO Y, KOHN LD. The formation of thyrotropin receptor antibodies in a Graves'animal model requires the N-terminal segment of the TSHR extracellular domain.
Endocrinology 1998;139:1891-8

81. MURAKAMI M, MIYASHITA K, MIZUMA H, YAMADA M, IRIUCHIJIMA T, TAKEUCHI T, MORI M.. Discrete characteristics of antibodies raised

against thyrotropin receptor-related peptides whose sequences are not conserved in the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor.
J.Clin.Endocrinol.Metab.1996;81:1747-52

82. CUNDIFF JG, KAITHAMANA S, SEETHARAMAIAH GS, BAKER JR Jr, PRABHAKAR BS. Studies using recombinant fragments of human TSH receptor reveal apparent diversity in the binding specificities of antibodies that block TSH binding to its receptor or stimulate thyroid hormone production.
J.Clin.Endocrinol.Metab.2001;86:4254-60

83. MARUYAMA M, SANDERS J, ODA Y, KIDDIE A, FURMANIAK J, REES SMITH B. Reactivity of thyrotropin receptor autoantibodies with the thyrotropin receptor on western blots.
Thyroid 2001;11:211-19

84. TANAKA K, CHAZENBALK GD, McLACHLAN SM, RAPOPORT B. Subunit structure of thyrotropin receptors expressed on the cell surface.
J Biol Chem.1999;274:33979-33984

85. LIBERT F, LEFORT A, GERARD C, PARMENTIER M, PERRET J, LUDGATE M, DUMONT JE, VASSART G.. Cloning, sequencing and expression of the human TSH receptor : evidence for binding of autoantibodies.
Biochem.Biophys.Res.Commun 1989 Dec 29;165(3):1250-5

86. BANGA JP, HARRIS PE. Potential pathogenicity of autoantibodies to thyrotropin receptor in treated, euthyroid patients with Graves'disease.
Eur.J.Endocrinol.1998;139:139-42

87. WEETMAN AP. Medical progress : Graves'disease.
New England J Med. 2000;343:1236-48

88. MORRIS JC, BERGERT ER, CORMICK DJMc. Structure-function studies of the human thyrotropin receptor. Inhibition of binding of labeled thyrotropin by synthetic human TSH receptor peptides.
J.Biol.Chem.1993;268:10900-10905

89. VLASE H, GRAVES PN, MAGNUSSON RP, DAVIES TF. Human autoantibodies to the TSH receptor : recognition of linear, folded and glycosylated

recombinant extracellular domain.
J.Clin.Endocrinol.Metab.1995 Jan;80(1):46-53

90. TAHARA K et al. Epitopes for thyroid stimulating and blocking autoantibodies on the extracellular domain of the human thyrotropin receptor.
Thyroid 1997;7:867-77

91. COSTAGLIOLA S, KHOO D, VASSART G. Production of bioactive amino-terminal domain of the thyrotropin receptor via insertion in the plasma membrane by a glycosylphosphatidylinositol anchor.
FEBS Lett.1998;436:427-33

92. SCHARZ-LAUER L, CHAZENBALK GD, McLACHLAN SM, OCHI Y? NAGAYAMA Y, RAPOPORT B. Evidence for a simplified view of autoantibody interactions with the thyrotropin receptor.
Thyroid 2002;12:115-20

93. TAKASU N, OSHIRO C, AKAMINE H, KOMIYA I, NAGATA A, SATO Y, YOSHIMURA H, ITO K. Thyroid-stimulating antibody and TSH-binding inhibitory immunoglobulin in 277 Graves'patients and in 686 normal subjects.
J.Endocrinol.Invest.1997;20:452-61

94. MASSART C, ORGIAZZI J, MAUGENDRE D. Clinical validity of a new commercial method for detection of TSH-receptor binding antibodies in sera from patients with Graves disease treated with antithyroid drugs.
Clin.Chim.Acta 2001;304:39-47

95. VIDAL E & al. Les anticorps anti-récepteurs de la TSH dans une série de maladie de Basedow.
Ann Med Interne (Paris) 1988;139:331-5

96. ORGIAZZI J. Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice.
Endocrinol Metab Cl North Am.2000;29:339-355

97. WILSON R, FRASER WD, McKILLOP JH, THOMSON JA. The prognostic value of TSH receptor bindig and thyroid stimulating antibodies following antithyroid drug treatment of Graves'disease.
Acta Endocrinologica (Copenh) 1989;121:666-670

98. WILSON R, McKILLOP JH, PEARSON DW, CUTHBERT GF, THOMSON JA. Relapse of Graves'disease after medical therapy :predictive value of thyroidal technetium-99m uptake and serum thyroid stimulating hormone receptor antibody levels.
J Nucl Med 1985;26:1024-8

99. McKENZIE M, ZAKARIJA M. Clinical review 3.The clinical use of thyrotropin receptor antibody measurements.
J Clin Endocrinol Metab.1989;69:1093-6

