

ARTICLE ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE
**MALADIES THYROÏDIENNES AUTO-IMMUNES
CORRÉLATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES**

Georges EL HAJJ¹, Ali FADLALLAH YAHYA¹, Rita MEDLEJ¹, Ghada SEBAALY¹
Mirna SOUAID², Georges HALABY¹

El Hajj G, Fadlallah Yahya A, Medlej R, Sebaaly G, Souaid M, Halaby G. Maladies thyroïdiennes auto-immunes. Corrélations cliniques et biologiques. J Med Liban 2009 ; 57 (4) : 218-225.

El Hajj G, Fadlallah Yahya A, Medlej R, Sebaaly G, Souaid M, Halaby G. Autoimmune thyroid disease. Clinical and biological correlations. J Med Liban 2009 ; 57 (4) : 218-225.

RÉSUMÉ : Dans cet article sont analysées les données cliniques et biologiques ayant des liens avec les maladies auto-immunes de la thyroïde chez des patients recrutés dans le centre hospitalier universitaire de l'Hôtel-Dieu de France entre les mois de mars 2005 et de novembre 2005 se présentant en consultation d'endocrinologie. Il s'agit de 121 patients (51 avec maladie de Basedow et 70 avec thyroïdite de Hashimoto) avec une prédominance du sexe féminin (105 femmes), âgés de 13 à 68 ans, avec un BMI moyen de 24,68 kg/m². Les symptômes d'hyperthyroïdie représentent le motif de consultation le plus fréquent. La répartition de ces patients selon le dysfonctionnement thyroïdien montre que 42,1% des patients ont une hyperthyroïdie (un seul patient était en hyperthyroïdie infraclinique), 21,5% ont une hypothyroïdie infraclinique, 28,1% ont une hypothyroïdie franche et 8,3% ont un goitre euthyroïdien. La moitié des patients ont au moins une dysthyroïdie dans leur famille. Les maladies auto-immunes de la thyroïde sont fortement associées aux autres maladies auto-immunes et aux avortements spontanés à répétition. Ainsi, 39% des femmes mariées ont eu au moins un avortement spontané et 26,4% des patients ont une ou plusieurs maladie(s) auto-immune(s) associée(s) à leur pathologie thyroïdienne ; le diabète de type 1 venant en première place. Pour le traitement, une rémission de 30 patients avec maladie de Basedow (66,7%) a été observée suite à un traitement (médical) par antithyroïdiens de synthèse (sur une période de 18 mois) de 45 malades. Pour la thyroïdite de Hashimoto, le suivi des patients ayant une hypothyroïdie infraclinique montre une évolution fréquente vers l'hypothyroïdie franche en cas d'abstention thérapeutique.

ABSTRACT : In this article, we analyze the clinical and biological data concerning the autoimmune thyroid diseases in patients recruited in an endocrinology clinic at the university hospital center of Hôtel-Dieu de France between March 2005 and November 2005. We studied 121 patients (51 with Basedow disease and 70 with Hashimoto thyroiditis), between 13 and 68 years old, with a BMI of 24.68 kg/m² and with a female predominance (105 women). Symptoms of hyperthyroidism represented the most frequent cause of consultation. The distribution of patients regarding their thyroid disease showed that 42.1% of patients had hyperthyroidism (only one patient had subclinical hyperthyroidism), 21.5% had a subclinical hypothyroidism, 28.1% had clinical hypothyroidism and 8.3% had euthyroid goiter. Half of the patients had at least a member of their family with a thyroid disease. The autoimmune thyroid diseases are strongly associated to other autoimmune diseases and to repetitive spontaneous abortion. Thus, 39% of the married women had had at least one spontaneous abortion and 26.4% of the patients had one or more autoimmune disease associated to their thyroid disease ; diabetes mellitus type 1 representing the most frequent one. Concerning the treatment, we remarked a remission of 30 patients (66.7%) with Basedow disease after 18 months of antithyroid drug treatment of 45 patients. In Hashimoto thyroiditis, we remarked a frequent evolution of patients with subclinical hypothyroidism to overt hypothyroidism when medical treatment was not initiated.

INTRODUCTION

Si les pathologies thyroïdiennes auto-immunes représentent un groupe d'affections cliniquement disparates, elles sont probablement causées par des anomalies sem-

blables du système immunitaire. Le rôle de l'auto-immunité dans ces affections a été démontré dans les années 50, avec la mise en évidence d'anticorps anti-thyroïde dans le sérum des malades (LATS : *long acting thyroid stimulator*) [1]. Depuis, les spécificités de ces anticorps ont été identifiées, leurs techniques de détection se sont perfectionnées, leurs rôles et leur intérêt clinique ont été précisés [2-3].

Ces maladies chroniques peuvent entraîner une hyperou une hypothyroïdie primaire. Dans les formes légères, des mécanismes de compensation à l'étage hypophysaire parviennent souvent à normaliser l'hormonémie [4-5]. L'exemple classique en est le goitre euthyroïdien que l'on trouve parfois dans la maladie de Basedow. De même, la maladie de Hashimoto est fréquente dans toutes les populations avec des manifestations variables allant de l'hyper-

¹CHU Hôtel-Dieu de France, Beyrouth, Liban, ²Chronic Care Center, Baabda, Liban.

Correspondance : Docteur Georges Halaby.

e-mail : mjhalaby@sodetel.net.lb

Tél. : +961 1 615300 ext. 9105

thyroïdie, euthyroïdie, hypothyroïdie infraclinique à l'hypothyroïdie franche [6].

L'association des maladies auto-immunes de la thyroïde avec d'autres maladies auto-immunes systémiques n'est pas rare [7].

