

## Modèle clinique de la maladie de Basedow et autres pathologies auto-immunes du récepteur de la TSH

## Clinical model of Baseow's disease and other autoimmune diseases of the TSH receptor

### K. Benomar

Cabinet privé d'endocrinologie, Casablanca. Maroc  
kazzamed@hotmail.com

### Résumé

La maladie de Basedow est la première cause de l'hyperthyroïdie. Il existe plusieurs facteurs impliqués dans la physiopathologie de cette maladie. Les gènes de susceptibilité identifiés sont les gènes régulateurs *HLA-DR*, *CTLA4*, *CD40*, *PTPN22* et les gènes spécifiques de la thyroïde. La maladie de Basedow a un profil immunitaire mixte. Il existe une corrélation entre les cytokines TH2, et l'infiltrat lymphocytaire, une relation entre les cytokines TH1 et les dommages musculaires extra-oculaires mais, aussi un rôle des cytokines TH17 dans la production des anticorps anti-récepteurs de la TSH (Ac-RTSH) et l'orbitopathie. La prédominance d'un des profils immunitaires explique l'évolutivité de certains patients. Les Ac-RTSH peuvent être bloquants ou stimulants. Il s'agit d'un même anticorps dont la fonction stimulante ou bloquante dépend du site de liaison antigénique au niveau du récepteur de la TSH. Le tableau clinique final dépendra de la concentration et de l'affinité de chacun de ces anticorps.

**Mots-clés :** Maladie de Basedow ; anticorps anti-récepteur de la TSH ; inflammation

## Abstract

Graves' thyroiditis is a frequent disease. Genetic predisposition has a major role in the development of Graves' disease. The new genes involved in Graves' disease are HLA-DR, CTLA4, CD40, PTPN22 and the specific thyroid genes. However, genetic predisposition alone cannot explain the occurrence of the disease. Graves' disease has a mixed immune profile. There is a correlation between the cytokines TH2, and the lymphocyte infiltrate, a relationship between the cytokines TH1 and extraocular muscle damage but also a role of the cytokines TH17 in the production of TSH receptor antibodies (TSH-R) and Grave's orbitopathy. TSH-R can be blocking or stimulating. It is the same antibody whose stimulating or blocking function depends on the antigenic binding site at the TSH receptor. The final clinical picture will depend on the concentration and affinity of each of these antibodies.

**Key-words:** Graves' thyroiditis; TSH receptor antibodies; inflammation

## Introduction

La prévalence de la maladie de Basedow atteint 14 pour 100.000 habitants. Dans les zones non déficientes en iode, elle représente 70 % des étiologies des hyperthyroïdies. Elle survient préférentiellement chez la femme (sex-ratio : 1/5). Elle est caractérisée par l'association d'un goitre et d'une hyperthyroïdie et parfois de manifestations extra-thyroïdiennes : ophtalmopathie, myxœdème pré tibial, acropachye. En se liant aux récepteurs de la TSH, les anticorps induisent une hypertrophie des follicules thyroïdiens et la libération des hormones thyroïdiennes. Ces anticorps réagissent avec les auto-antigènes thyroïdiens et orbitaires et activent une cascade d'événements inflammatoires comme la libération de cytokines qui stimulent la prolifération, la goitrigénèse et la sécrétion des glycosaminoglycanes.

## Physiopathologie de la maladie de Basedow

La maladie de Basedow est une maladie multifactorielle liée à l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux aboutissant à la perte de la tolérance vis à vis des antigènes thyroïdiens et à l'initiation de la cascade immunitaire au sein de la glande thyroïde. Quelques gènes de susceptibilité ont

été identifiés : gènes régulateurs de l'immunité comme *HLA-DR*, *CTLA4*, *CD40*, *PTPN22* ou gènes spécifiques de la thyroïde comme la thyroglobuline et le RTSH. Le risque de survenue de la maladie de Basedow est multiplié par 5 si un membre de la famille est atteint et par 310 si deux membres de la famille sont atteints [1]. Les facteurs environnementaux : iode, facteurs nutritionnels, agents infectieux, stress, tabagisme et médicaments, jouent également un rôle déterminant dans l'initiation de la réaction auto-immune.