100. MICHELANGELI V, POON C, TAFT J, NEWNHAM H, TOPLISS D, COLMAN P. The prognosis value of thyrotropin receptor antibody measurement in the early stages of treatment of Graves'disease with antithyroid drugs.
Thyroid 1998;8:119-24

101. TAKASU N, YAMASHIRO K, KOMIYA I, OCHI Y, SATO Y, NAGATA A. Remission of Graves'hyperthyroidism predicted by smooth decreases of thyroid-stimulating antibody and thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin during antithyroid drug treatment.
Thyroid 2000;10:891-6

102. RADETTI G, PERSANI L, MORODER W, CORTELAZZI D, GENTILI L, BECK-PECCOZ P. Transplacental passage of anti-thyroid auto-antibodies in a pregnant woman with auto-immune thyroid disease.
Prenat Diagn 1999;19:468-71

103. MITSUDA N, TAMAKI H, AMINO N, HOSONO T, MIYAI K, TANIZAWA O.Risk factors for development disorders in infants born to women with Graves disease.
Obstet Gynecol 1992;80:359-64

104. PELEG D, CADA S, PELEG A, BEN-AMI M. The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis.
Obstet.Gynecol.2002;99:1040-3.

105. WILSON R, McKILLOP JH, WALKER JJ, GRAY CE, THOMSON JA. The incidence of clinical thyroid dysfonction in an unselected group of pregnant and post

partum women.
Scott.Med.J.1990;35:170-3

106. BACH JF. Immunologie.
Flammarion médecine sciences 2ème Ed.Paris 1979-942p

107. SHEWRING G, SMITH BR. An improved radioreceptor assay for TSH receptor antibodies.
Clin.Endocrinol (Oxf) 1982;17:409-17

108. DYNOtest TRAK humain – BRAHMS
29 Juin 2001

109. PEDERSEN IB, KNUDSEN N, PERRILD H, OVESEN L, LAURBERG P. TSH-receptor antibody measurement for differentiation of hyperthyroidism into Graves'disease and multinodular toxic goitre : a comparison of two competitive binding assays.
Clin.Endocr.(Oxf) 2001;55:381-90

110. BOLTON J, SANDERS J, ODA Y, CHAPMAN C, KONNO R, FURMANIAK J, REES-SMITH B. Measurement of thyroid-stimulating hormone receptor autoantibodies by ELISA.
Clin Chem. 1999;45:2285-2287.

111. SANDERS J, ODA Y, ROBERTS S, KIDDIE A, RICHARDS T, BOLTON J, McGRATH V, WALTERS S, JASKOLSKI D, FURMANIAK J, SMITH BR. The interaction of TSH receptor antibodies with 125I-labelled TSH receptor.
J Clin Endocrinol Metab 1999;84:3797-802

112. CIS bio international – Filiale de Schering S.A. B.P 32 – F91192 GIF-SUR-YVETTE CEDEX – France

113. SCHOTT M, FELDKAMP J, BATHAN C, FRITZEN R, SCHERBAUM WA, SEISSLER J. Detecting TSH-receptor antibodies with the recombinant TBII assay: technical and clinical evaluation.
Horm Metab Res 2000;32:429-35

114. GIOVANELLA L, CERIANI L, GARANCINI S. Evaluation of the 2nd generation radio-receptional assay for the TSH receptor antibodies in autoimmune thyroid

diseases.Comparison with 1st generation and anti-thyroperoxidase antibodies.
Q J Nucl Med 2001;45:115-9

115. COSTAGLIOLA S, MORGENTHALER NG, HOERMANN R, BADENHOOP K, STRUCK J, FREITAG D, POERTL S, WEGLOHNER W, HOLLIDT JM, QUADBECK B, DUMONT JE, SCHUMM-DRAEGER PM, BERGMANN A, MANN K, VASSART G, USADEL KH. Second generation assay for thyrotropin receptor antibodies has superior diagnostic sensitivity for Graves'disease.
J Clin Endocrinol Metab 1999;84:90-97

ANNEXE

ANNEXE 1:TABLEAUX

BASEDOW

CONCORDANCE POSITIVE DES DEUX METHODES :