Dans cette étude, nous avons voulu analyser les données cliniques et biologiques ayant des liens avec les maladies auto-immunes de la thyroïde chez des patients se présentant en consultation d'endocrinologie dans le centre hospitalier universitaire de l'Hôtel-Dieu de France. Elle inclut le suivi de l'évolution clinique et biologique après l'instauration d'un traitement.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

ABRÉVIATIONS

BMI	Body mass index
TSH	Thyroid stimulating hormone
TPO	Thyroid peroxydase
OMS	Organisation mondiale de la santé
NOSPECS	(N) No signs or symptoms present (O) Only symptoms of ocular irritation (S) Soft tissue involvement (P) Proptosis (E) Extraocular muscle involvement (C) Corneal involvement (S) Sight loss with or without visual field compromise secondary to compressive optic neuropathy
LA, CA	Los Angeles, California
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

Matériels

Cette étude porte sur 121 patients (51 avec maladie de Basedow et 70 avec thyroïdite de Hashimoto), âgés de 13 à 68 ans (5 patients entre 13 et 18 ans), de nationalité libanaise, qui ont été recrutés dans le centre hospitalier universitaire de l'Hôtel-Dieu de France entre les mois de mars 2005 et de novembre 2005 se présentant en consultation d'endocrinologie. En effet, tous les patients ayant une pathologie thyroïdienne auto-immune qui se sont présentés pendant cette période en consultation d'endocrinologie (chez l'auteur de cet article) ont été inclus. Ces patients sont donc soit connus porteurs d'une maladie thyroïdienne auto-immune, soit nouvellement diagnostiqués avec une pathologie thyroïdienne, en excluant les patients ayant une pathologie thyroïdienne non auto-immune, entre autres le goitre multinodulaire de la thyroïde. A noter que les patients ayant un pseudo-nodule dans le cadre d'une maladie auto-immune de la thyroïde n'ont pas été exclus. Tous les patients ont eu un bilan thyroïdien avec dosage de la TSH, de la T4 libre, de la T3 totale et des anticorps anti-TPO effectués au laboratoire de l'Hôtel-Dieu de France. Les anticorps anti-récepteurs de TSH ont été mesurés chez tous les patients ayant une suspicion de maladie de Basedow. Les anticorps anti-thyroglobuline ont été mesurés chez 5 malades avec suspicion de thyroïdite de Hashimoto et avec anticorps anti-TPO < 300 U/ml. Un accord du comité

d'éthique et un consentement éclairé des patients ou des parents des patients entre 13 et 18 ans ont été obtenus (pour la collecte des données et pour l'examen du sang).

Nous avons colligé des informations sur l'âge, le sexe, le poids, la taille, l'état clinique actuel et antérieur et sur les antécédents familiaux de maladies thyroïdiennes ou auto-immunes.

Méthodes

C'est une étude longitudinale, où des patients avec une maladie auto-immune de la thyroïde ont été recrutés entre les mois de mars 2005 et de novembre 2005, et suivis jusqu'à fin avril 2008 (date de fin de l'étude observationnelle).

Le dosage hormonal a été effectué sur Immulite LA, CA (DPC). Le principe du dosage de la TSH repose sur un dosage chimiluminescent immunométrique, en deux étapes, en phase solide. Celui de la T4 libre et de T3 totale est un immunodosage par compétition, avec analogue, alors que celui des anticorps anti-TPO est un test immunométrique séquentiel chimiluminescent par amplification enzymatique. Le dosage des anticorps anti-récepteurs à la TSH est un dosage radiorécepteur (RRA : *radio-receptor assay*, BRAHMS TRAKhuman), technique du tube recouvert de récepteurs. Pour l'anticorps anti-thyroglobuline, c'est un dosage immunométrique séquentiel. Les valeurs normales varient comme suit : TSH entre 0,4 et 4 µUI/ml, T4 libre entre 0,80 et 1,90 ng/dl, T3 totale entre 81 et 178 ng/dl, anticorps anti-TPO positifs si > 30 U/ml, anticorps anti-récepteurs à la TSH positifs si > 0,3 UI/l et anticorps anti-thyroglobuline positifs si > 40 UI/ml. Le diagnostic de Hashimoto a été posé devant la présence d'anticorps anti-TPO > 300 U/ml. La maladie de Basedow a été diagnostiquée sur des évidences cliniques et biologiques de thyrotoxicose, l'absence d'autres causes de thyrotoxicose (comme le goitre multinodulaire toxique) et avec au moins l'un des critères suivants : exophtalmie, anticorps anti-récepteurs à la TSH positifs, anticorps anti-thyroglobuline positifs, fixation élevée et homogène à la scintigraphie (donc critère inconstant) ou critères échographiques de maladie de Basedow.

Les patients ont été répartis en fonction de leurs activités thyroïdiennes. Pour les patients avec thyroïdite de Hashimoto : l'hypothyroïdie infraclinique a été retenue devant une TSH entre 4 et 10 µUI/ml avec une T4 libre et une T3 totale normale et l'hypothyroïdie franche a été considérée si la TSH était supérieure à 10 µUI/ml. Pour la maladie de Basedow : une TSH freinée (TSH < 0,1 µUI/ml) avec une T4 libre normale et une T3 totale normale posent le diagnostic d'hyperthyroïdie infraclinique ; quand ces hormones sont élevées, une hyperthyroïdie franche est considérée. (En effet un seul patient a une hyperthyroïdie infraclinique et dans l'étude descriptive il est inclus dans le cadre des patients ayant une hyperthyroïdie).

L'association avec d'autres maladies auto-immunes a été considérée si le patient est déjà connu porteur d'une telle maladie et a été recherchée s'il existe des signes cliniques évocateurs.