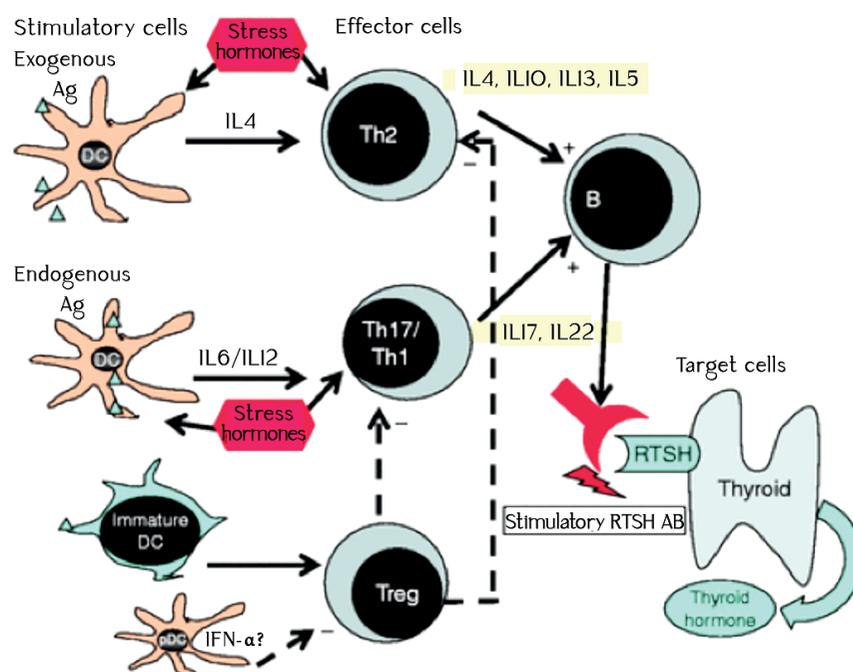
La maladie de Basedow est encore considérée comme une maladie à prédominance Th2, même s'il est rapporté une corrélation entre les cytokines Th1 et les dommages musculaires extra-oculaires et une corrélation entre les cytokines Th2 et la stimulation des fibroblastes [2]. En effet, l'infiltrat lymphocytaire contient des lymphocytes Th2 et des Ac-RTSH. Des publications récentes ont montré que la maladie est également à prédominance Th17, ce qui favorise la production par les lymphocytes B d'anticorps spécifiques dirigés contre le récepteur de la TSH [3]. L'IL17 active l'expression des chemokines et des cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL6, TNF $\alpha$ ), les facteurs d'adhésion cellulaire ce qui permet la migration des leucocytes et l'infiltration lymphocytaire dans le tissu thyroïdien [4].

Plus récemment, le rôle des cellules T régulatrices (Treg)

a été également démontré dans la maladie de Basedow [5]. En effet, sous l'influence de facteurs environnementaux (stress, iode, ...), les cellules dendritiques induisent l'apoptose de cellules T régulatrices par l'IFN $\alpha$  ce qui stimule les cellules effectrices Th2 ou Th1/Th17 (Figure 1) [6] et la production d'Ac-RTSH. Ainsi le taux de cellules T régulatrices est inversement proportionnel au taux d'anticorps anti-RTSH. Les Ac-RTSH peuvent stimuler la réaction Th1 et Th2 selon la manière

par laquelle l'antigène est présenté par les cellules dendritiques.

Nanba et al. ont montré que la proportion de cellules Th2 est plus importante dans les maladies de Basedow évolutives comparativement aux maladies de Basedow en rémission et aux sujets contrôles [7]. Par ailleurs, la proportion de cellules Th17 est également plus élevée dans le groupe de patients avec maladie de Basedow évolutive.



**Figure 1** : Schématisation du rôle des cellules immunitaires et des facteurs environnementaux dans la maladie de Basedow [6]

## Les anticorps anti-récepteur de la TSH

Les Ac-RTSH peuvent soit mimer l'action de la TSH, ils sont alors stimulants (*Thyroid stimulating antibody*: TSAb), soit jouer le rôle d'antagoniste en devenant bloquants (*Thyroid blocking antibody*: TBAb). Il s'agit d'un même anticorps dont la fonction stimulante ou bloquante dépend du site de liaison antigénique au niveau du récepteur de la TSH. Le tableau clinique

final dépendra de la concentration et de l'affinité de chacun de ces anticorps. Leur caractère pathogène est très bien illustré par les dysthyroïdies fœtales induites par le passage transplacentaire des anticorps maternels.

L'épitope des anticorps bloquants anti-RTSH comprend les acides aminés 261-395 de la partie C-terminale du domaine extracellulaire [8] alors que l'épitope des anticorps stimulants se trouve dans la partie N-terminale. La structure cristallographique des Ac-RTSH caractérise

le fait que ces anticorps déterminent leur fonction selon le site de liaison sur le récepteur de la TSH. Les Ac-RTSH bloquants se fixent sur la partie concave du récepteur dans un site riche en leucine [9] alors que les Ac-RTSH stimulants se fixent dans une position opposée selon une rotation de 155° par rapport à l'axe vertical du récepteur de la TSH.

Les Ac-RTSH stimulants activent la prolifération des thyrocytes via l'activation des protéines couplées Gs et Gq11 alors que les Ac-RTSH bloquants inhibent l'action de la TSH. Les Ac-RTSH neutres sont incapables d'activer l'AMPc mais peuvent stimuler une cascade de voies de signalisations impliquées dans l'apoptose cellulaire [10]. Des études récentes ont montré que les Ac stimulants préviennent des agents hyperoxydants ROS en activant les voies PKA/CREB et AKT/mTOR alors que les Ac neutres aggravent l'infiltrat inflammatoire thyroïdien et rétro-orbitaire en induisant la production des radicaux libres hyperoxydants ROS.

L'activité stimulante est évaluée par le taux d'accumulation d'AMPc au niveau cellulaire. Les premiers anticorps stimulants du récepteur de la TSH ont été identifiés chez le hamster. L'activation de ces récepteurs stimule l'AMPc, la protéine kinase A et l'élément de réponse CREB initiant ainsi la voie de signalisation de la protéine kinase C.

L'activité bloquante est évaluée par mesure de l'inhibition de synthèse d'AMPc en présence de la TSH. Les anticorps de type bloquant n'augmentent pas la réponse AMPc en inhibant les effets de la TSH. Il existe aussi des anticorps neutres sans effet sur la TSH ni sur les niveaux d'AMPc.

La présence des Ac-RTSH chez les patients sains est une marque d'auto-immunité. Leur dosage est réalisé en routine lors du diagnostic des hyperthyroïdies, des exophtalmies ou après traitement par antithyroïdiens de synthèse pour évaluer le risque de récurrence.

Ils sont présents chez la majorité des patients atteints par la maladie de Basedow avec un taux proportionnel à la sévérité de la pathologie et chez 10 à 15 % des cas de patients ayant la maladie de Hashimoto [11].

## Conclusion

La meilleure compréhension de la pathogénie de la maladie de Basedow passe par la compréhension des différences d'activité fonctionnelle des anticorps selon leur site de liaison sur le récepteur de la TSH ce qui permettrait de déboucher sur de nouvelles possibilités de prise en charge des maladies de la thyroïde utilisant ce pouvoir de blocage ou de stimulation du récepteur.

## Conflit d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

## Références

1. Hemminki K et al. The epidemiology of Graves' disease: evidence of a genetic and an environmental contribution. *J Autoimmun.* 2010; 34(3):J307-13.
2. Weetman AP. Autoimmune thyroid disease: propagation and progression. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(1):1-9.
3. Horie I et al. Distinct role of T helper Type 17 immune response for Graves' hyperthyroidism in mice with different genetic backgrounds. *Autoimmunity.* 2011;44(2):159-65.
4. Nakano A et al. Apoptosis-induced decrease of intrathyroidal CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in autoimmune thyroid diseases. *Thyroid.* 2007;17(1):25-31.
5. Weetman AP. Immunity, thyroid function and pregnancy: molecular mechanisms. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(6):311-8.
6. Falgarone et al. Mechanisms in endocrinology. Role of emotional stress in the pathophysiology of Graves' disease. *European Journal of Endocrinology.* 2013;168:R13-8
7. Nanba T et al. Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease. *Thyroid.* 2009;19(5):495-501.
8. Kohn LD et al. Thyrotropin receptor autoantibodies (TSHRabs): epitopes, origins and clinical significance. *Autoimmunity.* 2003;36(6-7):331-7.
9. Sanders P et al. Crystal structure of the TSH receptor (TSHR) bound to a blocking-type TSHR autoantibody. *J Mol Endocrinol.* 2011;46(2):81-99.
10. Morshed SA et al. How one TSH receptor antibody induces thyrocyte proliferation while another induces apoptosis. *J Autoimmun.* 2013;47:17-24.
11. Cho BY. Clinical applications of TSH receptor antibodies in thyroid diseases. *J Korean Med Sci.* 2002;17(3):293-301.