Nom	Biologie	TRAb RAI en %	TRAb ELISA en %	TRAb ELISA en U/L	Diagnostic	Traitement	Ophtalmo-pathie Basedowienne
B1	TSH=0,18 T4=23,6	42	30,35	10,574	Découverte	Instauration d'un ttt médicamenteux	OUI
B2	TSH=0,07 T4=8 T3=2,3	22	37,33	14,75		En cours de traitement depuis 3/1	
B3	TSH=0,01 T4=43,8	72	82	39,885	Découverte en 1998	En cours de traitement	
B4	TSH=0,01 T4=34,3 T3=18,5 Ac antiTPO+	66	67,68	31,803	Découverte		OUI
B5	TSH=1,34 T4=3,3	26	47,49	20,264	Découverte en 07.01	En cours de traitement	OUI
B6	TSH=1,64 T4=11,4 Ac antiTPO+	76	71,35	33,774	Récidive	En cours de traitement médicamenteux	
B7	TSH=9,92 T4=7,7	22	53,99	23,923	Troisième récidive	En cours de traitement	
B8	TSH=0,06 T4=16,5	21	29,36	10,212	Découverte	Instauration d'un traitement médicamenteux	
B9	TSH=0,73 T4=19	15	39,38	16,846	Découverte en 01.02	Instauration d'un traitement en 01.02	
B10	TSH=0,02 T4=25 Ac antiTPO+	53	48,69	20,988	Découverte	Traitement par Iode radioactif	
B11		73	78,9	38,277	Découverte	Instauration d'un traitement médica-menteux	OUI
B12	TSH=0,01 T4=21,5	20	54,41	24,928		Traitement médicamen-teux en cours	
B13	TSH=0,01 T4=34,3 T3=19	77	71,63	34,176	Découverte en 08.02	Instauration d'un traitement médica-menteux	
B14	TSH=0,03 T4=58,6	26	52,29	23,762	Découverte en 07.02	Traitement médicam.	OUI

B15	TSH=0,01 T4=33,1 T3=15,8	64	55,26	25,29	Récidive	Traitement par iode radioactif	
B16	TSH=0,01 T4=18,6	68	80,38	39,161	Découverte en 08.02	Traitement par iode radioactif	
B17	TSH nulle T4=8N	44	61,2	12,7	Découverte		
B18	TSH=0,02 T4=44,8	26	59,2	13,764	Découverte	Instauration d'un ttt médicam.	
B19	TSH=0,01 T4=67,9	33	45,3	8,126	Découverte	Instauration d'un ttt médicam.	
B20	TSH=0,01 T4=39,1 T3=9,8 Ac antiTPO+	18	50,8	10,081	Découverte		
B21	TSH=0,01 T4=28	27	58,6	13,449	Découverte en 03.00	Irathérapie en 04.00	
B22	Ac antiTPO +	69	78,2	44,009	Découverte ATCD familiaux de Basedow		OUI
B23	TSH nulle T4 ↑	34	58,03	9,341	Découverte en 07.00		
B24	TSH=0,03 T4 et T3 ↑	21	32,22	3,365	Découverte		
B25		51	56,77	8,781	Découverte		OUI
B26	TSH<0,05 T4=45,9	67	64,66	12,850	Découverte ATCD Familiaux		
B27		49	67,18	14,443	Découverte	ATCD de Diabète type 1	
B28	TSH<0,03 T4=22 Ac antiTPO+	40	41,53	4,740	Découverte		
B29		23	49,1	6,290	Découverte	Irathérapie	
B30		20	40,11	4,501	Découverte	Instauration d'un traitement médica-menteux	
B31		28	44,3	7,783	Découverte	Instauration d'un ttt médica-menteux	
B32		41	65,21	13,181	Découverte	Instauration d'un traitement médicam.	

B33	TSH=0,01 T4=75	23	54,5	11,570	Traitement en cours	Néomercazole	OUI
B34		30	40,8	7,4	Traitement en cours	Néomercazole & Cynomel	
B35	TSH=0,06 T4=16,6 Ac antiTPO+	36	28,3	3,535	Traitement en cours	Néomercazole & Lévothyrox	
B36		24	27,01	2,740		Néomercazole . & Lévothyrox	
B37		31	26,14	2,643	Basedow décelée suite à une surcharge iodée	PTU	
B38	TSH=0,04 T4=18,1 sous ttt	15	53,4	11,129	Traitement en cours	Ttt médicam. (Néom.& Lévoth) puis Irathérapie	
B39		15	57,6	12,991	Traitement en cours	Néom.& Lévoth.	OUI
B40		21	34,1	4,892	Traitement en cours	Sous ATS depuis 07.99	
B41		56	69,92	16,415	Traitement en cours	ATCD d'Irattt :3cures en 1995,97,98 Sous Néom. 10 mg/j	
B42		53	52,38	7,192		Traitement par ATS en 5.99 puis Irathérapie (intolérance aux ATS)	OUI
B43		31	26,14	2,643	Basedow décelée suite à une surcharge iodée	Sous PTU	
B44	TSH=0,04 T3=22,4 T4=73	69	59,3	13,817	Récidive	ATCD de Ttt médicamente ux & Irathérapie	
B45	TSH=0,02	79	79,5	45,560	Récidive		OUI
B46	TSH=0,05 T4=39,6	58	58,6	12,1	Récidive		
B47	TSH=0,04 T4=30	58	57,6	12,991	Récidive en 09.00	Arrêt du ttt en 08.00	OUI
B48	TSH nulle T4=37,1 Anti-TPO+	18	46,7	8,587	Récidive	Néomercazole 20 mg/j	