L'existence d'un goitre (poids de la thyroïde supérieur à 20 g) a été définie grâce à la palpation et selon les critères de classification de l'OMS [8] : lobes thyroïdiens plus larges que l'extrémité des pouces, volume thyroïdien augmenté de taille visible avec le cou en hyperextension, en position normale, ou d'une distance de 10 mètres.

De même une échographie thyroïdienne a été faite chez certains patients avec suspicion de thyroïdite de Hashimoto et dont les anticorps anti-TPO étaient < 300 U/ml (Donc critère non nécessaire et inconstant). Les critères échographiques de la thyroïdite de Hashimoto : hypo-échogénéicité glandulaire diffuse et bilatérale avec glande richement vascularisée principalement dans les zones septales à l'échodoppler couleur et énergie.

Une scintigraphie thyroïdienne à l'iode 131 a été faite chez la plupart des patients ayant une hyperthyroïdie, pour identifier le caractère homogène ou non de l'hyperfixation et s'orienter alors vers l'étiologie auto-immune quand les autres critères diagnostiques manquent (Donc critère non nécessaire).

Une cytoponction échoguidée (*fine needle aspiration*) est faite systématiquement dans le cas où un nodule thyroïdien a été identifié (dans le cadre d'une maladie thyroïdienne auto-immune), et le résultat a été analysé dans le laboratoire d'anatomopathologie de l'Hôtel-Dieu de France.

Pour le BMI, le poids et la taille (mesurés pour tous les patients en clinique, taille en cm et poids en kg) ont été utilisés.

Le diagnostic d'exophtalmie a été fait sur des critères cliniques : NOSPECS supérieur ou égale à 3 (proptose supérieure à 20 mm). Pour ceux ayant un NOSPECS de 1 ou de 2, une tomodynamométrie a été faite.

Pour les patients avec maladie de Basedow : 45 ont été traités par antithyroïdiens de synthèse pour une durée de 18 mois ; les patients qui sont restés en euthyroïdie après 12 mois d'arrêt de l'antithyroïdien de synthèse sont considérés guéris. Pour les 6 autres patients avec maladie de Basedow : 4 ont été traités d'emblée par iode radioactif et 2 autres par thyroïdectomie (préférences du patient et état général du malade). Les patients avec hypothyroïdie franche ont été traités par hormones thyroïdiennes. Pour les patients avec hypothyroïdie infraclinique, un traitement par hormones thyroïdiennes est instauré si : goitre énorme (critères de l'OMS cités ci-dessus), bas âge, avortements à répétition, TSH entre 6 et 10 µUI/ml et choix du patient. Pour les patients avec goitre euthyroïdien un traitement

TABLEAU I
DISTRIBUTION DES PATIENTS
EN FONCTION DU MOTIF DE PRÉSENTATION

	Effectif	Pourcentage
Goitre	37	30,6%
Symptômes d'hypothyroïdie	22	18,2%
Symptômes d'hyperthyroïdie	49	40,5%
Exophtalmie	3	2,4%
Examen de routine	2	1,7%
Dyslipidémie	2	1,7%
Diabète méliturique type 1	2	1,7%
Sjögren	1	0,8%
Trouble des règles	1	0,8%
Anémie	1	0,8%
Syndrome du canal carpien	1	0,8%
Total	121	100%

par hormones thyroïdiennes est instauré si le goitre était énorme ou selon le choix du patient. Un suivi régulier (tous les 6 mois) a été fait, comportant un examen clinique et biologique (TSH et T4 libre). Les patients perdus de vue, ou ne répondant pas à ces critères, ont été exclus de cette étude.

L'étude descriptive et analytique des données a été faite à l'aide du software SPSS 13.0 (copyright SPSS, INC, 1989-2004).

RÉSULTATS

Cent vingt et un patients (16 hommes et 105 femmes) ayant une maladie thyroïdienne auto-immune (51 avec maladie de Basedow et 70 avec thyroïdite de Hashimoto), âgés de 13 à 68 ans (5 patients entre 13 et 18 ans) avec une moyenne d'âge de 42 ans ont été recrutés à la clinique d'endocrinologie et leurs motifs de consultation étaient variables : 30,6% pour un goitre, 18,2% pour des symptômes d'hypothyroïdie, 40,5% pour des symptômes d'hyperthyroïdie, 2,5% pour une exophtalmie et 8,2% pour d'autres raisons (Tableau I).

La distribution des 121 patients en fonction des pathologies thyroïdiennes montre l'existence d'une hyperthyroïdie chez 42,1% des patients (un seul patient avait une hyperthyroïdie infraclinique), d'une hypothyroïdie infraclinique chez 21,5% des patients, d'une hypothyroïdie franche chez 28,1% des patients et d'une euthyroïdie avec goitre chez 8,3% des patients (Tableau II).

TABLEAU II
DISTRIBUTION DES PATHOLOGIES THYROÏDIENNES

Anti-TPO	MALADIE DE BASEDOW		THYROÏDITE DE HASHIMOTO		
	Hyperthyroïdie	Goitre euthyroïdien	Hypothyroïdie infraclinique	Hypothyroïdie franche	
> 300	18	8	23	27	
30-300	19	2	2	3	
< 30	14	0	1	4	
	51 (42,1%)	10 (8,3%)	26 (21,5%)	34 (28,1%)	

TABLEAU III
MOYENNES D'ÂGE, DE TSH, DE T4 ET DU BMI EN FONCTION DE L'ACTIVITÉ THYROÏDIENNE

	Age (années)	TSH (µIU/ml)	T4 (ng/dl)	T3 (ng/dl)	BMI (kg/m ²)
Hyperthyroïdie	40,60	0,01	3,87	428	23,72
Goitre euthyroïdien	29,22	1,72	1,18	125,5	24,11
Hypothyroïdie infraclinique	42,96	5,45	1,09	101,3	24,34
Hypothyroïdie franche	46,83	45,22	0,67	64,7	26,58