B49		17	32,93	3,457	Récidive	Sous Néom. 10 mg/j	
B50		90	72,93	19,014	Récidive	Traitement par ATS en 1997 & 2000	OUI
B51		73	59,45	10,027	Récidive en post-partum	Découverte en 1993 ;traitement par ATS à plusieurs reprises	
B52	TSH<0,03	41	48,82	6,222	Récidive	Basedow connue depuis 98 ;traitement par ATS débuté en.00	

BASEDOW

CONCORDANCE NEGATIVE DES DEUX METHODES:

Nom	Biologie	TRAb RAI en %	TRAb Elisa en %	TRAb Elisa en U/L	Diagnostic	Traitement	Ophtalmo-pathie Basedowienne
B53		10	7,62	-3,06		Sous Néom.et Lévothyrox.	OUI Corticothérapie
B54	TSH=0,01 T4=53,9	5	0,07	-6,15	Découverte	Instauration d'un traitement	
B55	TSH=0,03 T4=6,7	5	15,17	2,572	Découverte en 01.01	Traitement en cours	
B56	TSH=16,12 T4=2,3	8	-3,95	-8,44	Découverte en 05.01	Traitement en cours	
B57	TSH nulle	5	10,37	-0,88	Découverte en 08.02		
B58	TSH=0,05 T4=15,7	12	23,01	6,070		Traitement en cours	
B59	TSH=1,24 T4=17	10	1,91	-4,86	Découverte en 01.00	Traitement en cours depuis 01.00	OUI
B60	TSH=2,17 T4=14,1	4	12,14	-0,24	Surveillance post-traitement		
B61		5	11,29	-1,41	Découverte	Instauration d'un traitement	
B62		4	10,5	0,092	Découverte en 1997 Surveillance	ATCD de traitement par Néom.	
B63		1	20,2	1,880		ATCD de traitement isotopique	OUI
B64		7	23,2	2,474	Découverte en 06.99		
B65		4	11,67	1 ,233	Découverte en 1992	Traitement par ATS en 92 et 98-99	
B66		3	12,88	1,341		Sous ATS depuis 09-98	OUI
B67		0	13,26	1,376	Découverte en 1999	Traitement en cours	
B68		0	23,40	2,349		Traitement en cours depuis 5.00	

B69		9	12,71	1,326	Découverte en 1991	Ttt par ATS en 91-93 et en 98-2000	OUI
B70		13 en 10.00	22,25	2,230		Traitement en cours depuis 04.00	
B71		0 en 09.00	3,67	0,518	Découverte en 1998	Intolérance aux ATS	
B72		2	7,29	0,841	Récidive Découverte en 1995	ATCD de Ttt par ATS en 95	
B73		0	21,97	2,202	Découverte en 1998	Traitement en cours	OUI
B74		5	10,36	1,115		Traitement en cours	
B75		5	19,23	1,931		Traitement en 03.00	
B76		9	20,54	4,985	Découverte en 03.00	Traitement en cours	

BASEDOW

DISCORDANCE :TRAK ISOTOPIQUE + & Trab IMMUNOLOGIQUE -

Nom	Biologie	TRAb RAI en %	TRAb Elisa en %	TRAb Elisa en U/L	Diagnostic	Traitement	Ophtalmo-pathie Basedowienne
B77	TSH=0,62 T4=14,7	20	11,01	-0,363	Découverte en 04.00	Traitement interrompu en 01.02	
B78	TSH=0,01 T4=8,2	42	14,33	1,889	Découverte en 01.00	Traitement en cours	OUI
B79		28	14,26	1,688	Découverte en 12.97 Récidive	Traitement en cours	
B80	TSH=5,17 T4=13,7	26	23,01	6,473		Traitement en cours	OUI
B81		40	3,01	0,459	Récidive		
B82		21	21,37	2,141	Découverte		

BASEDOW

DISCORDANCE :TRAK ISOTOPIQUE - & Trab IMMUNOLOGIQUE+ :

Nom	Biologie	TRAb RAI en %	TRAb Elisa en %	TRAb Elisa en U/L	Diagnostic	Traitement	Ophtalmo-pathie Basedowienne
B83		7	80,1	38,759	Surveillance post-traitement	Maladie de Basedow récidivante	
B84	TSH=1,24 T4=12,7	11	55,54	24,727	Découverte en 1977 ; multirécidivante	Traitement interrompu en 03.95	OUI
B85	TSH=0,72 T4=20,9	11	32,53	12,262	Découverte en 10.01	Ttt interrompu par la patiente en 04.02	OUI
B86	TSH=0,01 T4=41,9	11	26,39	8,724	Découverte en 03.02 ATCD fam.de maladie de Basedow	Instauration d'un traitement médica-menteux	
B87	TSH=1,52 T4=14,8	10	26,39	8,403			
B88		7	28,88	2,955	Découverte	Irathérapie en 09.00 Découverte en 8.00	
B89		14	25,32	2,553	Découverte en 07.00		
B90		12	32,6	4,531	Découverte en 03.00	Ttt par ATS	OUI
B91		0	30,3	3,986	Découverte en 09.98	Ttt par ATS depuis 1998	
B92		0	47,9	9,030	Découverte en 11.97	Ttt par ATS depuis 1997	
B93		6	32,93	3,457	Découverte en 08.00	Ttt par ATS débuté en 08.00	
B94		5	40,5	6,623		Ttt par ATS	OUI

B95		9	35,4	5,239	Récidive	Sous Néomercazole	OUI
B96		13	52,6	10,785	Récidive	Découverte en 1995	
B97		13	46,2	8,408	Sous Lévoth. (hypothyroïdie induite).	Ttt par ATS en 1992 Irathérapie en 94	
B98		5	38,8	6,142	Récidive	Découverte en 1993	

HYPERTHYROÏDIE

CONCORDANCE : TRAK ISOTOPIQUE & Trab IMMUNOLOGIQUE -

Nom	Biologie	TRAb RAI en %	TRAb Elisa en %	TRAb Elisa en U/L	Diagnostic	Traitement	Pathologie thyroïdienne
H1	TSH=0,02 T4=23,2	0	10,87	-0,524	Surcharge iodée iatrogène	Ttt par cordarone Instauration d'ATS	Goitre
H2	TSH nulle T4=28,5	9	11,43	-0,483	Surcharge iodée iatrogène	Instauration de β bloquant	Thyroïde saine
H3	TSH=0,07 T4=16,7 T3=4,3	9	23,5	6,754	Goitre multinodulaire toxique		
H4	TSH=0,02 T4=7,6	5	21,24	5,55	Hyperthyroïdie traitée	Sous Néom. et Lévothyrox	
H5	TSH=3,8 T4=14 T3=0,19	3	7,55	-2,57	Hyperthyroïdie fruste	Surveillance	Goitre nodulaire
H6	TSH=0,28 T4=16,4	10	0,49	-6,876	Goitre multi-adénomateux	Atarax	
H7	TSH=0,01 T4=21,5	2	8,4	-1,408	Goitre multihétéronodulaire toxique		
H8	TSH=0,02 T4=12,6	0	-0,07	-6,756	Hyperthyroïdie fruste		Thyroïde nodulaire
H9	TSH=0,02 T4=18,8 T3=4,6	4	2,19	-5,59	Surcharge iodée induite (TDM)		Goitre multihétéronodulaire
H10	TSH=0,04 T4=14,1	2	0,28	-6,193	Nodule toxique thyroïdien		
H11	TSH=1,03 T4=12,5 T3=4,8	2	1,34	-5,871	Goitre nodulaire toxique	Traitement médicamenteux en cours	
H12	TSH=0,04 T4=19,3 T3=3,1	12	19,76	4,703	Hyperthyroïdie fruste		
H13	TSH=0,03 T4=18,3	9	20,88	0,562	Nodule toxique au sein d'un goitre multinodulaire	Traitement par Iode radioactif	
H14	TSH=0,1 T4=21,3 T3=4,6	6	17,85	4,221	Surcharge iodée iatrogène (cordarone)		Goitre nodulaire

H15	TSH=0 T4=18,7	1	2,12	-4,022	Goitre toxique		Goitre multihétéronodulaire
H16		1	10,59	-1,046	Goitre toxique	Traitement médicamenteux en cours	Goitre plongeant
H17	TSH=0,01 T4=25 T3=4	4	2,68	-3,74	Goitre toxique		
H18	TSH=0,01 T4=26,4	5	4,16	-2,775	Goitre toxique	Traitement par Iode radioactif	Goitre multihétéronodulaire ancien
H19	TSH=0,05 T4=16,3	1	14,68	1,607	Goitre nodulaire toxique		
H20	TSH=0,11 T4=14,4	3	-4,94	-8,163	Goitre toxique		Goitre multihétéronodulaire
H21		3	-0,64	-7,359	Hyperthyroïdie fruste		Thyroïde nodulaire
H22		3	7,55	-1,529	Hyperthyroïdie fruste	Surveillance	Goitre nodulaire
H23		0	12,49	1,307	Surcharge iodée iatrogène	Ttt par cordarone en 10.00	GMHN ancien
H24		8	6,85	0,802	Surcharge iodée iatrogène	ATCD de Ttt par cordarone	GMHN toxique
H25		0	11,07	1,179	Surcharge iodée iatrogène	ATCD de TTT par cordarone & IFN	Goitre homogène
H26		0	4,49	0,591	Surcharge iodée iatrogène	Lanzor & TDM avec injection iodée	
H27		0	6,41	0,768	Hyperthyroïdie débutante		Goitre homogène
H28		0	12,44	1,302	Hyperthyroïdie récidivante	2de cure d'irathérapie	GMHN
H29		0	2,63	1,777	Hyperthyroïdie fruste		GMHN ancien sans caractère évolutif
H30		3	3,07	0,464	Hyperthyroïdie récente	Examens complémentaires non réalisés	
H31		5	13,70	1,416			Nodule en voie d'autonomisation au sein d'un GMHN
H32		0	1,75	0,347	Hyperthyroïdie traitée depuis 08.99	Sous Néom. 20 mg /j et Lévothyrox 50 µg/j	
H33		0	11,56	1,223	Goitre nodulaire toxique		