Thyroïdite de Hashimoto

Hypothyroïdie (infraclinique et franche)

Donc au total, 60 patients (49,6%) ont une hypothyroïdie (infraclinique et franche) dont 55 femmes et 5 hommes avec une moyenne d'âge de 42,9 ans. Parmi ces patients, 55 ont des anticorps anti-TPO > 300 U/ml et sont alors classés ayant une thyroïdite de Hashimoto. Par contre, 5 patients ont une hypothyroïdie avec des anticorps anti-TPO positifs (> 30 U/ml) inférieurs à 300 U/ml mais avec des critères échographiques en faveur de thyroïdite de Hashimoto, ce qui permet aussi de les classer dans cette même catégorie. Trente-quatre patients (56,7% des 60 patients) ont une hypothyroïdie franche avec une moyenne de TSH de 45,23 µIU/ml, une moyenne de T4 libre de 0,672 ng/dl et une moyenne de T3 totale de 64,7 ng/dl. L'hypothyroïdie infraclinique se retrouve chez 26 patients (43,3% des 60) avec une moyenne de TSH de 5,45 µIU/ml, de T4 libre de 1,09 ng/dl et de T3 totale de 101,3 ng/dl. A noter que les patients avec hypothyroïdie infraclinique ont une moyenne d'âge de 42,96 ans et un BMI de 24,34 kg/m², et les patients avec hypothyroïdie franche ont une moyenne d'âge de 46,83 ans et un BMI de 26,58 kg/m² (Tableau III). La présence d'un goitre est souvent associée à l'hypothyroïdie. Ainsi, 79% des patients en hypothyroïdie sont porteurs d'un goitre (25 goitres chez les 26 patients en hypothyroïdie infraclinique et 23 goitres chez les 34 patients en hypothyroïdie franche). A signaler que 8 patients (parmi les 60 en hypothyroïdie) ont un goitre nodulaire, et dont la cytoponction a révélé chez une seule patiente (ayant une maladie de Hashimoto) la présence d'un carcinome papillaire (confirmé par anatomopathologie après thyroïdectomie totale) après 6 ans d'évolution (suivi depuis 2002 jusqu'en avril 2008, période pendant laquelle la patiente était sous hormones thyroïdiennes à dose substitutive).

Goitre euthyroïdien

Le goitre euthyroïdien est présent chez 10 patients, avec une moyenne de TSH de 1,72 µIU/ml, de T4 libre de 1,18 ng/dl, de T3 totale de 125,5 ng/dl, une moyenne d'âge de 29 ans et un BMI de 24,11 kg/m². (Tous ces patients ont une thyroïdite de Hashimoto car tous ont un anticorps anti-TPO > 300 U/ml).

Maladie de Basedow

Par ailleurs, 51 patients (42,2%) ont une hyperthyroïdie (TSH < 0,1 µIU/ml) dont 40 femmes et 11 hommes,

avec une TSH moyenne de 0,01 µIU/ml, une T4 libre de 3,87 ng/dl et une T3 totale de 428 ng/dl. La maladie de Basedow est retrouvée chez tous les patients. La présence d'anticorps anti-récepteurs à la TSH a été recherchée chez tous les patients en hyperthyroïdie, avec une positivité chez 92,2% (47 patients). Pour les 4 patients restants, on retrouve les autres critères de maladie de Basedow (cités ci-dessus). Néanmoins la présence d'anticorps anti-TPO positifs (> 30 U/ml) chez les patients ayant une maladie de Basedow a été retrouvée dans 72,6% des cas. On signale que la moyenne d'âge est de 40,6 ans et celle du BMI est de 23,72 kg/m².

Par ailleurs, comme dans l'hypothyroïdie, l'existence d'un goitre devant une hyperthyroïdie est très fréquente et s'observe chez 90,2% des patients.

Exophtalmie

La fréquence des atteintes oculaires dans le cadre des maladies thyroïdiennes est diversement appréciée selon les auteurs. Elle est présente, dans notre étude, chez 31 patients (60,7%) ayant la maladie de Basedow et chez 3 patients (4,2%) ayant un thyroïdite de Hashimoto.

Infertilité

Il existe une relation complexe entre l'auto-immunité thyroïdienne et l'infertilité tant féminine que masculine. Ainsi, parmi les 82 femmes mariées de notre étude, 32 ont eu au moins un avortement spontané et 2 ont une infertilité (Tableau IV). Parmi ces femmes, 24 ont une hypothyroïdie (16 hypothyroïdies cliniques et 8 hypothyroïdies infracliniques), avec des anticorps anti-TPO > 300 U/ml chez 21 d'entre elles.

Les autres (8 femmes) ont une maladie de Basedow dont 7 avec des anticorps anti-TPO > 300 U/ml.

TABLEAU IV
CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTES

	Effectif	Pourcentage
Femmes/Total	105	
Mariées	82	78,1%
Non mariées	23	21,9%
Avortement	32	30,4%
Infertilité	2	1,9%

Histoire familiale

Dans le cadre des études génétiques, plusieurs équipes se sont efforcées d'identifier des facteurs génétiques liés aux maladies auto-immunes de la thyroïde en s'intéressant aux membres de la famille des patients ayant une pathologie thyroïdienne. La fréquence de la pathologie thyroïdienne chez les membres de la famille des patients de notre étude était élevée : 47,1% des patients ont au moins un goitre dans leurs familles, 37,2% ont au moins un Hashimoto dans leurs familles et 24,8 % ont au moins un Basedow dans leurs familles.

Maladies auto-immunes associées

Les progrès constants en auto-immunité ont conduit certains auteurs à rechercher d'éventuelles associations entre maladies systémiques et pathologies thyroïdiennes auto-immunes. Ainsi, 31 patients (26,4%) ont au moins une maladie auto-immune associée à leur pathologie thyroïdienne. L'association la plus fréquente dans notre étude était avec le diabète type 1 (6,6%), suivie des maladies rhumatismales (polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé) avec une fréquence de 5,8%. L'association avec l'anémie de Biermer vient en troisième place avec une fréquence de 5% (Tableau V).

Suivi des patients

Le suivi de ces patients jusqu'en avril 2008 montre que dans la maladie de Basedow, 30 patients (66,7% de 45 patients) sont en rémission par des antithyroïdiens de synthèse sur une durée de 18 mois (18 avaient des anti-TPO > 30 U/ml). Pour l'hypothyroïdie infraclinique (26 patients), 17 n'ont pas été traités avec une évolution de 10 cas vers l'hypothyroïdie franche ou l'aggravation du goitre. Les 9 autres patients ont été traités pour causes variables : goitre énorme, bas âge, avortements à répétition, et le taux de succès était variable. Pour le goitre euthyroïdien (10 patients), 2 ont été traités pour goitre énorme avec amélioration sous traitement, et 8 autres n'ont pas été traités et n'ont pas montré d'évolutivité.

DISCUSSION

Cette étude porte sur 121 patients ayant une maladie thyroïdienne auto-immune, 51 avec maladie de Basedow et 70 avec thyroïdite de Hashimoto. D'après notre étude, nous remarquons d'abord que les symptômes d'hyperthyroïdie amènent beaucoup plus les gens à consulter que les symptômes d'hypothyroïdie qui sont plus insidieux et souvent méconnus. Vient en deuxième lieu la présence d'un goitre et ce pour des raisons d'inquiétude et parfois d'esthétique. De plus, de nombreuses études ont souligné que la maladie de Hashimoto échappe fréquemment au diagnostic [9-13]. A la présentation, le goitre est parfois très discret, les malades se plaignent d'une vague gêne dans le cou ou d'une sensation de plénitude ou de douleur de la gorge. Souvent, le premier élément de diagnostic provient d'une palpation de routine de la thyroïde [9]. A ce stade de goitre, la plupart ont un bilan thyroïdien normal

TABLEAU V
PATHOLOGIES ASSOCIÉES
AUX MALADIES AUTO-IMMUNES DE LA THYROÏDE

Maladie	Effectif	%
Diabète type 1	8	6,6%
Maladies rhumatismales	7	5,8%
Anémie de Biermer	6	4,95%
Atopie (asthme et urticaire)	6	4,95%
Hépatite auto-immune	4	3,3%
Pelade décalvante	4	3,3%
Maladie cœliaque	2	1,65%
Vitiligo	2	1,65%
Sjögren	2	1,65%
Syndrome des anticorps anti-phospholipide	1	0,83%
Sarcoïdose	1	0,83%
Purpura auto-immun	1	0,83%
Psoriasis	1	0,83%
Thyroïdite du post-partum	1	0,83%
Ovarite auto-immune	1	0,83%
Encéphalopathie auto-immune	1	0,83%
Hypogonadisme hypogonadotrope	1	0,83%

(20% seulement ont un bilan biologique évoquant l'hypothyroïdie) [6, 9-10]. Mais vu que la présence d'une maladie de Hashimoto rend l'évolution vers l'hypothyroïdie plus probable, il est donc souhaitable, pour certains auteurs, d'inclure la détection des auto-anticorps thyroïdiens dans l'exploration biologique initiale [6]. D'autre part, si le patient présente une hypothyroïdie infraclinique, il est nécessaire de faire le dosage des anticorps car il est fréquemment positif [6]. Certains patients présentent des taux relativement élevés d'anti-thyroglobuline (anti-Tg) ou d'anti-TPO accompagnés de concentrations normales ou subnormales en TSH et en T4 libre. De tels cas exigent une surveillance attentive car la thyroïdite auto-immune peut suivre un cours très insidieux [14].

Dans notre étude le goitre est présent chez 96% des hypothyroïdiens infracliniques et seulement chez 68% des hypothyroïdiens francs. Ceci pourrait s'expliquer par une diminution de la taille du goitre lors du passage d'une hypothyroïdie infraclinique vers l'hypothyroïdie franche. Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature qui montrent une fréquence élevée de goitre chez les patients ayant une thyroïdite de Hashimoto (90%) et qui évolue vers une atrophie de la glande [15].

On remarque dans notre étude une prédominance du sexe féminin (86,7%), mais toutefois, signalons que seulement 8,34% des hypothyroïdiens sont de sexe masculin alors que 21,52% des hyperthyroïdiens sont de sexe masculin. En d'autres termes, 68,75% des hommes ont une hyperthyroïdie. Ainsi les hommes présenteraient-ils une tendance à développer une hyperthyroïdie plutôt qu'une hypothyroïdie. Ceci est déjà démontré dans toutes les

études faites sur ce propos et a été reconfirmé dans notre étude.

Comme dans toute pathologie thyroïdienne, l'ophtalmopathie est retrouvée de façon prédominante chez les sujets de sexe féminin. Elle se voit principalement dans la maladie de Basedow dans 70% des cas mais peut parfois se voir dans d'autres atteintes thyroïdiennes : maladie de Hashimoto, ou anomalies auto-immunes biologiques sans maladie thyroïdienne apparente [16]. Dans notre étude, elle est présente chez 60,7% des patients avec hyperthyroïdie, et chez 5% des patients ayant une maladie de Hashimoto (avec hypothyroïdie ou euthyroïdie). Ce chiffre élevé est expliqué par la recherche de l'exophtalmie par tomodynamométrie chez ceux ayant un NOSPECS de 1 ou de 2 ; ce chiffre élevé a aussi été retrouvé par l'étude de Burch et al. quand une tomodynamométrie a été faite chez les patients avec maladie de Basedow [16].