H34		0	7,89	0,895	Hyperthyroïdie fruste transitoire	Normalisation spontanée des index thyroïdiens	GMHN
H35		0	24,82	2,499	Récidive d'hyperthyroïdie sur lobe gauche restant	ATCD de lobectomie droite en 1987	
H36		1	0,05	0,195	Hyperthyroïdie fruste		
H37		9	-6,52	-0,392	Hyperthyroïdie découverte en cours de grossesse.	ATCD familiaux de maladie de Basedow	Goitre homogène
H38		1	-3,78		Nodule toxique au sein d'un GMHN	ATCD de Ttt par IFN en 1991	GMHN
H39		0	2,52	0,415	Hyperthyroïdie fruste avec GMHN compressif		GMHN
H40		9	9,37	1,027	Goitre nodulaire toxique avec cardiothyréose	ATCD de thyroïdectomie	
H41		0	-0,82	0,117	Thyroïdite du post-partum		
H42		4	1,26	0,303	Thyroïdite de De Quervain		
H43		1	0,77	0,259	GMHN toxique		GMHN
H44		0	5,04	0,640	Hyperthyroïdie fruste		GMHN évoluant vers la toxicité
H45		0	3,01	0,459	Episode d'hyperthyroïdie fruste en 05.00	Normalisation spontanée des index thyroïdiens	
H46		5	-5,48	-0,299	Nodule toxique au sein d'un GMHN		GMHN
H47		0	-0,6	-1,957	GMHN toxique		GMHN
H48		8	16,2	1,135	Hyperthyroïdie du post-partum		
H49		0	21,8	2,183	Adénome toxique extinctif		
H50		4	10,7	0,130	Hyperthyroïdie		

H51		0	-4,2	-2,614	Surveillance après épisode d'hyperthyroïdie iodo-induit	ATCD de Ttt par cordarone Evolution favorable spontanément	
H52		0	-2,2	-2,247	Nodule en voie d'autonomisation		
H53		5	13	0,555	Thyrotoxicose à T3		
H54		3	15,7	1,039	Hyperthyroïdie fruste au cours d'une grossesse		
H55		3	18,1	1,485	GMHN avec un nodule en voie d'autonomisation		
H56		0	-2,5	-2,305	Surveillance d'une hyperthyroïdie fruste	GMHN ancien	
H57		0	-4,5	-2,672	Episode transitoire d'hyperthyroïdie	Thyroïdite	
H58		2	-9,6	-3,600	GMHN évoluant vers la toxicité		
H59		0	0,33	0,219	GN toxique traité par irathérapie		

HYPERTHYROÏDIE

DISCORDANCE: TRAK ISOTOPIQUE - & Trab IMMUNOLOGIQUE +

Nom	Biologie	TRAb RAI en %	TRAb en Elisa en %	TRAb en Elisa en U/L	Diagnostic	Traitement	Pathologie thyroïdienne
H60	TSH=0,07 T4=21,5 T3=4,4	2	78,97	38,317	Surcharge iodée iatrogène	ATCD de traitement par cordarone	
H61		3	25,9	8,041	Surcharge iodée iatrogène	ACFA traitée par Cordarone	
H62		2	50,9	10,122	Surcharge iodée iatrogène	ATCD de traitement par cordarone Hyperthyroïdi e fruste	
H63		5	59,4	13,872	Surcharge iodée iatrogène	ACFA traitée par Cordarone	
H64		0	29,8	3,865	Surcharge iodée par cordarone		
H65		0	26,9	3,238	Hyperthyroïdi e traitée par ATS	ATS depuis 08.99	
H66	Ac anti-thyr +	7	31,2	4,205	Goitre homogène hyperfixant	Hyperthyroïdi e clinique et biologique	
H67	Ac anti–thyr +	0	48,7	9,294	Aspect de thyroïdite		
H68		2	36,4	5,486	Goitre homogène Non hyperfixant	Ttt par Néomercazole débuté	Goitre homogène
H69		12	55,4	11,982	Thyroïdite du post-partum Récidive		
H70	Ac anti-thyr +	0	54	11,393			
H71		5	37,7	6,6	GMHN toxique		