Les anticorps anti-TPO sont retrouvés chez presque tous les malades atteints de thyroïdite de Hashimoto, et chez environ 80% des patients atteints de la maladie de Basedow [14]. La recherche de l'anti-TPO est recommandée par l'ANAES comme examen de deuxième intention (après le dosage de la TSH) pour le diagnostic de l'hypothyroïdie de l'adulte [9]. Notre étude montre que l'anti-TPO est positif dans 91,7% des cas d'hypothyroïdie, et dans 72,6% des cas d'hyperthyroïdie. Ceci montre que l'anticorps anti-TPO n'est pas seulement un critère de définition de la maladie de Hashimoto, mais il est aussi un marqueur qu'on retrouve dans la maladie de Basedow dans les trois quarts des cas environ. Cette intrication du même anticorps dans les différentes manifestations des pathologies thyroïdiennes renforce l'idée que les maladies de la thyroïde sont, à la base, le reflet d'un dysfonctionnement immunitaire commun.

Par contre, les anticorps anti-récepteurs à la TSH sont retrouvés dans plus de 90% des cas de maladie de Basedow, et dans seulement 10% des pathologies thyroïdiennes sans hyperthyroïdie [14]. Dans le cas de maladie de Basedow typique, ils ne sont pas nécessaires au diagnostic. Ils ont en revanche un intérêt diagnostique en cas de présentation clinique atypique, notamment d'ophtalmopathie uni- ou bilatérale isolée [14].

Avec l'âge, on a une augmentation de la fréquence de l'hypothyroïdie ainsi que de la thyroïdite de Hashimoto [12-13]. Dans notre étude, la moyenne d'âge des patients diagnostiqués avoir un goitre est de 29 ans, elle passe à 43 ans chez les patients ayant une hypothyroïdie infraclinique et elle s'élève à 47 ans chez les patients ayant une hypothyroïdie franche. Ceci montre l'évolution naturelle des pathologies thyroïdiennes (allant du goitre jusqu'à l'hypothyroïdie franche) et ce serait peut-être un argument pour traiter l'hypothyroïdie infraclinique dans le cadre de la maladie de Hashimoto. Ainsi un suivi dans le temps de ces patients pourrait clarifier cette évolution. Pour la thyroïdite de Hashimoto la moyenne d'âge est de 42,9 ans. Donc il semble que les maladies auto-immunes de la thyroïde surviendraient dans notre population à un âge plus jeune que dans la littérature [12-13]. Ceci nécessite d'être

clarifier par des études longitudinales sur un plus grand groupe.

Pour le poids, on remarque que parmi les hyperthyroïdiens, 4 (7,8%) ont un BMI > 30 kg/m², et 16 (31,4%) ont un BMI entre 25 et 30 kg/m². Par contre, chez les personnes ayant une hypothyroïdie, 8 (13,1%) ont un BMI > 30 kg/m² et 18 (29,5%) ont un BMI entre 25 et 30 kg/m². Le changement de poids tend à exister chez tous les patients ayant une pathologie thyroïdienne, avec une augmentation progressive du BMI en passant de l'euthyroïdie vers l'hypothyroïdie : nous observons une moyenne de BMI de 23,7 chez les patients en hyperthyroïdie, de 24,1 chez les patients avec goitre euthyroïdien, de 24,4 chez ceux avec hypothyroïdie infraclinique et qui passe à 26,58 chez ceux en hypothyroïdie franche. Des données conflictuelles sont observées dans la littérature concernant la relation entre le BMI et la fonction thyroïdienne. Notre étude est concordante avec l'étude de Knudsen et al. publiée en 2005 qui montre qu'il existe une relation négative entre le BMI et le taux sérique de T4 libre [17]. Par contre, d'autres études menées sur 401 patients euthyroïdiens montrent qu'il n'existe pas de relation entre le BMI et le taux d'hormones thyroïdiennes quand celles-ci sont situées dans les limites de la normale [18].

Dans notre étude, on constate une augmentation de l'avortement spontané chez les femmes ayant une maladie thyroïdienne auto-immune. Ceci est en corrélation avec les données de la littérature qui montrent que les effets redoutables d'une hypothyroïdie maternelle chronique incluent un risque plus élevé de mortalité périnatale, de mort foetale intra-utérine, une augmentation de la fréquence de bas poids à la naissance, de détresse respiratoire, d'accouchement prématuré et de retard mental [19-22]. De ce fait il est préférable, en cas d'avortements spontanés à répétition, de faire un dosage systématique des anticorps anti-thyroïdiens et de la TSH.

Même si le mécanisme à la base de l'association des pathologies thyroïdiennes auto-immunes avec les maladies systémiques reste encore mystérieux, on pense que des facteurs complexes entrent en jeu et l'existence d'un lien génétique commun reste parmi les hypothèses plausibles. Ainsi, 26,4% de nos patients ont au moins une pathologie auto-immune associée. Le diabète de type 1 vient en première place, suivi par les maladies rhumatismales, l'anémie de Biermer et les atopies (asthme et urticaire) consécutivement. Une revue de la littérature sur les pathologies associées aux maladies thyroïdiennes auto-immunes, montre la forte prévalence des pathologies auto-immunes [7, 23]. Certaines sont spécifiques d'organes : maladie cœliaque, maladie d'Addison, diabète type 1, vitiligo, anémie pernicieuse, pelade décalvante, hépatite chronique. D'autres ne sont pas spécifiques d'organes : lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde, Sjögren [7, 24]. Les pathologies thyroïdiennes auto-immunes sont aussi associées à l'APECED (*autoimmune-polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*) qui rentre dans le syndrome des maladies auto-immunes polyglandulaires type 1 (APS : *autoimmune polyglandular syndrome*)

[25-27]. En pratique, il paraît utile de rechercher ces maladies, en cas de suspicion clinique, chez les patients ayant une pathologie thyroïdienne auto-immune. Aussi est-il utile d'inclure la recherche des anticorps anti-TPO dans le bilan biologique de patients atteints de maladies auto-immunes, même en l'absence de signes cliniques thyroïdiens ; on procédera ensuite à une exploration complète de la fonction thyroïdienne des patients positifs.

Concernant le traitement, cette étude montre l'importance des anti-thyroïdiens de synthèse dans le traitement de la maladie de Basedow. Une rémission de 30 patients (66,7% des 45 avec maladie de Basedow traités par anti-thyroïdiens de synthèse) est observée suite à un traitement médical s'étendant sur 18 mois. Ce pourcentage élevé de rémission a été aussi observé dans d'autres études [28]. Parmi les patients guéris, 60% ont un anti-TPO > 30 U/ml et 34% ont un anti-TPO > 300 U/ml. Ceci pourrait suggérer une efficacité plus marquée du traitement par anti-thyroïdiens de synthèse surtout en présence d'anti-TPO positifs. Pour les patients avec goitre euthyroïdien et hypothyroïdie infraclinique, les critères de traitement restent controversés [28]. Dans notre étude, on remarque que 10 patients ayant une hypothyroïdie infraclinique (parmi 17 non traités), ont évolué vers l'hypothyroïdie franche. Ce qui suggère l'importance de traiter des patients ayant une hypothyroïdie infraclinique dans le cadre de thyroïdite de Hashimoto. Par ailleurs, les études récentes signalent l'importance du traitement des hypothyroïdies infracliniques dans les cas suivants : un bas âge, l'infertilité, la grossesse, un goitre énorme et des anticorps antithyroïdiens positifs [29]. D'autre part, pour les goitres euthyroïdiens (10 patients), 2 ont été traités pour goitre énorme avec amélioration sous traitement, et 8 autres n'ont pas été traités et n'ont pas montré d'évolutivité. Ceci concorde avec les *guidelines* de Cooper qui montre que le critère majeur du traitement reste la valeur de TSH [30]. Et vu donc que dans le goitre euthyroïdien la valeur de TSH est normale, l'évolution vers l'hypothyroïdie franche reste plus tardive malgré la présence d'une thyroïdite de Hashimoto (anticorps anti-TPO > 300 U/ml).

Donc les maladies auto-immunes de la thyroïde semblent être fréquentes et surviendraient à un âge plus jeune que dans la littérature. Un registre national et une étude longitudinale sur un plus grand nombre serait souhaitable. Enfin, vu la fréquence élevée de la thyroïdite de Hashimoto (13% dans l'étude NHANES III) et vu que dans notre groupe l'hypothyroïdie devient manifeste chez le sujet ayant une pathologie auto-immune de la thyroïde vers 47 ans en moyenne, nous proposons un dosage systématique des anticorps et de la TSH chez toute femme à partir de 45 ans, et qui soit répété tous les 5 ans.

CONCLUSION

Les maladies auto-immunes de la thyroïde sont fréquentes et les anticorps antithyroïdiens font partie des auto-anticorps qui doivent être recherchés fréquemment. Elles représentent le spectre d'une même pathologie.

Le spectre de cette pathologie est très variable allant de l'hyperthyroïdie franche, au goitre, à l'hypothyroïdie infraclinique, jusqu'à l'hypothyroïdie franche. Les anticorps anti-TPO ou anti-récepteurs de la TSH (RTSH) sont un marqueur de l'auto-immunité dirigée contre la thyroïde et s'intègre dans un circuit plus complexe (*network* de gènes) qui mène vers les autres pathologies auto-immunes. Ces anticorps rentrent probablement dans le cadre des manifestations systémiques du système immunitaire et sont associés à plusieurs autres anticorps permettant éventuellement d'expliquer les différentes pathologies auto-immunes rencontrées en association avec des maladies thyroïdiennes, en l'occurrence, celles les plus fréquentes, à savoir le diabète de type 1 et les maladies de système. Ainsi d'autres études portant sur la génétique des maladies thyroïdiennes auto-immunes pourraient clarifier la relation entre les différentes pathologies auto-immunes.

D'autre part, vu la fréquence de l'association de l'hypothyroïdie avec les avortements à répétition, un dosage des anticorps anti-thyroïdiens et de la TSH est nécessaire chez toute femme qui présente des avortements spontanés ou répétitifs.

Pour la maladie de Basedow, un traitement médical par antithyroïdiens de synthèse reste un traitement très efficace avec une réponse dans 66,7% des cas traités. Chez les sujets présentant une hypothyroïdie infraclinique, la présence de l'auto-immunité serait un argument pour un traitement précoce.

Enfin, vu que l'hypothyroïdie devient manifeste chez le sujet ayant une pathologie auto-immune de la thyroïde vers 47 ans en moyenne, nous proposons un dosage systématique des anticorps et de la TSH chez toute femme à partir de 45 ans, et qui soit répété tous les 5 ans.

REMERCIEMENTS

Cette étude a été menée grâce à la contribution financière du CNRS (Conseil national de recherche scientifique) et du Conseil de la recherche de l'Université Saint-Joseph.