HYPERTHYROÏDIE

DISCORDANCE: TRAK ISOTOPIQUE + & Trab IMMUNOLOGIQUE -

Nom	Biologie	TRAb RAI en %	TRAb Elisa en %	TRAb Elisa en U/L	Diagnostic	Traitement	Pathologie thyroïdienne
H72	TSH=0,02 T4=72,1	224	7,13	-2,614			
H73	TSH=0,03 T4=39,4	21	-4,8	-9,249	Surcharge iodée iatrogène	ACFA traitée par Cordarone	

PATHOLOGIES THYROIDIENNES DIVERSES :

CONCORDANCE NEGATIVE :

Nom	Biologie	TRAb RAI en %	TRAb en Elisa en %	TRAb en Elisa en U/L	Diagnostic	Traitement
P1	TSH=5,05 T4=12,3	4	-4,52	-9,158	Hypothyroïdie fruste	Terrain de thyroïdite atrophique autonome
P2	TSH=0,37 T4=14	4	6,28	-3,137	Goitre homogène	
P3	TSH=1,54 T4=14 ,3	1	7,55	-2,383	Surveillance post-traitement d'une hyperthyroïdie	
P4	TSH=1,8 T4=10,9	2	-1,62	-7,801	Thyroïdite autoimmune	Lévothyrox
P5	TSH=1,17 T4=13,5	5	-1,06	-7,279	Douleur basicervicale	
P6	TSH=1 T4=10,1 T3=4,1	2	18,14	3,578	Goitre multinodulaire stable	
P7	TSH=0,47 T4=13,4	3	-3,67	-8,525	Volumineux nodule thyroïdien hyperfixant	
P8	TSH=2,01 T4=9,9	4	13,41	1,406	Surveillance d'une hypothyroïdie	Cynomel
P9	TSH=1,15 T4=11,2 T3=2,8	7	14,26	2,532	GMHN euthyroïdien	
P10	TSH=0,33 T4=15,8	7	14,82	3,055	GMHN	Surveillance
P11	TSH=0,34 T4=14,4	9	6,49	-3,258	GMHN ancien,compressif ,euthyroïdien	Exérèse chirurgicale
P12	TSH=4,97 T4=18,1 T3=8,3	0	0,64	-6,354		
P13	TSH=0,76 T4=13,1	2	3,32	-4,062	GMHN	
P14		0	23,7	2,559	Nodule thyroïdien	ATCD de thyroïdectomie partielle pour GMHN

						ATCD de lymphome
P15		0	-4,5	-2,672	Nodule thyroïdien euthyroïdien	
P16		2	16,9	1,271	Nodule thyroïdien euthyroïdien	
P17		0	7,18	0,831	Nodule thyroïdien euthyroïdien	
P18		0	13,26	1,376	Nodule thyroïdien euthyroïdien	
P19		2	0,11	0,2	Nodule thyroïdien euthyroïdien	
P20		1	9,3	-0,140	GMHN euthyroïdien	
P21		6	24,1	2,644	GMHN euthyroïdien	
P22		0	10,6	0,111	GMHN euthyroïdien	
P23		5	16,4	1,174	GMHN ancien	Sous Ttt freinateur par lévothyrox 100µg/j
P24		0	9,04	0,998	GMHN ancien,compressif ,euthyroïdien	
P25		0	6,08	0,733	GMHN euthyroïdien	
P26		0	9,53	1,042	GMHN euthyroïdien	
P27		4	11,67	1,233	GMHN euthyroïdien	2 nodules en voie d'autonomisation
P28		0	7,89	0,895	Goitre homogène, euthyroïdien	
P29		0	4,49	0,591	Goitre homogène euthyroïdien	
P30		0	12,93	1,346	GMHN euthyroïdien	
P31		1	2,08	0,376	GMHN euthyroïdien	
P32		0	4,05	0,552	Douleurs cervicales antérieures Euthyroïdie	