RÉFÉRENCES

1. Campbell PN, Doniach D, Roitt IM, Hudson RV. Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid disease). *Lancet* 1956 ; 271 : 820-1.
2. Adam DD, Beavan DW. The presence of abnormal thyroid stimulator in the blood of thyrotoxic patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1962 ; 68 : 154-65.
3. Harris GW. Natural control of the pituitary gland. *Physiological Review* 1948 ; 28 : 139-79.
4. McKenzie JM. Delayed thyroid response to serum from thyrotoxic patients. *Endocrinology* 1958 ; 62 : 865-8.
5. Greer M. Evidence of a hypothalamic control of pituitary release of thyrotrophin. *Proceedings of the Society of Experimental and Biological Medicine* 1951 ; 77 : 603-8.
6. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of sub-clinical thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews* 2007 ; 29 (1) : 76-131.

7. Richard C, Weetman JP, Weetman AP. Disease associations with autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2002 ; 12 (11) : 977-88.
8. Mostafavi H. Effect of adequate salt iodization on the prevalence of goiter. *Pak J Med Sci* 2005 ; 21 (1) : 53-5.
9. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Recommandations pour la pratique clinique. Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte. Diagnostic et surveillance biologiques de l'hypothyroïdie de l'adulte. Février 2000.
10. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, Bishop M, Lyon JL, Stevens W. Natural history of thyroid abnormalities : prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med* 1991 ; 91 : 363-70.
11. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. The incidence of thyroid disorders in the community : a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995 ; 43 : 55-68.
12. Flynn RW, MacDonald TM, Morris AD. The thyroid epidemiology, Audit, and research study : Thyroid dysfunction in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 3879-84.
13. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994) : National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 489-99.
14. Carayon P, Ruf J. Thyroperoxydase and thyroid autoimmunity. In : Colloque INSERM, Vol 207. London : John Libbey, 1990 : 285-95.
15. Tsuboi K, Yuasa R, Tanaka Y, Ueshiba H, Takeda S, Ito K. Incidence of thyroid atrophy in patients with Hashimoto thyroiditis. In : Nagataki S, Mori T, Torizuka K, eds. 80 Years of Hashimoto Disease. Amsterdam : Elsevier Science, 1993 : 69-72.
16. Burch HB, Wartofsky L. Graves' ophthalmopathy current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr Rev* 1993 ; 14 : 747.
17. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 4019-24.
18. Manji N, Boelaert K, Sheppard MC, Holder RL, Gough SC, Franklyn JA. Lack of association between serum TSH or free T4 and body mass index in euthyroid subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006 ; 64 : 125-8.
19. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy : pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997 ; 18 : 404-33.
20. La Franchi SH, Haddow JE, Hollowell JG. Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes ? *Thyroid* 2005 ; 15 : 60-71.
21. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993 ; 81 : 349-53.
22. Glinoe D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 79 : 197-204.
23. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease : effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 2587-91.
24. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002 ; 12 : 63-8.
25. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 91-6.
26. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 241-9.
27. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes : Autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocrine Reviews* 2002 ; 23 : 327-64.
28. Reinwein D, Benker G, Lazarus JH, Alexander WD. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ; 76 : 1516-21.
29. Biondi B, Cooper D. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocrine Reviews* 2007 ; 29 : 76-131.
30. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 260-5.

الاعتلالات الدرقية ذات المناعة الذاتية والعلاقة السريرية الحيوية (بيولوجية)

موجز : في هذه المقالة نحلل المعطيات السريرية الحيوية التي لها صلة بالأمراض ذات المناعة الذاتية للغدة الدرقية عند مرضى المركز الاستشفائي الجامعي أوتيل ديو دو فرانس من شهر آذار (مارس) ٢٠٠٥ الى شهر تشرين ثاني (نوفمبر) ٢٠٠٥ أثناء استشارتهم قسم الغدد الصماء. العدد ١٢١ مراجعاً : ٥١ لداء (بازدو) و ٧٠ لالتهاب الدرق هاشيموتو، مع هينمة الاناث (١٠٥ أنثى)، العمر من ١٣ الى ٦٨ عاماً مع متوسط ٦٨، ٢٤، ٦٨ كغ/م^٢. تشكل الاعراض الدرقيه غالباً سبب الاستشارة. يقسم المرضى استناداً الى سوء عمل الدرق، وتبين ان ٤٢،١٪ عندهم فرط الدرقيه و مريض واحد كان فرط الدرقيه عنده ما دون السريرية و ٢١،٥٪ كان عندهم نقص الدرقيه ما دون السريرية و ٢٨،١٪ كان نقص الدرقيه واضحاً و ٨،٣٪ كانت الدرقيه عندهم سليمة. نصف المرضى على الاقل كان سوء الدرقيه عندهم عائلياً. الاعتلالات الدرقيه ذات المناعة الذاتية تشترك مع امراض اخرى ذات المناعة الذاتية واجهاضات عفوية متكررة وهكذا ٣٩٪ من المتزوجات حدث هندهن اجهاض واحد عفويًا و ٢٦،٤٪ كان لديهم عدة امراض ذات مناعة ذاتية مشتركة مع اعتلالهم الدرقي، ويأتي الداء السكري نمط (١) في الطليعة، وبالمعالجة فان تراجع داء ٢٠ مريضاً بداء بازدو (٦٦،٧٪) لوحظ بعد المعالجة الدوائية بمضادات الدرق التركيبية (مدة ١٨ شهراً) عند ٤٥ مريضاً. في حالة التهاب الدرق هاشيموتو فان متابعة المصابين بنقص الدرق ما دون السريري اظهر تطوراً متكرراً نحو النقص الدرقي الواضح اذا لم تكن هناك معالجة.