SCD-UHP

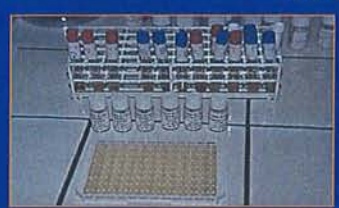
					Aspect écho-scintigraphique normal	
P33		0	4,27	0,572	Myalgies quadricipitales Euthyroïdie	
P34		0	5,97	0,724	Asthénie ATCD de thyroïdectomie partielle pour nodule en 1997	
P35		0	16,2	1,135	Thyroïdite subaigue	ATCD de Thyroïdite chronique lymphocytaire
P36		0	4,16	0,562	Surveillance d'une thyroïdite du post-partum Evolution favorable :euthyroïdie	
P37		2	8,60	0,958	Hypothyroïdie fruste Thyroïdite chronique lymphocytaire	Ttt substitutif par Lévothyrox
P38		2	-1,59	0,048	Thyroïdite de Hashimoto	
P39		0	10,58	1,135	Hypothyroïdie substituée par Lévothyrox	ATCD de leucose myéloïde traitée par IFN
P40		0	-11,1	-3,89	Hypothyroïdie	
P41		4	19,1	1,681	Hypothyroïdie fruste substituée	
P42		0	-0,6	-1,957	Hypothyroïdie substituée par Lévothyrox	Thyroïdite de Hashimoto
P43		0	14,2	0,768	Carcinome thyroïdien	
P44		7	11,9	0,343	Malaises par surdosage en lévothyrox	ATCD de thyroïdectomie en 1991
P45		1	-6,8	-3,097	Exophtalmie unilatérale euthyroïdie	
P46		3	-1,6	-2,131	Hypothyroïdie auto-immune	
P47		0	12,93	1,346	GMNH euthyroïdien	

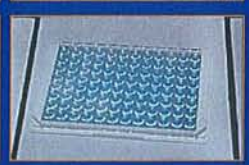
ANNEXE 2:PHOTOS

Trousse de mesure ELISA

- Trousses de dosage du laboratoire FIRS (UK)
- Conservées à une T°: 2-8°C
- Plaque contenant 96 puits recouverts de Récepteurs de la TSH
- 4 témoins et 2 contrôles (+ et –)
- TSH biotinylée
- Solution de streptavidine conjuguée à la péroxydase et solution de substrat enzymatique

Manipulation





- Adjonction 100 µL de sérum des patients / puits
  - Agitation, Incubation 2 h et Rinçage
- Adjonction de 100 µL de TSH biotinylée
  - Incubation 20 min. et Rinçage

  Adjonction de 100 µL de solution de streptavidine conjuguée à la peroxydase

  Incubation 20 min. et Agitation
- Adjonction de 100 µL de solution du substrat de la peroxydase (chromogène)
  - Incubation 20 min. dans l'obscurité
- Adjonction de 50 µL de solution d'arrêt de la solution colorée + agitation des plaques
- Mesure de l'absorbance de la coloration de chaque puits par spectrophotomètre de lecture ELISA (absorbance de 450 nm)

VU

NANCY, le **19 novembre 2002**
Le Président de Thèse

Professeur **G. WERYHA**

NANCY, le **26 novembre 2002**
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation

Professeur **M. BRAUN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **2 décembre 2002**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

Décrite la première fois en 1785, la maladie de Basedow est la plus fréquente cause d'hyperthyroïdie dans le monde .L'effet pathogène des anticorps anti-récepteur de la TSH (TRAb) est maintenant bien établi. La mise en évidence de ces anticorps présente de multiples intérêts en pratique clinique pour le diagnostic positif de la maladie de Basedow, notamment pour le suivi des patients basedowiens traités. Il est donc capital de pouvoir bénéficier d'une méthode de dosage fiable, rapide, simple d'emploi. Bolton et al ont récemment développé une nouvelle méthode de dosage, immunoenzymatique Elisa par inhibition pour quantifier ces anticorps. Cette méthode est basée sur le principe de compétition entre les TRAb et la Thyroid-stimulating Hormon (TSH) bovine liée à la biotine vis à vis d'une quantité donnée de récepteurs de la TSH porcins. La quantité de TSH liée à la biotine est quantifiée après adjonction d'un conjugué enzymatique : la streptavidine-peroxydase et de son substrat chromogène, par lecture de l'absorbance dans un spectrophotomètre de lecture Elisa, à une absorbance de 450 nm.
Nous avons tenter de valider cette nouvelle méthode de dosage en la comparant avec la méthode radio-isotopique de première génération classiquement utilisée au CHU de Nancy. Pour cela, nous avons utilisé les échantillons sériques de 218 patients (98 patients basedowiens, 73 patients hyperthyroïdiens non basedowiens et 47 patients euthyroïdiens présentant ou non des pathologies thyroïdiennes diverses) suivis dans le service d'Endocrinologie entre Avril 2000 et Septembre 2002. Après étude, cette méthode immunoenzymatique nous paraît valide, sensible et présente l'avantage d'être peu coûteuse, simple d'emploi et dépourvue du risque d'irradiation du personnel et de l'environnement.

VALIDATION OF AN ELISA ASSAY FOR DETECTION OF THYROID-STIMULATING HORMON RECEPTOR AUTOANTIBODIES IN SERA FROM 218 PATIENTS.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2002

MOTS CLEFS : Maladie de Basedow
Anticorps anti-récepteur de la Thyroid-Stimulating Hormone (TSH)
Méthode de dosage immunoenzymatique Elisa
Récepteur de la TSH
Thyroid-Stimulating Hormone
Maladies auto-immunes thyroïdiennes

INTITULE ET ADRESSE DE l'U.F.R :
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex