HAL
open science

BK Polyomavirus, thyroïdites auto-immunes et goitre

Franklin Desdoits

To cite this version:

Franklin Desdoits. BK Polyomavirus, thyroïdites auto-immunes et goitre. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01778399

HAL Id: dumas-01778399

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01778399v1

Submitted on 27 Apr 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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

U.F.R DE MEDECINE

Année 2017 **Thèse N° 2017-48**

BK Polyomavirus, thyroïdites auto-immunes et goitre

Thèse de doctorat en médecine

Diplôme d'état

par

Monsieur Franklin DESDOITS

Présenté et soutenu publiquement le 07 juin 2017

Président du Jury :

Professeur Jean-Daniel LALAU

Membres du jury :

Professeur Cyril PAGE

Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL, MCU

Docteur Luc CIMINO

Directrice de thèse :

Professeur Rachel DESAILLOUD

A mon Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Daniel LALAU

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Nutrition)

Chef du Service Endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"

(D.R.I.M.E)

Vous m'avez accueilli dans votre service et guidé tout au long de cet internat.

Votre passion pour la médecine et la science est un exemple.

Vous me faites l'honneur de juger et présider cette thèse.

Soyez assuré de ma plus profonde reconnaissance et de mon plus sincère respect.

A mon Juge et Directeur de thèse,

Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques)

Vous avez accepté d'être mon Directeur de thèse.

Vous m'avez tant appris durant ces années, je vous remercie infiniment pour vos nombreux conseils et votre grande disponibilité qui nous ont permis de réaliser ce travail. Votre goût de nous transmettre, toujours dans la bonne humeur, vos grandes connaissances dans le domaine de l'Endocrinologie est une chance pour nous, vos internes.

En espérant que vous accepterez de prolonger ce travail que je souhaiterais avec joie poursuivre à vos côtés.

Veuillez accepter de recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A mon Maitre et Juge,

Monsieur le Professeur Cyril

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(ORL)

Vous me faites l'honneur de bien vouloir juger cette thèse, malgré la charge de travail qui vous incombe.

Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A mon Maitre et Juge,

Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL
Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier
Exploration fonctionnelle du système nerveux

Vous avez accepté de juger cette thèse s'éloignant un peu de votre spécialité.

Je vous sais gré de l'accueil que vous m'avez fait et de l'intérêt porté à ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A mon Maitre et Juge,

Monsieur le Docteur Luc CIMINO

Chef du Service Endocrinologie du centre hospitalier de Saint-Quentin

Vous me faîtes l'honneur de juger cette thèse.

Votre dévouement pour fonder des projets d'avenir au sein de votre service, me touche profondément.

Veuillez trouver toute ma reconnaissance et l'expression de mon profond respect.

Je remercie chaleureusement toutes les personnes qui m'ont aidé pendant l'élaboration de ma thèse et notamment ma directrice Madame le professeur Rachel DESAILLOUD, pour son intérêt et son soutien, sa grande disponibilité et ses nombreux conseils durant la rédaction de ma thèse.

Au terme de ce parcours, je remercie enfin celles et ceux qui me sont chers et que j'ai quelque peu délaissés ces derniers mois pour achever cette thèse. Leurs attentions et encouragements m'ont accompagnée tout au long de ces années.

A mes parents, pour leur soutien indéfectible durant toutes ces années, dans les bons comme dans les mauvais moments. Me voilà Doc Endoc ! Un immense merci, je vous aime !!

A mon frère Logan et ma sœur Sarah pour avoir baissé le son de la console pendant les terriblement ennuyeuses révisions de 3eme année, détourné l'attention avec des leçons d'anglais agitées, marques de leur soutien.

A ma chère et tendre Julie, qui m'a permis de voir la vie autrement, après une arrivée en terre Picarde. Tes rires et sourires, ta mauvaise foi aussi, m'ont permis de tenir le cap tout au long de cet internat. Je t'aime ☺

A mes grands-mères, qui m'ont soutenu durant toutes ces années « d'endoctrinologie ». A mon grand-père Michel parti un jour de décembre 1999, je pense à lui.

A ma famille, Desdoits et Fortier, pour leurs gentils messages de soutien au fil des années. A mon parrain Cyril et ma tante Françoise et leurs enfants pour tous les coups de mains en tout genre. Une pensée pour la belette de leur grenier.

A tout ceux partis trop tôt, ma très chère marraine Christine, mes oncles James à la gentillesse incarnée, Regis qui symbolisait la force tranquille, ma tante Corinne partie trop injustement.

A mes amis, Jérémy, Pierre, Edouard, Yohann. Aux membres les plus proches du cercle des Immortels d'Amiens, ils se reconnaîtront (eh oui j'ai cité le cercle dans une thèse!).

A mes co-internes d'endocrino du passé et du présent, Claire la pilote et Hélène fan des hérissons, Iléana et Mathilde, Julie ma futur collègue et Sarra, Marine « porchiot » Tims' (merci pour les pétages de câble partagés, les échanges, la bonne humeur dont tu as fait preuve le plus souvent) et Ornella défense infranchissable au badminton, Amina et Soumaya, Nacera et Imane, Thomas et Noémie. Et bien sur une pensée très spéciale pour **Angie**, ma co-

int' privilégiée, à qui rien n'a été épargné durant ces années d'internat, avec qui j'ai partagé de très bons moments en sa compagnie et avec celle de son mari Matthieu que je salue. J'espère que tout ira bien pour vous à l'avenir, vous le méritez !

A mes co-internes de stages rencontrés durant l'internat : Charlotte, Hind et Oleg à Saint-Quentin, Albane et Ali en cardiologie, François et Sonia au CHU en 2013, Claire Pacchioni et Justine à Beauvais, Stéphanie Cedard durant un terrible semestre au CHU en 2015 (alors ce bateau ?), Guillaume et Victor, Karim et Benoit (un peu tôt je vous l'accorde, mais je n'en doute pas !).

Je salue les différents chefs qui m'ont beaucoup appris durant ces 5 années d'internat : les endocrinologues de Saint-Quentin messieurs Chiah (toujours impeccable aussi bien sur le plan médical que vestimentaire !), Cimino (j'arrive patron !), Haddad (monsieur le président), madame Hourdin toujours à l'écoute de ses patients et Aurore la jeune maman. Les cardiologues de Saint-Quentin messieurs Colpart, Hamid, Afifi (papa), Houpe, Triantafyllou, et mesdames Sorel et Pila. Les endocrinologues du CHU Agnès Vaidie, Marie Saraval, Salha Fendri et les professeurs Mr Lalau et Mme Desailloud pour leurs précieux conseils. Les endocrinologues et nephrologues de Beauvais, Aurélie Jacques, Henri Renaud, Patrick Fohrer, Joseph Barsumau. Les cardiologues de Corbie, particulièrement madame Gugenheim et Amel Maarouf.

Un grand merci aux différentes équipes paramédicales et secrétaires des services de diabétologie et de cardiologie du CH de Saint-Quentin, du service de diabétologie du CHU d'Amiens (4e au sud et 3e au nord, et bien évidemment l'HDJ), du service de diabéto-néphrologie et au personnel des urgences du CH de Beauvais, du service de réadaptation cardiaque de Corbie.

Merci à Véronique Descamps pour son aide précieuse aux cours des analyses faites dans le laboratoire de virologie, sous l'œil bienveillant d'Etienne Brochot et du Pr Duverlie.

Merci une nouvelle fois au Pr Page, avec qui j'ai enfin pu échanger sur une vision du football partagée, et avec qui j'ai pu échanger des informations sur la formation Caennaise qui, je n'en doute pas, l'a beaucoup intéressé.

Merci google sans quoi je n'aurai pas pu écrire tout ça. **Merci** à Zinedine Zidane pour ce coup de tête un soir de juillet 1998. **Merci à GRR Martin** de terminer la saga du Trône de fer avant de mourir si possible.

BK POLYOMAVIRUS, THYROÏDITES AUTO-IMMUNES ET GOITRE

Table des matières

_Toc483158830

Introduction 12

1) Thyroïdites auto-immunes 12

Sélection et maturation lymphocytaire dans le thymus 17

Rôle des cytokines 18

Facteurs génétiques les plus influents 19

Mimétisme moléculaire et thyroïdite auto-immune 22

2) Les goitres 22

3) Auto-immunité, goitre et infections virales 25

4) Virus BK de la famille des polyomavirus 27

5) BK virus et glande thyroïde 30

6) Objectif de l'étude 33

Matériels et méthodes 34

Résultats 36

Caractéristiques de la population 36

Analyse PCR du BK dans le sang, les urines et le parenchyme thyroïdien 37

Analyse anatomopathologique des prélèvements thyroïdiens 37

Discussion 38

Conclusion 41

Bibliographie 43

Liste des abréviations

BKV: BK polyomavirus

TAI: Thyroïdites auto-immunes

TSH: Thyroid stimulating hormone

NIS : Symporteur Sodium-Iode (Na^+/I^-)

Tg : Thyroglobuline

TPO : Thyroperoxydase

CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4

HLA: human leukocyte antigen

Th1/Th2: Lymphocyte T helper de type 1/type 2

CD25/28/86: Cluster de differentiation

CMH: complexe majeur d'histocompatibilité

PCR: polymerase chain reaction

CRP : Protéine C réactive

AMPc : Adenosine monophosphate cyclique

GAPDH : Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase

AIRE : autoimmune regulator

APECED: autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis–ectodermal dystrophy/dysplasia

Ac Anti-TPO/anti-Tg/Anti-TSH-R : Anticorps anti-TPO, anti-Tg, Anti-recepteur de la TSH

Introduction

1) Thyroïdites auto-immunes

Les maladies thyroïdiennes sont fréquentes. Selon le recueil de données français SU-VI-MAX, établie entre 1994 et 1995[1], on estime la prévalence de l'hyperthyroïdie entre 0.5 et 2% de la population, avec un sex-ratio de 1 homme/7 femmes, la prévalence de l'hypothyroïdie est, elle, estimée entre 2.5 et 14% de la population[2]. Ces chiffres varient en fonction des critères utilisés pendant les différentes études (Wickham survey[3], Colorado study[4], NHANES III[5], SU-VI-MAX) : Inclusion ou non des formes subcliniques, l'âge et l'origine des populations étudiées.

Les principales étiologies de ces entités cliniques sont les thyroïdites. On estime leur prévalence globale à 9% dans le sud tunisien[6]. Quatre formes de thyroïdites sont observées : les formes infectieuses (avec les atteintes virales, aigues ou bactériennes), les formes subaigües (appelées également thyroïdites de De Quervain, caractérisées par des douleurs cervicales antérieures sur le plan clinique), les formes auto-immunes (avec notamment les formes de thyroïdites lymphocytaires chroniques, de Hashimoto et de Basedow qui sont les plus fréquemment rencontrées) et les formes infiltratives à type de thyroïdite de Riedel plus rares.

Les facteurs environnementaux fréquemment associés aux thyroïdites sont le tabagisme, l'alcool, le déficit en sélénium et en vitamine D, la présence d'iode, certains médicaments comme l'interféron-alpha[7], les infections virales[8].

a) **La maladie de Basedow**

Décrite en 1846, la maladie de Basedow est la principale cause d'hyperfonctionnement thyroïdien. Elle représente 50 à 80% des formes d'hyperthyroïdie, elle touche principalement les femmes entre 40 et 60 ans. L'incidence de la maladie en Grande-Bretagne est de 100 à 200 cas/100 000 habitants/an (1977, Wickham Survey). Elle est de 2% de la population féminine,

0,4% de la population masculine. L'incidence annuelle est de l'ordre de 2 à 3 cas pour 1000 femmes.

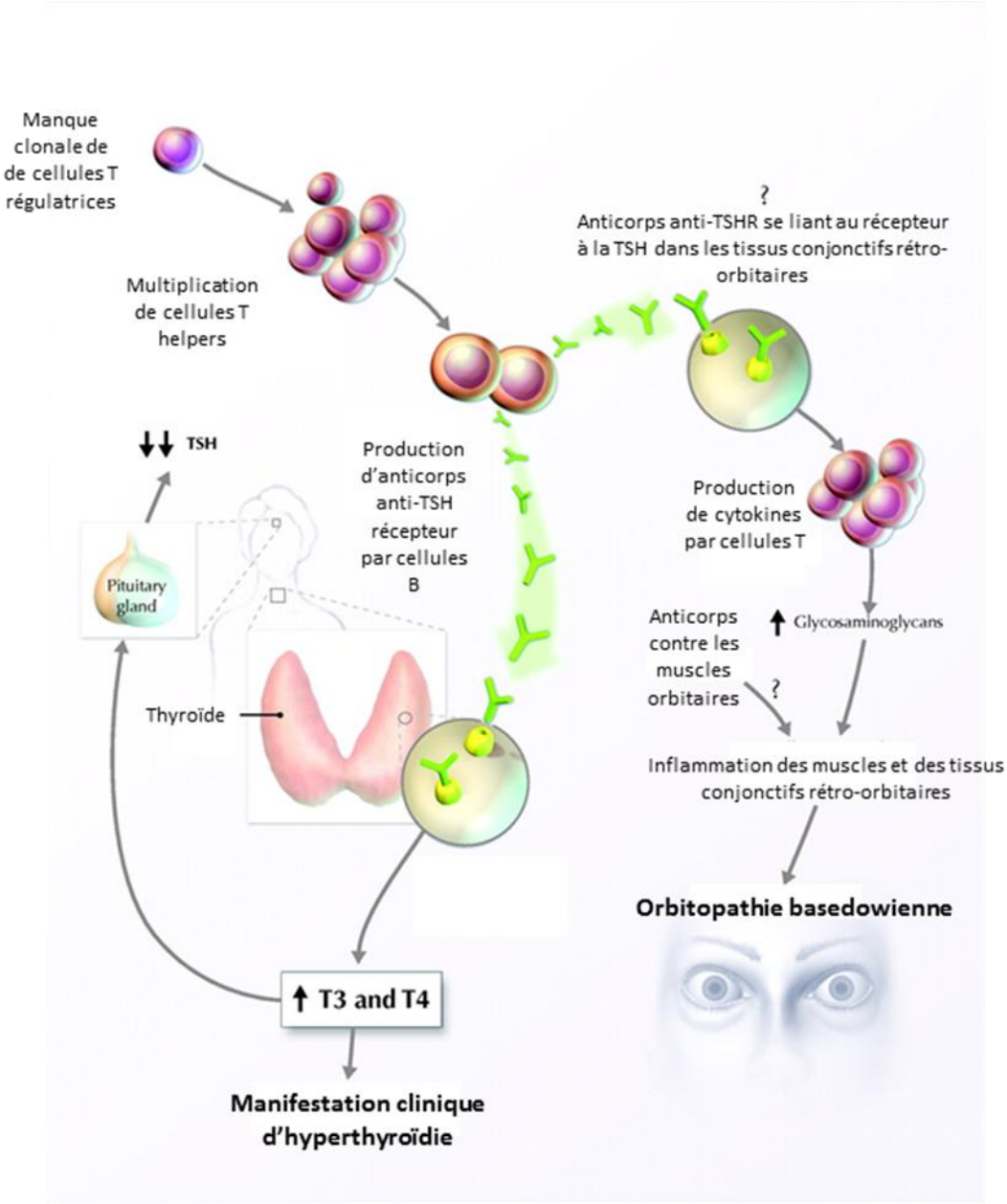
Il s'agit classiquement d'une pathologie auto-immune, présentant un tableau clinique de thyrotoxicose et un goitre hypervascularisé, ainsi que des manifestations extra-thyroïdiennes tel l'orbitopathie basedowienne. Sur le plan biologique, on retrouve classiquement un taux de TSH, d'origine hypophysaire, basse (normale inférieure à 0,4 UI/l, selon le kit de dosage utilisé par le laboratoire), des taux d'hormones T3 libres et T4 libres élevées (supérieur à 6,1pmol/l et 1,45ng/dl respectivement et selon les kits utilisés par le laboratoire), ainsi qu'un taux élevé d'anticorps anti-récepteurs de la TSH. Ces anticorps vont activer le récepteur de la TSH au niveau des thyrocytes de façon prolongée, entraînant la formation accrue d'hormones thyroïdiennes T3 et T4, et la diminution du taux de TSH circulant par feed-back négatif.

On retrouve d'autres types d'anticorps dans la maladie de Basedow : les anticorps interagissant avec les cellules thyroïdiennes et leurs protéines comme les anticorps anti-TPO (Thyroperoxydase, enzyme clé dans la formation des hormones thyroïdiennes) présent dans 80 à 99% des cas, les anticorps anti-thyroglobuline ou anti-Tg (50% de positif), les anticorps réagissant avec le symporteur Sodium-Iode; on peut également retrouver des anticorps reconnaissant des composants des cellules musculaires orbitaires et/ou fibroblastes, des anticorps anti-ADN (association à d'autres pathologies auto-immunes), des anticorps anti-cellules pariétales ont également été décrits.

La physiopathologie est mal connue, l'hypothèse la plus communément admise est celle d'une origine multifactorielle. On suppose un rôle prépondérant des facteurs environnementaux (radiation naturelle, injection d'éthanol libérant des antigènes, traitements anticancéreux, etc.) et génétiques (plusieurs gènes sont impliquées : CD40, CTLA4, FCRL3, gènes de la thyroglobuline et au récepteur à la TSH), qui entrainent une réponse immunitaire Th2 dite humorale, via l'activation et la prolifération des mastocytes et des lymphocytes B en plasmocyte et la production de cytokines comme l'interleukine-4 (IL-4), l'IL-5, 6, 9 et 10[9] (figure 1). Cette différentiation plasmocytaire va induire une production d'anticorps spécifique à l'antigène reconnu (aussi bien des IgG, IgM et IgA, voir IgE). L'interleukine 4 produite va stimuler la production de cytokines de type Th2, notamment en stimulant les lymphocytes Th2 eux mêmes stimulés par autorégulation.

D'autres facteurs peuvent être à l'origine du déclenchement de la maladie de Basedow, tel un traumatisme psychique, une hyperactivité sympathique, une perte de poids, la prise d'iode (scanner injecté, médicament riche en iode comme l'amiodarone).

Figure 1 - Physiopathologie de la maladie de Basedow[10].



Le traitement de la maladie va consister en l'administration durant 12 à 18 mois des antithyroïdiens de synthèse (Carbimazole, PTU, BTU) agissant au niveau de la conversion périphérique de T4 en T3 via l'enzyme désiodase, et de traitements symptomatiques de la thyrotoxicose via des bétabloquants, benzodiazépines et ralentisseurs du transit.

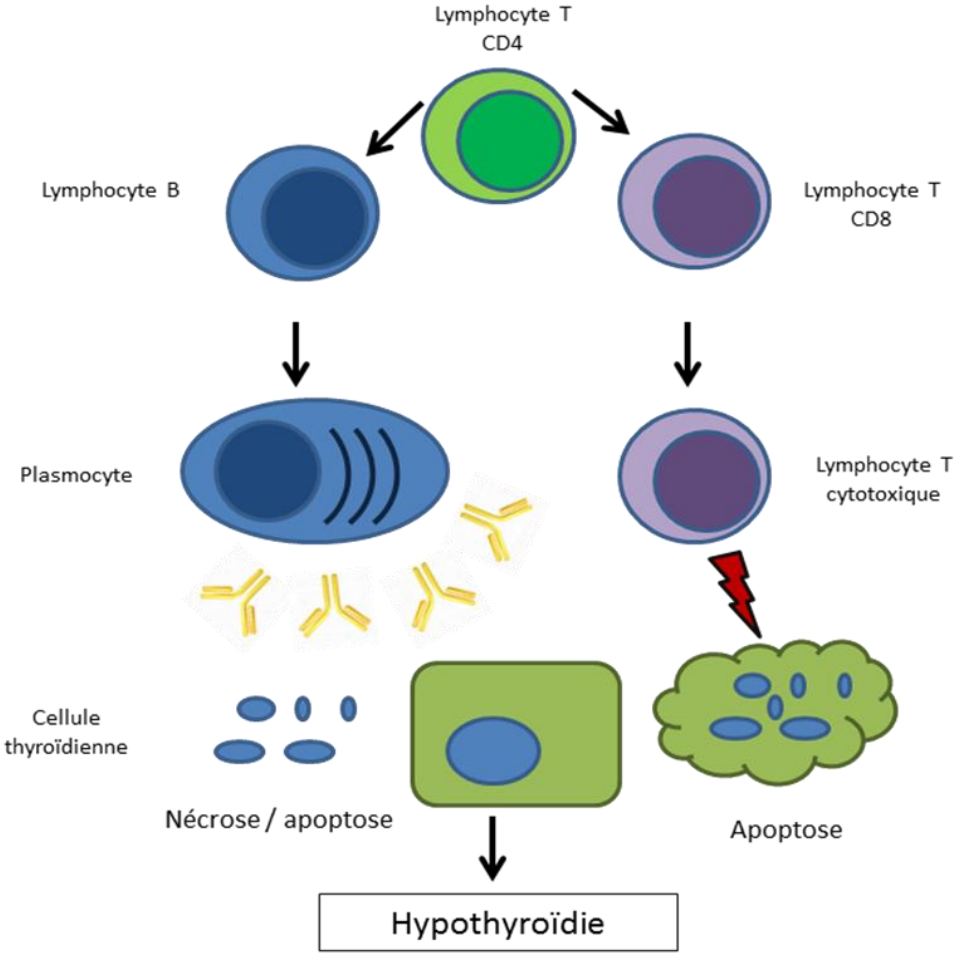
b) **La maladie de Hashimoto**

La maladie de Hashimoto doit son nom à Hakaru Hashimoto, qui a décrit en 1912 chez 4 patients des thyroïdes présentant une infiltration lymphocytaire diffuse, fibreuse, avec atrophie parenchymateuse. Il s'agit de la forme la plus fréquente d'hypothyroïdie, avec une nette prédominance féminine (9 cas sur 10) et un pic d'incidence maximale entre 30 et 45 ans. Histologiquement, on retrouve un parenchyme thyroïdien envahit par un infiltrat fait de lymphocytes, quelques plasmocytes et de cellules lymphocytoïdes s'organisant parfois en follicules, pourvus ou non d'un centre clair. Les vésicules thyroïdiennes sont séparées les unes des autres. Le corps de la glande thyroïde double ou triple de volume, prend une consistance ferme et caoutchouteuse, formant un goitre diffus et homogène.

Sur le plan biologique, on retrouve classiquement un taux de TSH élevé supérieur à 4mUI/l, des taux d'hormones T4 libres normaux à bas et des taux d'anticorps anti-TPO et/ou anti-Tg élevés, signant l'atteinte auto-immune. Sur le plan immunitaire, il se développe une réaction immunitaire via les lymphocytes Th1 en majorité (immunité cellulaire), consistant en l'activation de macrophages et de lymphocytes T CD8+ avec production de cytokines (interféron-gamma, TNF-beta, IL-2, IL-10). Cette réaction immunitaire va entrainer la destruction cellulaire des thyrocytes via la promotion de l'apoptose. Des réactions immunitaires faisant intervenir les lymphocytes Th2 se produisent également, produisant des anticorps anti-TPO, anti-Tg, aboutissant à la destruction progressive du tissu thyroïdien et l'atrophie de la glande (figure 2).

Sur le plan génétique, on retrouve une association entre thyroïdite et la présence de certains antigènes d'histocompatibilité (HLA-DR, HLA-B8-DR3, HLA-DR5 notamment[11–13]), ainsi que certains gènes de susceptibilité, comme le polymorphisme du gène CTLA4 pouvant être responsable de l'apparition d'anticorps antithyroïdiens[12]. Des infections virales sont associées à la thyroïdite de Hashimoto, en particulier le virus de l'hépatite C dont 15% des sujets atteints présentent une atteinte thyroïdienne.

Figure 2 - Physiopathologie de la maladie de Hashimoto[14,15]



Le traitement de la maladie consiste en une substitution hormonale per os par levothyroxine (LEVOTHYROX©), soit de l'hormone T4 libre qui sera convertie par la désiodase en hormone active T3.

c) **Sélection lymphocytaire, réponse immunitaire et caractéristiques génétiques communes aux thyroïdites auto-immunes**

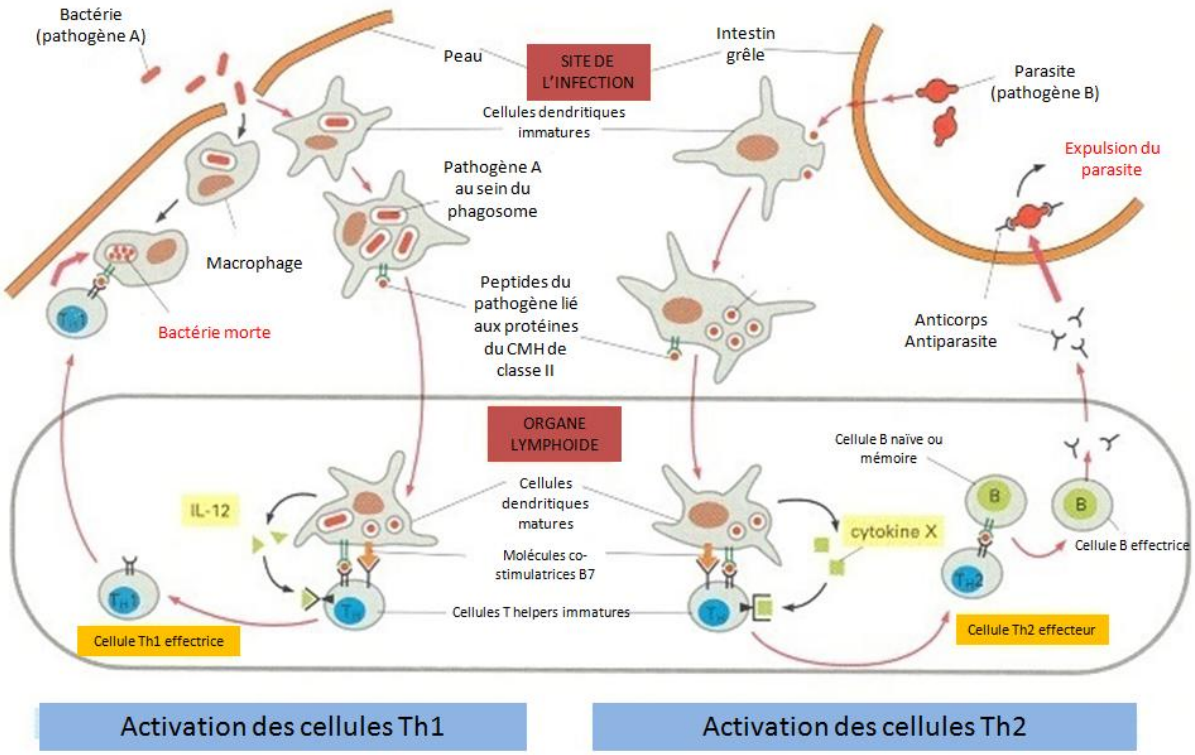
Comme nous venons de le voir, on retrouve une similarité des mécanismes immunitaires : chaque maladie est caractérisée à la fois par la production d'anticorps et par un infiltrat lymphocytaire thyroïdien, bien que la présentation clinique soit diamétralement opposée.

Sélection et maturation lymphocytaire dans le thymus

Les lymphocytes se développent à partir de précurseurs présents dans la moelle osseuse et maturent dans le thymus, où ils subissent une maturation progressive et une sélection. Les lymphocytes qui ne reconnaissent pas les molécules HLA endogènes subissent une sélection négative, de même que ceux qui réagissent fortement avec les épitopes endogènes présentés par les molécules HLA[16]. Dans ce processus, 95 à 98% de tous les lymphocytes se développant dans le thymus subissent une apoptose. Spitzweg et al rapportent que le NIS, le récepteur de la TSH, la thyroperoxydase et la thyroglobuline sont présentés à des peptides immunoréactifs dans le thymus humain[17]. Ces données suggèrent que les lymphocytes pré-T peuvent être éduqués dans le thymus à reconnaître les épitopes liés à la thyroïde, et ainsi générer une tolérance immunitaire contre ces antigènes thyroïdiens. L'expression de ces antigènes thyroïdiens dans le thymus fœtal est sous le contrôle du gène AIRE (21q22.3), et l'absence de ce gène conduit à une maladie poly-auto-immune dite APECED. Dans le syndrome de Down ou trisomie 21, malgré l'obtention de 3 copies du gène AIRE, l'expression d'antigènes thyroïdiens dans le thymus est réduite, et on pense que cela entraîne une incidence élevée d'auto-immunité dans la maladie[18]. Le processus est cependant imparfait car les cellules réagissant avec ces antigènes sont présents dans le sang périphérique des patients normaux et de ceux atteints d'une maladie thyroïdienne auto-immune[17]. On peut supposer que, dans un processus de développement conçu pour fournir un répertoire lymphocytaire maximal, certains lymphocytes qui reconnaissent faiblement les antigènes autologues dans le contexte de HLA autologue sont autorisés à persister dans la circulation. Le fait de savoir si cela varie d'une personne à l'autre et si ce processus est impliqué dans la maladie de Basedow est inconnu.

Les deux entités se différencient sur le type de réponse immunitaire des lymphocytes T auxilliaires ou helpers, plutôt en majorité Th1 dans la maladie de Hashimoto et plutôt Th2 en majorité dans la maladie de Basedow (figure 3). Tout comme pour d'autres pathologies, il n'est pas encore possible de comprendre pourquoi la réaction immunitaire est dirigée préférentiellement vers la réponse Th1 ou Th2. certains éléments tendent à prouver le rôle des cellules présentatrices d'antigènes (APC pour *Antigen Presenting Cell*) et plus particulièrement leurs types cellulaires qui ont une influence majeure. D'autres éléments suggèrent que la concentration d'antigène présenté à la cellule T durant son activation primaire influence la réponse vers Th1 ou Th2.

Figure 3 - Réponse immunitaire Th1/Th2[19].



Rôle des cytokines

Les cytokines sont des glycoprotéines libérées par des cellules activées au sein de différents tissus. Elles jouent notamment un rôle clé dans la modulation de la réponse immunitaire, influençant la balance entre le maintien de la tolérance et l'initiation de l'auto-immunité. Les cytokines sont impliquées dans la physiopathologie des thyroïdites auto-immunes, agissant à la fois sur le système immunitaire et ciblant directement les cellules folliculaires thyroïdiennes. De multiples cytokines ont été identifiées dans les cellules inflammatoires et thyroïdiennes : IL-1α, IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-14, TNF-α et IFN-γ[20,21].

Les cytokines ont différentes propriétés selon les tissus et le profil inflammatoire : elles peuvent être pro-inflammatoires ou anti-inflammatoires, pro-apoptotiques ou anti-apoptotiques. Sous l'influence chronique d'un antigène donné, les lymphocytes T CD4+ et macrophages peuvent être divisés en cellules Th1 comme décrit plus haut, produisant des cytokines impliquées dans la réponse cellulaire (IL-2, IFN-γ, TNF-α, IL-1b); ou en lymphocytes Th2, avec une sécrétion de cytokines associées à une réponse humorale (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13), et en cellules Th17 produisant les interleukines IL-17, IL-21 et IL-22. Les cellules immunitaires Th3 produisent principalement du TGF (*Transforming growth*

factor) et jouent un rôle de protection vis à vis du développement de pathologies auto-immunes.

Des modèles expérimentaux ont démontrés la production de cytokines par les cellules folliculaires thyroïdiennes. Ces cytokines augmentent l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules folliculaires thyroïdiennes, et pourraient stimuler la production de monoxyde d'azote (NO) et de prostaglandines, augmentant la réponse inflammatoire dans les thyroïdites auto-immunes. Ces cytokines d'origine tissulaire jouent un rôle de présentation antigénique aux cellules T, augmentant la production de protéines des CMH de classe I et II, favorisant la destruction cellulaire par les cellules T cytotoxiques. Dans l'orbitopathie basedowienne, les cytokines IL-β, TNF-α et IFN-γ exacerbent la réaction inflammatoire et la prolifération des fibroblastes, ce qui aboutit à l'accumulation de glycosaminoglycanes dans l'orbite. Dans la maladie de Basedow, l'IL-1b stimule la production d'acide hyaluronique dans les cellules épithéliales et dans les fibroblastes, contribuant au développement d'un goitre[22].

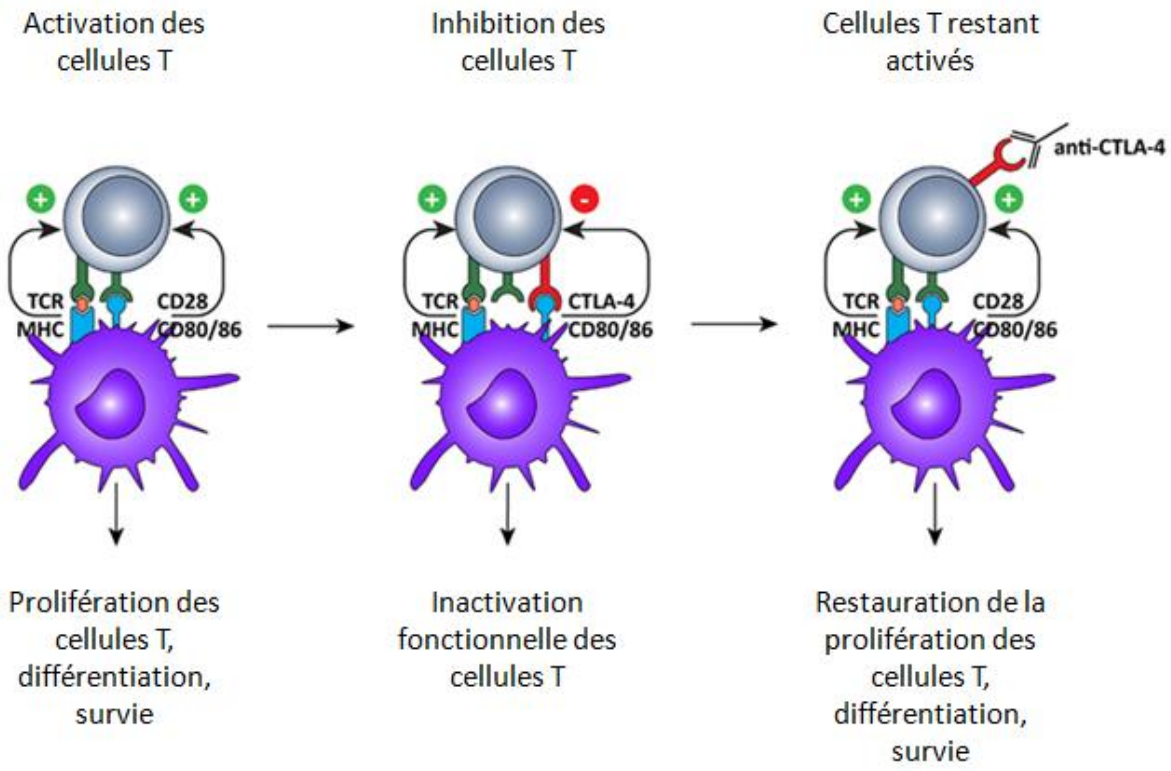
Facteurs génétiques les plus influents

La susceptibilité génétique des thyroïdites auto-immunes peut être décrite comme spécifique de la thyroïde (thyroglobuline, récepteur de la TSH), ou via des mécanismes immunomodulateurs tel FOXP3 et CD25, jouant un rôle dans l'établissement d'une tolérance périphérique; CD40, CTLA-4 et les gènes HLA (HLA-DR3 ayant le risque le plus élevée chez les caucasiens) jouant un rôle central dans l'activation des lymphocytes T et la présentation des antigènes thyroïdiens au système immunitaire. Le gène HLA-DR3 fait partie du CMH de classe II, jouant un rôle essentiel dans la présentation de l'antigène aux cellules immunitaires. La présence de l'arginine en position 74 de la chaine HLA-DR beta est critique dans le développement des thyroïdites auto-immunes alors que le glutamate dans cette position est protecteur[23,24]. Les polymorphismes de ces gènes immunomodulateurs contribuent significativement à la prédisposition à la maladie de Basedow, la thyroïdite de Hashimoto, ainsi qu'à d'autres pathologies auto-immunes.

CTLA-4 est exprimé à la surface des lymphocytes T auxiliaires (helpers) et absent sur les cellules au repos. Il transmet un signal d'inhibition et est impliqué dans le signal de co-signalisation à l'origine de l'activation des lymphocytes T, en lien avec CD28[25]. La liaison de CD28 exprimée à la surface d'un lymphocyte avec ses ligands B7-1 (aussi appelé CD80) ou B7-2 (aussi appelé CD86) exprimés à la surface d'une cellule présentatrice d'antigène, fournit au lymphocyte T un signal nécessaire à son activation complète[26]. L'expression de

CD28 diminue au cours du processus de différenciation des lymphocytes T en cellules mémoires effectrices, ce qui fait de CD28 une molécule essentiellement impliquée dans l'activation des lymphocytes T CD4+ naïfs. La molécule CTLA-4 se lie, comme CD28, à B7-1 et B7-2. Néanmoins cette liaison présente deux particularités par rapport à CD28, d'une part une affinité bien plus grande et d'autre part la délivrance d'un message d'inhibition des fonctions lymphocytaires si CD28 n'est pas engagé en même temps, ce qui peut se produire par exemple si le lymphocyte T est confronté à des cellules tumorales exprimant un nombre très restreint de molécules B7 (le petit nombre de molécules B7 sera alors préférentiellement engagé par CTLA-4 et l'activation de lymphocytes sera inhibée) (figure 4).

Figure 4 - Signal de coactivation des lymphocytes T



Le gène codant pour CTLA-4 (chromosome 2q33) possède plusieurs isoformes, lié à un polymorphisme dans la séquence leader, et un polymorphisme dimérique AT dans la région 3' non transcrite de l'exon 3, qui est également étroitement lié avec le polymorphisme de l'exon 1[27]. Il a été démontré que la transmission d'un polymorphisme de 106 paires de base AT est associé à une plus grande incidence de la maladie de Basedow, en particulier chez l'homme[28,29]. L'allèle G (alanine) est associé participe a hauteur de 50% de l'influence

génétique de la maladie de Basedow. Il favorise dans ce contexte une plus grande production d'anticorps anti-TPO et anti-thyroglobuline[26-27]

Il est intéressant de constater que les polymorphismes de HLA suggèrent une spécificité de leur association avec les thyroïdites auto-immunes, puisque liés à la présentation d'épitopes spécifiques, tandis que le polymorphisme de CTLA-4 est un phénomène plus général, permettant à un groupe de population d'avoir une prolifération lymphocytaire augmentée, sans être spécifiquement lié à une pathologie donné.

Les études de population et familiales confirment une forte influence génétique dans le développement de ces thyroïdites auto-immunes. Ainsi, environ 50% des membres d'une fratrie comprenant un parent atteint d'une maladie de Basedow sont positifs pour des anticorps thyroïdiens et jusqu'à 33% des patients atteints d'une thyroïdite auto-immune partageaient le diagnostic avec un membre de leur fratrie[32]. Chez les jumeaux homozygotes, on retrouve une concordance vis-à-vis des thyroïdites auto-immunes plus importante que chez les jumeaux dizygotes[33]. Les variations de prévalence en fonction des ethnies étudiées[34], accentue le rôle des susceptibilités génétiques dans l'étiologie des thyroïdites auto-immunes via des différences en terme de polymorphismes rencontrés. L'influence des différents gènes est résumée dans le tableau 1.

Tableau 1 - Poids des gènes dans l'apparition des thyroïdites auto-immunes**[35]**
Les antigènes du CMH de classe II compte pour 20% des gènes impliqués, [OR 2-4]
L'association à un polymorphisme CTLA-4 participe à hauteur de 30% des facteurs à l'origine de la maladie de Basedow, pas de données dans les autres formes de thyroïdites [OR toute thyroïdite 1,5-2.2]
PTNP22 (*Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22*) [OR 1,4-1,9]
CD40 [OR 1,3-1,8]
IL2RA (*Interleukin 2 receptor alpha*) [OR1,1-1,4]
Gène de la Thyroglobuline en 8q24 [OR 1,3-1,6]
Gène du récepteur de la TSH en 14q31 confère une susceptibilité à la maladie de Basedow et non à la thyroïdite de Hashimoto [OR 1,4-2,6]

Mimétisme moléculaire et thyroïdite auto-immune

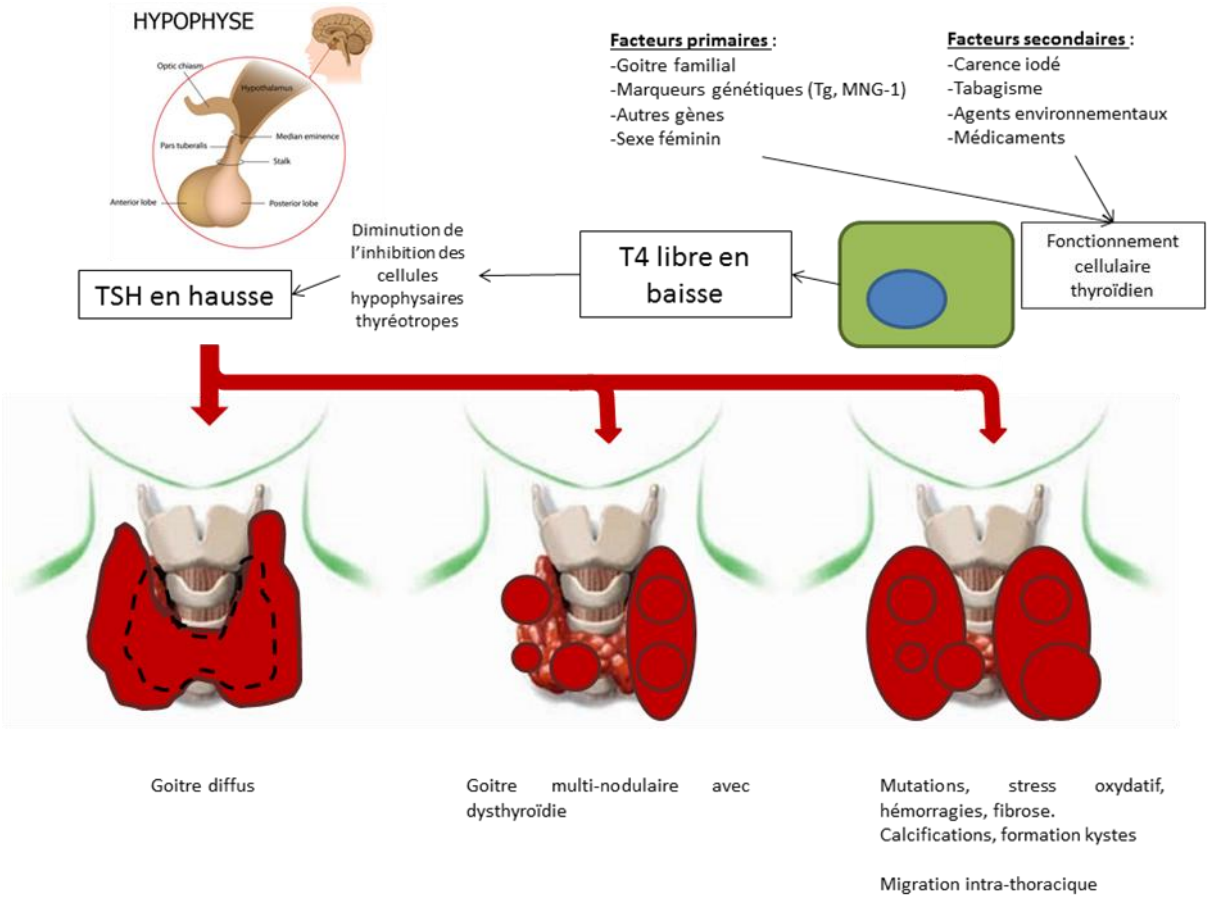
Le mimétisme moléculaire (*molecular mimicry* en anglais) est un mécanisme permettant aux agents infectieux d'éluder la réponse immunitaire et de moduler les voies métaboliques et de biosynthèse de l'hôte. La théorie du mimétisme moléculaire repose sur le fait que certains antigènes d'un agent infectieux viral ou bactérien peuvent partager des épitopes communs avec des antigènes du soi. Ainsi, certaines infections virales sont parfois associées au déclenchement ou à l'exacerbation de maladies auto-immunes. Il est vraisemblable que, dans ces cas, l'agent infectieux présente simultanément des épitopes identiques à ceux d'auto-antigènes de l'organisme infecté, et des épitopes qui lui sont propres. Ces derniers entraînent une réponse immunitaire initialement défensive, évoluant ensuite vers une réponse auto-immune chez des patients génétiquement prédisposés. Cela a été démontré dans diverses pathologies auto-immunes (lupus, maladie de Chagas, fièvre rhumatoïde, syndrome de Guillain-Barré)[36]. Concernant les thyroïdites auto-immunes, ce mécanisme a été peu étudié. On retrouve néanmoins des homologies entre des séquences d'acides aminés des protéines microbiennes et des auto-antigènes thyroïdiens, notamment pour le virus de l'hépatite C, ainsi que pour divers agents pathogènes[37].

2) Les goitres

Les goitres sont très fréquents. On estime leur prévalence à 23% chez les femmes et 3% des hommes dans l'étude Wickham Survey en 1973, 16,7% de la population étudiée en France en 1987[38], 12,4% des adultes suivis sur le plan échographique dans l'étude SU-VI-MAX en 2001[2]. Cette prévalence apparait moins importante dans les pays où l'apport en iode est adéquat (>100µg/jour) comme les Etats-Unis (4,5% de goitre)[39]. Sur le plan physiopathologique, les déterminants de la prolifération des cellules thyroïdiennes sont nombreux et le rôle respectif de chacun est encore imparfaitement établi. Le principal facteur connu est l'hormone thyréotrope TSH qui régule, par la voie de l'AMPc, la prolifération et l'expression des fonctions différenciées des cellules folliculaires. Son rôle est illustré par la goitrogenèse qui accompagne les situations d'élévation de la TSH, comme le syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes, l'hypothyroïdie iatrogène périphérique (antithyroïdiens, lithium, goitre à l'iode) ou l'adénome thyréotrope, sécréteur de TSH. Il y a

donc une association entre des facteurs constitutionnels et environnementaux qui sont à l'origine de la goitrogenèse (figure 5).

Figure 5 - Goitrogenèse



Les facteurs constitutionnels ou facteurs primaires responsables sont la prédisposition familiale, des facteurs génétiques : les études de jumeaux suggèrent la contribution d'une susceptibilité génétique allant jusqu'à 82% des sujets féminins[40]. A nouveau, les gènes codant pour la thyroglobuline, la thyroperoxydase (TPO), le symporteur Na^+/I^- (NIS) et le récepteur à la TSH sont les principaux candidats, du fait de leur rôle dans la synthèse des hormones thyroïdiennes et sa régulation. D'autres loci de susceptibilité ont été identifiés, parmi lesquels MNG-1 (*multinodular goiter 1*) situé sur le chromosome 14 en position 14q31, et MNG-2 sur le chromosome Xp22. On pense également au rôle des facteurs de croissance (IGF-1, avec un effet mitogène marqué dans l'acromégalie; l'EGF ou *epidermal growth factor*; le FGF ou *fibroblast growth factor*; le TGF-β inhibiteur de la croissance cellulaire thyroïdienne) et une prédisposition féminine.

Parmi les facteurs environnementaux ou facteurs secondaires responsables de goitre, on retrouve principalement la carence iodée. Même modérée, elle reste la principale cause de goitre dans le monde et dans certains pays d'Europe. Plusieurs mécanismes sont en cause : l'iode est un régulateur négatif, indépendant de la voie de l'AMPc, de la croissance des cellules thyroïdiennes; en outre la carence iodée sensibilise les cellules folliculaires à l'effet mitogène de la TSH. La carence en iode s'accompagne d'une diminution de la capacité de synthèse des hormones thyroïdiennes, qui, importante, entraîne une hypersécrétion de TSH. Le rôle de la carence iodée, même modérée, est illustré sur les enquêtes épidémiologiques : chez les enfants et adolescents de 6 à 12 ans, la relation inverse entre iodurie et le volume thyroïdien a été confirmée[41]. Parallèlement, on retrouve un effet bénéfique à l'introduction d'une supplémentation iodée avec une diminution de la prévalence des goitres.

On retrouve également la parité, les agents goitrogènes naturels (par exemple les crucifères tels le chou de Bruxelles, le chou, le chou-fleur, le brocoli, le chou frisé, les feuilles de moutarde, le rutabaga, le radis et le raifort, mais aussi le manioc, la patate douce, les graines de soya, les arachides et le millet), certains médicaments (Immunosuppresseurs, antirétroviraux, l'amiodarone qui est riche en iode, médicaments à base de lithium), le tabagisme, certains agents polluants l'exposition aux radiations (tableau 2).

Tableau 2 - Facteurs environnementaux et leurs effets thyroïdiens[42]

Agent goitrogène	Molécule	Effets thyroïdiens
Soja, millet	Flavonoïdes	Altération de la thyroperoxydase
Manioc, patate douce, Plantes *sorghum*	Glucosides cyanogéniques, métabolisés en thiocyanates	Inhibition de la capture iodée par la thyroïde
Noix de babassu	Flavonoïdes	Altération de la thyroperoxydase
Crucifères	Glucosinolates	Altération de la capture iodée par la thyroïde
Algues marines	Surcharge en iode	Inhibition de la libération des hormones thyroïdiennes
Malnutrition, déficit en fer	Déficit en vitamine A, carence en fer	Augmente la stimulation de la TSH, Réduit l'activité thyroïdienne de la thyroperoxydase hème-dépendante
Sélénium	Carence en sélénium	Accumulation de la peroxydase et entraine un déficit en desiodase, Altération de la synthèse hormonale

3) Auto-immunité, goitre et infections virales

L'hypothèse virale repose sur l'idée d'un facteur déclenchant (primo-infection virale par exemple) survenant sur un terrain prédisposé à développer une thyroïdite auto-immune[8]. Il existe actuellement dans la littérature des arguments permettant de sous-tendre cette hypothèse : ainsi plusieurs études ont mis en évidence, par le biais de « case reports » ou de petites séries, une fréquence accrue de survenue de pathologies thyroïdiennes auto-immunes chez les patients pour lesquels un contact récent avec un virus était mis en évidence (soit par la présence d'immunoglobulines de type M, soit par recherche par PCR de matériel génétique viral circulant). D'autres équipes ont ensuite recherché et retrouvé dans certains cas la présence de matériel génétique viral au sein du parenchyme thyroïdien[43–45]. Les différents virus qui ont été investigués dans ce cadre sont principalement les virus de la famille des herpes virus (HSV1 et 2[46], CMV, EBV[47], HHV6, HHV8…), le parvovirus B19[48–50],

les entérovirus, les virus à hépatite et notamment le HCV[7,51] ou encore le virus de la rubéole, des oreillons et le rétrovirus HTLV1.

Certaines infections peuvent être un facteur déclenchant d'auto-immunité, permettant l'induction de pathologies auto-immunes via la libération d'antigènes (par apoptose ou destruction cellulaire), en formant des antigènes tronqués via la sécrétion de cytokines, via l'induction d'une expression aberrante HLA-DR (notamment HLA-DR3/4) et via l'activation des récepteurs de type Toll (TLR pour *Toll-like receptor*).

Les récepteurs TLR appartiennent à la famille des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires. Ils interviennent au cours des mécanismes de l'immunité innée en reconnaissant des motifs moléculaires conservés chez de nombreux pathogènes (bactérie, virus, parasite, protéine, ose, acide nucléique). Ces récepteurs sont présents sur les cellules non-immunitaires, dont les thyrocytes[52]. Parmi les 10 types de récepteurs connus, le récepteur TLR3 reconnait les ARN double-brins, libérés entre autre par la mort cellulaire provoqué par les virus. La liaison de ces ARNs double-brin à TLR3, conduit non seulement à l'induction d'une réponse inflammatoire, mais également au développement d'une immunité adaptative antigène-spécifique.

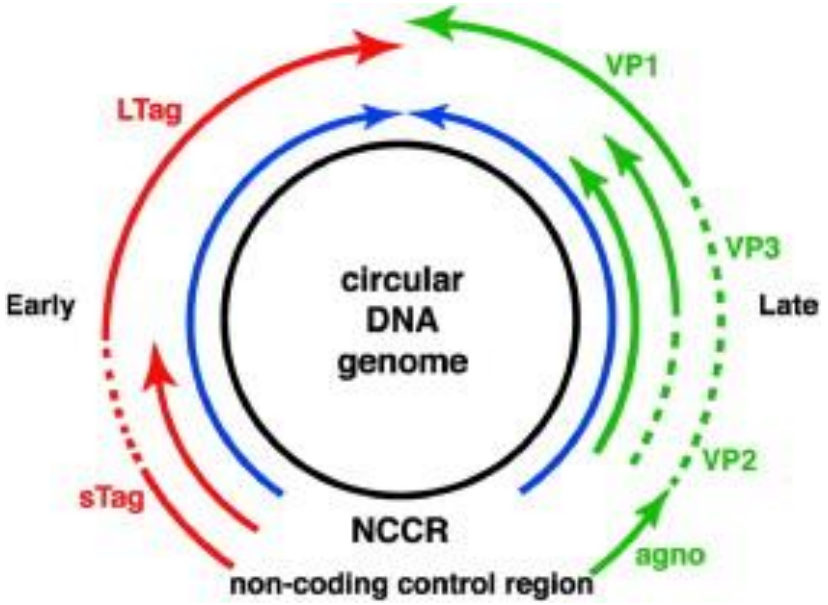
Six virus sont reconnus pour leur potentiel néoplasique par l'OMS (HPV pour *Human Papillomavirus*; HCV pour le virus hépatite C; MCCpV pour *Merkel Cell Carcinoma polyomavirus*; Les herpesviridae dont EBV pour *Ebstein Barr virus*, HHV-8 pour *human herpès virus 8* et KHSV pour herpes virus associé au sarcome de Kaposi; HTLV-1 pour *human T leukemia virus de type 1*). Par exemple l'HPV peut générer la formation de condylomes vaginaux, tandis que le MCCpV (*Merkel cell carcinoma polyomavirus*), appartenant à la famille des polyomavirus et responsables de tumeurs cutanées caractéristiques. Devant ces exemples, on peut imaginer un virus avec un potentiel goitrogène, et pourquoi pas de la famille des polyomaviridae. La méthylation de gènes impliqués dans la régulation des thyrocytes a été suspectée comme facteur de goitrogenèse[53]. Nous avons observé dans nos travaux antérieurs que la séropositivité pour EBV19 est plus fréquente chez les patients porteurs d'un goitre que chez ceux ayant une maladie de Basedow (bien que la persistance virale intrathyroïdienne ne soit pas plus fréquente)[49]. Ceci nous avait amené à faire l'hypothèse que l'EVB19 peut modifier la méthylation de ces gènes thyroïdiens comme cela a été décrit dans la survenue des leucémies[54].

En 2015, une étude de Stamatiou et al.[47] montre la détection de la séquence du gène VP1 du BK polyomavirus chez les sujets opérés pour un goitre multi-hétéronodulaire et cancers de la thyroïde, suggérant un possible rôle du virus dans le développement d'une tumorigenèse. Il n'y a pas de données actuelles concernant l'implication de virus dans la goitrogenèse.

4) Virus BK de la famille des polyomavirus

Le BK polyomavirus est un virus de la famille des polyomaviridae[55–58]. C'est un virus de 40nm de diamètre, icosaédrique et non enveloppé et dont la capside contient un ADN bicatenaire circulaire de 5kb environ.

Figure 6 - Génome du BK Polyomavirus d'après De Dalianis T et al. (Virology March 2013)



Le génome contient une région de contrôle non-codante (NCCR non coding control region), une région d'encodage précoce avec les gènes de codant pour les protéines Large Tumor antigen (LTag) et small tumor antigen, et une région d'encodage tardif contenant les gènes des protéines de la capside virale VP1 à VP3.

Le génome est constitué de trois régions : Une région de réplication précoce dite "*Early region*" codant pour les protéines Large T antigen (LTag ou Tag, 80.5kDa), small T antigen (tag, 20.5kDa) et miniT antigen (17kDa) ; une région de réplication tardive dite "*late*

region" codant pour l'agnoprotéine (7.4 kDa), ainsi que les protéines de capsides VP1 (40.1 kDa), VP2 (38.3 kDa) et VP3 (26.7 kDa); une région de contrôle non-codante (NCCR *noncoding control region*). Cette région NCCR est divisée en cinq blocs arbitraires : O (142bp), P (68pb), Q (36bp), R (63bp) et S (63bp). Elle sert d'origine à la réplication et contient des promoteurs bidirectionnels, ainsi que des sites de liaison pour des facteurs de transcriptions.

LTag interagit avec les protéines de la cellule hôte, notamment les protéines p53 et du rétinoblastome pRb, et agit sur l'expression des gènes des protéines de la capside virale. Pour chacun des virus de cette famille, plusieurs génotypes ont été identifiés dont quatre pour le BK virus.

C'est un virus ubiquitaire. On retrouve une forte séroconversion dans la petite enfance (65 à 90% des individus étant séropositifs à l'âge de 10 ans). Les génotypes I, II, III, and IV ont des sérotypes très distincts. Alors que la quasi-totalité des sujets porteurs du virus du génotype I ont des anticorps neutralisants, les anticorps contre les virus des génotypes III et IV ne le sont pas[59].

L'infection primaire est le plus souvent asymptomatique, parfois elle se présente sous la forme d'une affection respiratoire légère. Par la suite le virus dissémine dans les épithéliums glandulaires devenant latent, et ce particulièrement dans le tractus urinaire (vessie, rein, uretère) où il persiste jusqu'à la fin de vie de l'hôte. De façon périodique, il peut se réactiver chez le sujet sain, se retrouvant dans les urines, favorisant une possible contamination oro-fécale.

Différents types d'affection peuvent se déclarer en fonction du degré d'immunodépression du patient :

- Chez 10 à 25% des patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse, est susceptible de se développer une cystite hémorragique d'intensité variable pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale aigue par formation de caillot dans les voies urinaires.

- Chez le patient transplanté rénal, le principal risque est la survenu d'une néphropathie tubulo-interstitielle à polyomavirus réactivé par l'immunodépression, se développant dans les 10 à 13 après la transplantation. Cette néphrite peut conduire à la dégradation précoce du greffon.

- Des cases-reports suggèrent le rôle oncogène de ce virus au niveau de tumeurs urothéliales et tubulaires rénales, typiquement chez le sujet transplanté rénal[60–62].

Le polyomavirus BK est un virus avec une probable transmission via le tractus respiratoire. On retrouve la présence d'ADN viral dans les tissus des glandes salivaires, ainsi que dans les amygdales[63]. Jeffers et al[64] ont crée un modèle cellulaire à partir de cellules des glandes submandibulaires et parotides, capables de supporter l'entrée, la transcription et la production de virions BK. Les résultats de cette étude montrent que les cellules des glandes salivaires peuvent être l'un des sites de réplication et de latence du virus, au même titre que les cellules rénales et urothéliales. La présence du virus était significativement plus importante chez les sujets immunodéprimés, comparé aux sujets contrôles. L'entrée du virus dans la cellule est inhibée par le blocage de VP1 par saturation de ganglioside, de la même façon que dans les cellules Vero[65].

On retrouve le virus dans plusieurs études d'aspiration du tractus respiratoire[66]. Sundsfjord et al[67] ont réalisé une PCR à la recherche des séquences LTag, NCCR et VP2 des BK et JC virus chez 201 enfants hospitalisés porteurs d'une infection respiratoire, 60 adultes immunodéficient (VIH-1) et 10 adultes contrôles. 2 des 201 enfants ont été positifs au BK virus sur des prélèvements par aspiration (âgé respectivement de 7 et 8 mois), absence de BK virus dans la salive chez les adultes, immunocompétent ou non. L'âge des enfants de l'étude n'a pas été décrit, et il s'agissait d'une population hospitalisée très sélectionné porteur d'une infection à VRS (virus respiratoire syncytial).

La présence de BK virus dans les eaux usées[68] suggère une transmission oro-fécale associée, le virus pouvant se multiplier dans la gorge (glandes salivaires et amygdale) notamment. De façon périodique, il peut se réactiver chez le sujet sain, se retrouvant dans les urines (de l'ordre de 4 à 26% des sujets pédiatriques), favorisant une possible contamination oro-fécale (Fields 2007).

Le virus est détectable dans le sang et les urines. La méthode de détection la plus couramment utilisé est la PCR sanguine du BK virus[69]. La valeur prédictive positive est de 50-60% et la spécificité de 88% contre 40% de VPP et 78% de spécificité dans les urines, chacun ayant une valeur prédictive négative et une sensibilité de 100%. Il existe plusieurs kits de détection disponible dans le commerce, dont R-gene, GeneProof, et RealStar, chacun ayant des performances similaires vis-à-vis de la détection des différents variants du virus[70], la

plus grande variabilité se retrouvant chez 10.2% du sous-type Ib2, avec une différence supérieur à 1 log10 copies/ml.

5) BK virus et glande thyroïde

En 2015, Stamatiou et al[47] ont recherché la présence de 3 virus ayant un potentiel oncogénique (Epstein Barr virus, BK virus et HPV) au sein du parenchyme de thyroïdes opérées. Ces virus seraient possiblement responsables de la régulation de la transition épithélium-mésenchyme, première étape vers la formation de tumeur. 30 patients adressés en chirurgie pour nodules thyroïdiens ont été inclus dans cette étude. Une PCR a été réalisée à la recherche des séquences virales du BK virus (séquence VP1), de l'Epstein Barr virus (séquences LMP1, EBNA2 et EBER1) et du HPV sur chaque prélèvement, au niveau des zones lésionnelles et dans le tissu sain environnant. Ces résultats ont ensuite été confirmés par séquençage direct.
La séquence VP1 a été retrouvée sur 60% (18/30) des tissus atteints de cancer ou d'hyperplasie multinodulaire contre 43.3% (13/30) des tissus environnants indemnes de pathologie thyroïdienne. La présence d'une aussi grande quantité de matériel viral incite à poursuivre les recherches sur ce virus au sein de la thyroïde.

La question est de savoir s'il existe des variants du virus ayant un tropisme pour les cellules thyroïdiennes. Burger-Calderon et al[71] ont réalisés une étude au sein d'un parenchyme glandulaire voisin de la thyroïde, au sein des glandes salivaires. Ils ont analysé la séquence génétique du BK virus présent chez deux patients porteur de la maladie des glandes salivaires associée au VIH (modèle d'immunodépression) : HIVSGD-1 et HIVSGD-2, et les ont comparés à la séquence provenant d'un BK virus originaire d'une cellule rénale (hôte naturel du virus). La similarité entre les deux variants est de 99.9%, et diffèrent par trois mutations : 1) une délétion thymine au niveau du cadre de lecture des protéines agnoprotéine et VP2 chez le variant HIVSGD-2, sans retentissement sur la fonction de ces protéines, 2) Switch Thymine en cytosine dans la région NCCR de HIVSGD-2, sans retentissement sur la fonctionnalité des promoteurs, cependant on retrouve une activité stimulatrice plus importante en phase tardive de HIVSGD-2, 3) délétion d'une adénosine dans le cadre de lecture ORF de la protéine LTag chez HIVSGD-2, responsable de l'apparition précoce d'un codon stop, donnant une protéine tronquée (16,5kDa contre 80,5kDa chez HIVSGD-1, produisant la

protéine complète) et une réplication beaucoup moins efficace. L'analyse par immunofluorescence retrouve, de façon quantitative, beaucoup plus de virus dans les glandes salivaires que dans les reins, suggérant un tropisme préférentiel pour les cellules des glandes salivaires du BK virus provenant de HIVSGD-1. De la même façon, les virus provenant de cellules rénales ont un tropisme préférentiel pour les cellules rénales, par rapport aux cellules des glandes salivaires. Il n'est cependant pas précisé dans l'étude à quels génotypes appartiennent HIVSGD-1, HIVSGD-2 et le BK virus d'origine rénale.

Les séquences NCCR retrouvés chez HIVSGD-1 et 2 étaient sous la forme suivante : O-P-Q-P-Q-Q-S, tandis que la séquence retrouvé dans le BK virus d'origine rénale était O-P-Q. Le bloc de séquence O contient l'origine de réplication et le site de liaison des facteurs de transcriptions. Les variants BKV sont caractérisés par des délétions et duplications des blocs, modifiant les capacités de réplication et de croissance du virus dans les milieux de cultures. Les promoteurs précoces et tardifs, ainsi que les amplificateurs transcriptionnels, sont localisés dans les blocs P, Q, R et S[72]. La séquence NCCR du premier BK virus analysé en 1971[73], possédait une séquence O (142bp)-P (68bp) -P (50pb)-P (68pb)-Q (39pb)-S (63pb).

Tous les variants NCCR de BKV analysés jusqu'alors peuvent être envisagés comme des évolutions de la séquence sauvage du virus, par des duplications et délétions répétées des blocs O-P-Q-R-S, bien que le mécanisme ne soit pas connu[74]. Clarke et Herr[75] ont montré chez le virus SV40, un autre membre de la famille des Polyomaviridae, que la recombinaison de génomes viraux hétérogènes peut donner de nouveaux variants. On peut émettre l'hypothèse que l'hétérogénéité des séquences NCCR des différents prélèvements de BK virus connus, reflète la capacité des polyomavirus à s'adapter à un nouvel environnement cellulaire. Grâce aux duplications, délétions et nouveaux assemblages des blocs O, P, Q, R et S, se créent de nouveaux sites de liaison pour des facteurs de transcription. Il est dès lors concevable que de telles variations peuvent influencer l'efficacité de la transcription et de la réplication virale dans différents types cellulaires [76].

Afin de déterminer la causalité entre un agent pathogène et une pathologie donnée, on peut s'appuyer sur plusieurs arguments cliniques, biologiques et anatomopathologiques. Historiquement, on a eu recours aux critères de Bradford-Hill basés sur : la relation temporelle, la force de l'association, la durée d'exposition, la spécificité de l'association, la fiabilité des résultats, la plausibilité scientifique et la fin de l'exposition marquant la diminution de la maladie étudiée. Cependant, ces critères n'intègrent pas la détection des séquences d'acide nucléique ou équivalent comme marqueur d'identification. Ainsi, il est

possible d'utiliser les critères de Fredrick et Relman pour déterminer si un lien entre BK polyomavirus et pathologies thyroïdienne auto-immune ou goitre existe (Tableau 3).

Tableau 3 - Critères de Fredrick et Relman concernant le lien de causalité entre microorganisme et pathologie[77]
1- La séquence d'un acide nucléique (ou équivalent génomique) appartenant à un agent pathogène causal doit être présente dans la plupart des cas rapportés d'une maladie infectieuse. Les acides nucléiques microbiens doivent être retrouvés de façon préférentielle dans les organes et tissus anatomiques correspondant à la maladie (c'est-a-dire avec des preuves anatomiques, histologiques, chimiques ou cliniques de la maladie) et non dans les organes non touchés par la maladie.
2- La séquence de l'acide nucléique de l'agent causal d'une maladie ne doit pas être retrouvé chez les sujets ou tissus non atteints, ou rarement retrouvé.
3 - A la guérison de la maladie (par exemple, sous traitement cliniquement efficace), le nombre d'équivalents génomiques de l'agent causal de la maladie doit décroitre ou devenir indétectable. Lors de la phase de rechute, le contraire doit se produire.
4- Lorsque la détection de la séquence prédit la maladie, ou que le nombre d'équivalents génomiques est corrélé à la sévérité de la maladie, alors l'association séquence-maladie est probablement causale.
5 - La déduction de la nature et de la présence du micro-organisme, à partir de la séquence d'acide nucléique détectée, doit être concordante avec les caractéristiques connues de ce groupe d'organisme. Quand le phénotype (c'est à dire les faits histologiques, microbiologiques et cliniques) est prédit par les relations phylogénétiques basé sur la séquence, la significativité de celle-ci est renforcée.
6 - La corrélation tissu-séquence d'acide nucléique doit être recherchée au niveau cellulaire : Intérêt de démontrer la présence d'une hybridation in situ de la séquence microbienne dans une zone tissulaire d'atteinte de la maladie, et de retrouver visuellement la présence de ces micro-organismes là où on les attend.
7 -Ces preuves de liens de causalité doivent être reproductibles.

6) Objectif de l'étude

L'objectif de notre étude est de rechercher la présence de BK polyomavirus et de comparer la prévalence chez des patients opérés d'un goitre ou d'une thyroïdite auto-immune : par la recherche de génome viral en PCR dans le tissu thyroïdien, déterminer la présence et la localisation du BK polyomavirus au sein de la thyroïde (thyrocytes, tissu conjonctif, vaisseaux) par immuno-histochimie sur lame en cas de prélèvement positif.

Nous nous intéresserons principalement dans notre étude à la maladie de Basedow qui est de recours chirurgical, mais nous étudierons également les thyroïdites d'Hashimoto si possible, ces 2 pathologies associant goitre et auto-immunité.

Matériels et méthodes

Population de l'étude

Dans cette étude, 57 patients de plus de 18 ans, atteints de maladie de Basedow, de thyroïdite de Hashimoto et de goitres multi nodulaires et adressés pour une thyroïdectomie au CHU d'Amiens ont été inclus entre mars 2016 et avril 2017. Les patients opérés d'une thyroïdectomie pour cancer de la thyroïde (toute forme anatomopathologique), mineurs et femmes enceintes ont été exclus. Tous les prélèvements obtenus ont été immédiatement placés à -80°C à l'issue du geste chirurgical.

Cette étude a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Nord-Ouest II, le consentement écrit a été obtenu chez l'ensemble des patients.

Extraction de l'ADN

L'extraction de l'ADN a été réalisée à l'aide de la trousse QIAamp© DNA Mini kit, selon le protocole du fabriquant (Qiagen). Le matériel tissulaire thyroïdien a été disséqué afin d'obtenir des biopsies de 15 à 18 mg en moyenne. Les fragments ont été incubés à 56°C dans un tampon contenant de la protéinase K jusqu'à la lyse complète (3heures minimum). Après addition d'éthanol, l'ADN précipité est absorbé sur une membrane de silice et purifié par 2 lavages successifs. Les extrait sont repris dans 200µl de tampon d'élution puis conservés à -20°c.

Détection de l'ADN BK virus sur les prélèvements thyroïdiens

Une analyse de PCR en temps réel a été effectuée à l'aide d'une sonde TaqMan MGB. Cette sonde et les amorces utilisées ont été sélectionnées dans la région VP1/VP2 du BK virus (Tableau 1). L'amplification a été réalisée dans un volume réactionnel de 25 µl contenant 5 µl d'ADN extrait, 12.5µl TaqMan Universal PCR Master Mix (Thermofisher scientific) et 300 nM de Primers et sonde BK virus (tableau 4). Le mélange a été déposé dans une microplaque 96 puits (Thermofisher scientific). La plaque a été recouverte d'un adhésif (Applied biosystems réf : 431 1971) puis centrifugée à 1000tours/min pendant 40 secondes à 4°C. Les conditions d'amplification ont été les suivantes : 2min à 50°C, 15min à 95°C, puis 45 cycles de PCR, comprenant 15 secondes à 95°C et 60s à 60°. Cette amplification a été réalisée sur l'ABI PRISM 7900HT (Thermofisher Scientific).

Tableau 4 - Amorces et sonde TaqMan

Nom	Séquences 5'-3'	position nucléotidique
BKs :	AGAGTGTCCAGGGGCAGCT	(1587-1605)
BKas :	AGTTTTGGCACTTGCACGG	(1607-1622)
BK sonde :	6FAM-CCAAAAAGCCAAAGGA-MGB	(1625-1643)

Une vérification de la quantité d'ADN total purifié par échantillon a été réalisée. Le gène GAPDH a été choisi, il a été amplifié et détecté dans une réaction séparée en ajoutant les amorces et sonde spécifique (Human GAPD mix 20X, Thermofisher scientific) à la place des amorces et sonde BKv. Chaque réaction a été faite en duplicat. 2 contrôles ont été systématiquement testés en parallèle dans chaque série : 1 contrôle BKv positif (Plasmide BKv : Puc19+BKdunlop du 30/09/2015) et un contrôle BKv négatif (H_2O). Un résultat d'échantillon était validé seulement si le contrôle GAPDh était amplifié (Ct<35).

Dosage du taux d'acide nucléique viral dans le sang et dans les urines

La PCR BK virus utilisé en dépistage diagnostique au CHU d'Amiens est la PCR BK Virus R-Gene (ARGENE), qui est une PCR quantitative permettant d'amplifier une séquence de 158 paires de base située dans la région tag (petit antigène t). Elle a été effectuée à la fois dans un échantillon urinaire et dans un prélèvement sanguin effectué le jour de l'intervention. Les résultats positifs ont été rendus en log10/mm^3.

Analyse statistique

Nous avons eu recours à des tests non paramétriques, tel que le test de Mann-Whitney U, ainsi que le test de Wilcoxon. Les tests ont été considérés comme significatifs lorsque $p<0,05$. Les patients ont été divisés en deux groupes : un groupe comprenant les patients atteints de thyroïdite auto-immune et un groupe contenant les patients atteints de goitre sans anticorps (groupe témoin).

Résultats

Caractéristiques de la population

57 patients hospitalisés au CHU d'Amiens dans le service d'ORL ont été inclus entre mars 2016 et avril 2017. 45 des 57 patients inclus étaient des femmes (78,9%), présentant un âge moyen global de 55,1±14,6 ans (50,75+/-14,3 ans [19-70 ans] dans le groupe TAI, 56,3±14,5 ans dans le groupe goitre [22-86 ans]). Il n'y a pas de différence significative en terme d'âge (p=0,28), de taux de TSH (p=0,29), T3 libre (p=0,17), de T4 libre (p=0,07). Il n'y a pas de différence significative en terme de syndrome inflammatoire (CRP p=0,7; Taux de leucocytes p=0,6), de fonction rénale (p=0,62).

Tableau 5 - Résumé des caractéristiques de la population

	Thyroïdites Auto-immunes	Goitre/Témoin	Total
Patients (n)	N=13	N=44	N=57
% Femme	91,67	75,56	78,95
Age moyen	50,75	56,3	55,1
TSH (mUI/ml)	2,1	1,63	1,73
T3 libres	4,51	4,45	4,5
T4 libres	0,85	1,02	1,00
Ac anti-Tg	8,3% (n=1)	2,22% (n=1)	3,5% (n=2)
Ac anti-TSH-R	50% (n=6)	11% (n=5)	19,2% (n=11)
Ac anti-TPO	50% (n=6)	13,3% (n=6)	21,1% (n=12)
CRP	3,57	3,49	3,59
Créatinine (µmol/l)	79,67	70,21	70,53
Leucocytes (G/mm3)	6,77	6,97	6,94

Analyse PCR du BK dans le sang, les urines et le parenchyme thyroïdien

On ne retrouve aucun prélèvement positif dans les échantillons thyroïdiens analysés, que ce soit dans le groupe des thyroïdites auto-immunes ou celui des goitres simples, soit 68 échantillons analysés au cours de l'étude (18 échantillons pour 13 patients dans le groupe TAI, 50 échantillons pour 44 patients le groupe goitre). Ces échantillons ont fait l'objet d'une vérification concernant la présence de matériel génétique suffisant via une analyse PCR en temps réel par SYBR-green pour GADPH, concluante dans l'ensemble des prélèvements.

Au niveau sanguin, il n'a pas été détecté de présence du BK polyomavirus, que ce soit dans le groupe TAI (6 patients) ou le groupe goitre (34 patients).

Au niveau urinaire, on retrouve 4 patients positifs, un dans le groupe TAI sur 7 patients prélevés (5,11 log10 copies; 14,2% de positif), 3 dans le groupe goitre pour 38 patients prélevés (moyenne de 4,33 log10 copies; 7,89% de positif).

Analyse anatomopathologique des prélèvements thyroïdiens

Dans le groupe thyroïdites auto-immunes : 4 patients ont été diagnostiqués thyroïdite lymphocytaire chronique, spécifique de l'atteinte auto-immune; 7 patients ont été diagnostiqués goitre adénomateux et 1 patient a eu un diagnostic de micro-carcinome papillaire au sein d'un tissu thyroïdien adénomateux.

Dans le groupe goitre : 33 patients ont eu un diagnostic de goitre adénomateux; 4 patients ont été diagnostiqué d'un microcarcinome au sein du goitre; 5 carcinomes papillaires dont 4 au stade T1 et 1 au stade T3NxMx; un patient a présenté un kyste mésothélial péri-thyroïdien sans élément suspect de malignité; et un patient a présenté des adénomes vésiculaires oncocytaires sans malignité.

Discussion

Sur le plan épidémiologique, il y avait 4 femmes incluses pour 1 homme toutes pathologies considérées : 90% de femmes dans les formes auto-immunes, contre 75% dans les goitres simples. Ces données sont conformes à celles de la littérature, idem pour l'âge moyen des patients opérés. Sur le plan auto-immun, peu de patient (5 sur 13) présentait des titres anticorps anti-récepteurs de la TSH élevés dans le groupe thyroïdite auto-immune, marqueur d'un bon contrôle de l'auto-immunité au moment de la chirurgie, et l'ensemble des patients étaient en euthyroïdie dans chaque groupe (condition nécessaire à la réalisation d'une thyroïdectomie totale). On retrouve 8,8% de patient positif au BK virus dans les urines, ce qui est conforme aux données pédiatriques (4 à 26% de patients positifs témoignant d'une réactivation).

Il n'a été retrouvé aucun prélèvement thyroïdien positif au BK polyomavirus dans notre étude. Ce résultat s'oppose aux éléments retrouvés par Stamatiou et al.[47], où les auteurs ont retrouvés la présence de la séquence VP1 du BK virus chez près de 2/3 des patients atteints d'un cancer thyroïdien ou d'une hyperplasie multinodulaire contre un peu plus de 40% dans le tissu thyroïdien sain adjacent. La séquence du gène codant pour VP1 est la séquence utilisée pour dépister la présence du BK virus dans les tissus ou prélèvements liquidiens. Elle permet de différencier les différents génotypes et sous-génotypes du BK virus, via la présence de mutations caractéristiques d'un sous-type/sous-groupe[78].

Nous avons tenté de répondre à plusieurs éléments manquant à l'étude réalisée par l'équipe grecque : Stamatiou et al. ont recherché l'ADN virale uniquement dans les prélèvements thyroïdiens, sans recherche concomitante du BK virus dans le sang et les urines, analyse de référence du BK virus. Par ailleurs, il n'y a pas eu d'analyse immuno-histologique au niveau des prélèvements thyroïdiens qui aurait permis de savoir si le virus était présent dans les cellules thyroïdiennes ou bien dans le sang circulant au sein du parenchyme thyroïdien. Ces différents éléments, essentiels pour déterminer le lien de causalité entre la présence du BK virus et la pathologie étudiée selon Fredericks et Relman (Tableau 3), étaient prévus dans le protocole d'étude.

La première hypothèse permettant d'expliquer la négativité des prélèvements est celle d'une mauvaise conservation des fragments thyroïdiens, aboutissant à une dégradation de l'ADN viral au fur et à mesure du temps, les rendant indétectables. Les récentes études

montrent une grande stabilité des ARNs dans les prélèvements thyroïdiens conservés à -80°C[79]. Nos prélèvements ont été immédiatement conservés à cette température pour limiter la dégradation des acides nucléiques à température ambiante, permettant de rejeter a priori cette hypothèse.

La seconde hypothèse est celle d'un nombre de patient trop limité pour retrouver la présence du BK virus au sein du parenchyme thyroïdien. Nous n'avons pas atteint le nombre espéré de patients basedowiens, qui était estimé a minima à 20 patients. Plusieurs éléments ont aboutis a ce nombre insuffisant : l'implication des différents services mobilisés par l'étude (le service d'hospitalisation d'ORL, le bloc opératoire, le service d'anatomopathologie, le laboratoire de virologie) a nécessité une bonne coordination qui s'est mise en place au bout de quelques semaines, entrainant un certain nombre de perte de données sur les premiers patients inclus. Par la suite, certaines interventions ont été très délicates et n'ont pas permis d'inclure les patients dans le protocole, par faute de prélèvement thyroïdien disponible. Des prélèvements ont été rendus inutilisables par leur mise en place dans du formol, soit par oubli de la procédure d'inclusion, soit par habitude de bloc, et il n'a donc pas été possible de réaliser la recherche de l'ADN viral. Un certain nombre de patient n'ont pu avoir de recherche de l'ADN viral au sein des urines par absence de recueil d'échantillon réalisé. Ceci illustre, bien que l'étude se soit déroulée au sein d'un centre hospitalier universitaire, le manque d'habitude à la recherche clinique des équipes de soins. Enfin, les interventions chirurgicales programmées chez les patients atteints de la maladie de Basedow ne sont pas régulières, et le nombre d'interventions prévues entre avril 2016 et mars 2017 a été inférieur à l'estimation que nous avions faite lors de la rédaction du protocole d'étude.

Nous avons vu que l'implication des virus peut être suspectée dans différents mécanismes aboutissant à l'apparition des thyroïdites auto-immunes d'une part, et à la goitrogenèse d'autre part. Même en l'absence du virus dans les prélèvements, on pourrait suspecter un rôle pathogène qui ne passe pas par une persistance de l'ADN du virus in situ, via l'activation des récepteurs TLR (notamment TLR3 et 4). Ce mécanisme est beaucoup moins évident dans la formation des goitres, le mécanisme physiopathologique étant différent car ne passant pas par un phénomène d'activation immunitaire.

Concernant les critères permettant d'établir la causalité entre une pathologie donnée (ici les thyroïdites auto-immunes tous types) et le BK polyomavirus, on peut reprendre les critères de Fredrick et Relman (tableau 3). Seul le critère numéro 1 [La séquence d'un acide

nucléique (ou équivalent génomique) appartenant à un agent pathogène causal doit être présente dans la plupart des cas rapportés d'une maladie infectieuse. Les acides nucléiques microbiens doivent être retrouvés de façon préférentielle dans les organes et tissus anatomiques correspondant à la maladie (c'est-a-dire avec des preuves anatomiques, histologiques, chimiques, ou cliniques de la maladie) et non dans les organes non touchés par la maladie] a été retrouvé dans la littérature[47], mais notre étude de confirme pas ce critère.

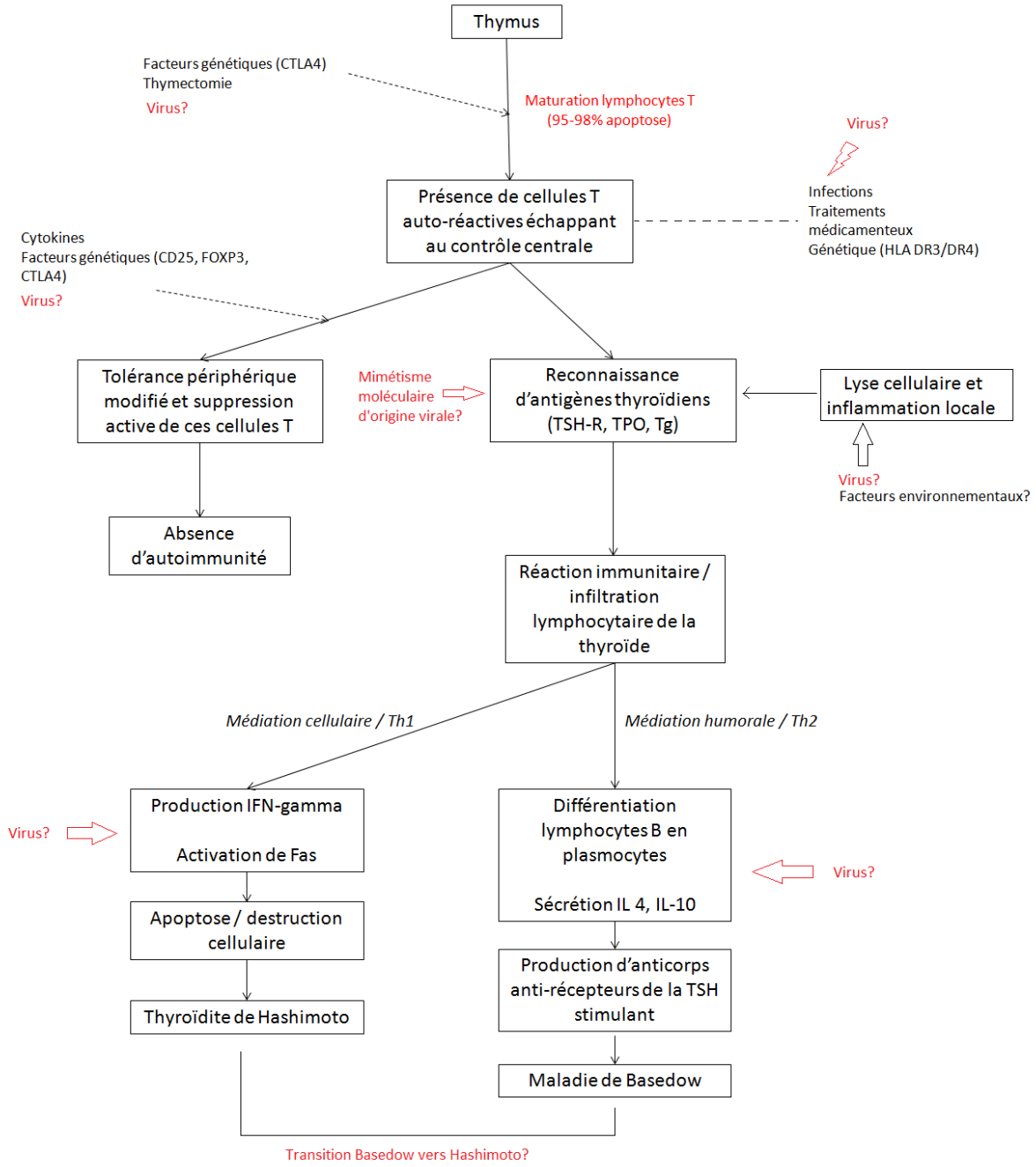
Conclusion

L'implication du BK polyomavirus dans les pathologies thyroïdiennes, aussi bien auto-immunes (maladie de Basedow, thyroïdite de Hashimoto) que dans les goitres simples, semble peu probable au regard de notre étude.

Cependant, cette étude n'exclut en rien l'implication des virus dans les mécanismes physiopathologiques aboutissant aux thyroïdites auto-immunes, à la goitrogenèse voire à l'induction de cancers thyroïdiens. Nous avons vu plusieurs éléments incriminant indirectement les virus dans les processus pathologiques décrits ici, et qui sont résumés dans la figure 7.

Afin de dépister le rôle potentiel des virus dans les pathologies thyroïdiennes, la réalisation d'un virome afin de connaitre les virus présents dans le parenchyme thyroïdien est à privilégier. Les virus ainsi détectés pourront être étudiés via notre protocole établi pour le BK polyomavirus.

Figure 7 - Physiopathologie des thyroïdites auto-immunes et l'implication possible des virus aux différentes étapes de leur développement.



Bibliographie

[1] P. Valeix, C. Dos Santos, K. Castetbon, S. Bertrais, C. Cousty, S. Hercberg, [Thyroid hormone levels and thyroid dysfunction of French adults participating in the SU.VI.MAX study], Ann. Endocrinol. 65 (2004) 477–486.

[2] Wémeau JL, Les maladies de la thyroïde, chapitre 6 “Epidémiologie des maladies de la thyroïde,” Masson, Masson, 2010.

[3] M.P. Vanderpump, W.M. Tunbridge, J.M. French, D. Appleton, D. Bates, F. Clark, J. Grimley Evans, D.M. Hasan, H. Rodgers, F. Tunbridge, The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey, Clin. Endocrinol. (Oxf.). 43 (1995) 55–68.

[4] G.J. Canaris, N.R. Manowitz, G. Mayor, E.C. Ridgway, The Colorado thyroid disease prevalence study, Arch. Intern. Med. 160 (2000) 526–534.

[5] J.G. Hollowell, N.W. Staehling, W.D. Flanders, W.H. Hannon, E.W. Gunter, C.A. Spencer, L.E. Braverman, Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), J. Clin. Endocrinol. Metab. 87 (2002) 489–499. doi:10.1210/jcem.87.2.8182.

[6] G. Chabchoub, M. Mnif, A. Maalej, N. Charfi, H. Ayadi, M. Abid, Étude épidémiologique des maladies autoimmunes thyroïdiennes dans le sud tunisien, /data/revues/00034266/00670006/591/. (2008). http://www.em-consulte.com/en/article/77231 (accessed March 7, 2016).

[7] P. Fallahi, S.M. Ferrari, U. Politti, D. Giuggioli, C. Ferri, A. Antonelli, Autoimmune and Neoplastic Thyroid Diseases Associated with Hepatitis C Chronic Infection, Int. J. Endocrinol. 2014 (2014) e935131. doi:10.1155/2014/935131.

[8] R. Desailloud, D. Hober, Viruses and thyroiditis: an update, Virol. J. 6 (2009) 5. doi:10.1186/1743-422X-6-5.

[9] Y.H. Dong, D.G. Fu, Autoimmune thyroid disease: mechanism, genetics and current knowledge, Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 18 (2014) 3611–3618.

[10] J. Ginsberg, Diagnosis and management of Graves’ disease, CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can. 168 (2003) 575–585.

[11] Y. Tomer, Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease: past, present, and future, Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc. 20 (2010) 715–725. doi:10.1089/thy.2010.1644.

[12] E.M. Jacobson, Y. Tomer, The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH receptor, and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: back to the future, J. Autoimmun. 28 (2007) 85–98. doi:10.1016/j.jaut.2007.02.006.

[13] W. Beumer, G. Effraimidis, R.C. Drexhage, W.M. Wiersinga, H.A. Drexhage, Changes in serum adhesion molecules, chemokines, cytokines, and tissue remodeling factors in euthyroid women without thyroid antibodies who are at risk for autoimmune thyroid disease: a hypothesis on the early phases of the endocrine autoimmune reaction, J. Clin. Endocrinol. Metab. 98 (2013) 2460–2468. doi:10.1210/jc.2012-4122.

[14] G. Stassi, R. De Maria, Autoimmune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity, Nat. Rev. Immunol. 2 (2002) 195–204. doi:10.1038/nri750.

[15] R.A. Ajjan, A.P. Weetman, The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding, Horm. Metab. Res. Horm. Stoffwechselforschung Horm. Metab. 47 (2015) 702–710. doi:10.1055/s-0035-1548832.

[16] J.L. Strominger, Developmental biology of T cell receptors, Science. 244 (1989) 943–950.

[17] C. Spitzweg, W. Joba, A.E. Heufelder, Expression of thyroid-related genes in human thymus, Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc. 9 (1999) 133–141. doi:10.1089/thy.1999.9.133.

[18] M. Giménez-Barcons, A. Casteràs, M. del P. Armengol, E. Porta, P.A. Correa, A. Marín, R. Pujol-Borrell, R. Colobran, Autoimmune predisposition in Down syndrome may result from a partial central tolerance failure due to insufficient intrathymic expression of AIRE and peripheral antigens, J. Immunol. Baltim. Md 1950. 193 (2014) 3872–3879. doi:10.4049/jimmunol.1400223.

[19] B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, Helper T Cells and Lymphocyte Activation, (2002). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26827/ (accessed May 2, 2017).

[20] R.A. Ajjan, A.P. Weetman, Cytokines in thyroid autoimmunity, Autoimmunity. 36 (2003) 351–359.

[21] B.B. Ganesh, P. Bhattacharya, A. Gopisetty, B.S. Prabhakar, Role of Cytokines in the Pathogenesis and Suppression of Thyroid Autoimmunity, J. Interferon Cytokine Res. 31 (2011) 721–731. doi:10.1089/jir.2011.0049.

[22] H. Mikoś, M. Mikoś, M. Obara-Moszyńska, M. Niedziela, The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD), Endokrynol. Pol. 65 (2014) 150–155. doi:10.5603/EP.2014.0021.

[23] Y. Ban, T.F. Davies, D.A. Greenberg, E.S. Concepcion, R. Osman, T. Oashi, Y. Tomer, Arginine at position 74 of the HLA-DR beta1 chain is associated with Graves' disease, Genes Immun. 5 (2004) 203–208. doi:10.1038/sj.gene.6364059.

[24] Regression mapping of association between the human leukocyte antigen region and Graves disease. - PubMed - NCBI, (n.d.). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15558498 (accessed April 19, 2017).

[25] N.J. Karandikar, C.L. Vanderlugt, T.L. Walunas, S.D. Miller, J.A. Bluestone, CTLA-4: a negative regulator of autoimmune disease, J. Exp. Med. 184 (1996) 783–788.

[26] C.B. Thompson, Distinct roles for the costimulatory ligands B7-1 and B7-2 in T helper cell differentiation?, Cell. 81 (1995) 979–982.

[27] H. Donner, H. Rau, P.G. Walfish, J. Braun, T. Siegmund, R. Finke, J. Herwig, K.H. Usadel, K. Badenhoop, CTLA4 alanine-17 confers genetic susceptibility to Graves' disease and to type 1 diabetes mellitus, J. Clin. Endocrinol. Metab. 82 (1997) 143–146. doi:10.1210/jcem.82.1.3699.

[28] T. Yanagawa, M. Taniyama, S. Enomoto, K. Gomi, H. Maruyama, Y. Ban, T. Saruta, CTLA4 gene polymorphism confers susceptibility to Graves' disease in Japanese, Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc. 7 (1997) 843–846. doi:10.1089/thy.1997.7.843.

[29] T. Yanagawa, Y. Hidaka, V. Guimaraes, M. Soliman, L.J. DeGroot, CTLA-4 gene polymorphism associated with Graves' disease in a Caucasian population, J. Clin. Endocrinol. Metab. 80 (1995) 41–45. doi:10.1210/jcem.80.1.7829637.

[30] K. Zaletel, B. Krhin, S. Gaberscek, E. Pirnat, S. Hojker, The influence of the exon 1 polymorphism of the cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene on thyroid antibody production in patients with newly diagnosed Graves' disease, Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc. 12 (2002) 373–376. doi:10.1089/105072502760043431.

[31] T. Kouki, Y. Sawai, C.A. Gardine, M.E. Fisfalen, M.L. Alegre, L.J. DeGroot, CTLA-4 gene polymorphism at position 49 in exon 1 reduces the inhibitory function of CTLA-4 and contributes to the pathogenesis of Graves' disease, J. Immunol. Baltim. Md 1950. 165 (2000) 6606–6611.

[32] R. Villanueva, D.A. Greenberg, T.F. Davies, Y. Tomer, Sibling recurrence risk in autoimmune thyroid disease, Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc. 13 (2003) 761–764. doi:10.1089/105072503768499653.

[33] T.H. Brix, L. Hegedüs, Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease, Clin. Endocrinol. (Oxf.). 76 (2012) 457–464. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04318.x.

[34] D.S.A. McLeod, D.S. Cooper, P.W. Ladenson, D.C. Whiteman, S.J. Jordan, Race/Ethnicity and the prevalence of thyrotoxicosis in young Americans, Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc. 25 (2015) 621–628. doi:10.1089/thy.2014.0504.

[35] T.F. Davies, R. Latif, X. Yin, New Genetic Insights from Autoimmune Thyroid Disease, J. Thyroid Res. 2012 (2012) e623852. doi:10.1155/2012/623852.

[36] M. Blank, O. Barzilai, Y. Shoenfeld, Molecular mimicry and auto-immunity, Clin. Rev. Allergy Immunol. 32 (2007) 111–118. doi:10.1007/BF02686087.

[37] S. Benvenga, F. Guarneri, Molecular mimicry and autoimmune thyroid disease, Rev. Endocr. Metab. Disord. 17 (2016) 485–498. doi:10.1007/s11154-016-9363-2.

[38] R. Mornex, [Survey on the prevalence of goiter in France], Bull. Académie Natl. Médecine. 171 (1987) 301–306.

[39] Wémeau JL, Les maladies de la thyroïde, chapitre 8 “Goitres simples et nodulaires,” Masson, 2011.

[40] T.H. Brix, K.O. Kyvik, L. Hegedüs, Major role of genes in the etiology of simple goiter in females: a population-based twin study, J. Clin. Endocrinol. Metab. 84 (1999) 3071–3075. doi:10.1210/jcem.84.9.5958.

[41] X. Barrère, P. Valeix, P. Preziosi, M. Bensimon, B. Pelletier, P. Galan, S. Hercberg, Determinants of thyroid volume in healthy French adults participating in the SU.VI.MAX cohort, Clin. Endocrinol. (Oxf.). 52 (2000) 273–278.

[42] Medeiros-Neto G, Knobel M, iodine deficiency disorders. Chapter 88, 6th ed., Elsevier, 2010.

[43] M. Schweizer, R. Turek, M. Reinhardt, D. Neumann-Haefelin, Absence of foamy virus DNA in Graves’ disease, AIDS Res. Hum. Retroviruses. 10 (1994) 601–605.

[44] R. Volpé, V.V. Row, C. Ezrin, Circulating viral and thyroid antibodies in subacute thyroiditis, J. Clin. Endocrinol. Metab. 27 (1967) 1275–1284. doi:10.1210/jcem-27-9-1275.

[45] R. Desailloud, A. Goffard, C. Page, B. Kairis, S. Fronval, D. Chatelain, V. Strunski, A. Dubreuil, D. Hober, Detection of enterovirus RNA in postoperative thyroid tissue specimens, Clin. Endocrinol. (Oxf.). 70 (2009) 331–334. doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03331.x.

[46] N. AL-Zarzour, F. Monem, Are human herpes viruses associated with autoimmune thyroid disease?, J. Infect. Dev. Ctries. 5 (2011) 890–892.

[47] D. Stamatiou, S.P. Derdas, E.K. Symvoulakis, G.H. Sakorafas, O. Zoras, D.A. Spandidos, Investigation of BK virus, Epstein-Barr virus and human papillomavirus sequences in postoperative thyroid gland specimens, Int. J. Biol. Markers. 30 (2015) e104-110. doi:10.5301/jbm.5000115.

[48] C. Page, T.W. Hoffmann, N. Benzerdjeb, R. Desailloud, H. Sevestre, G. Duverlie, Immunohistochemical- and PCR-based assay for the reproducible, routine detection of erythrovirus B19 in thyroid tissues, J. Med. Virol. 87 (2015) 1054–1059. doi:10.1002/jmv.24147.

[49] C. Page, T.W. Hoffmann, N. Benzerdjeb, G. Duverlie, H. Sevestre, R. Desailloud, Detection of erythrovirus B19 in thyroidectomy specimens from Graves' disease patients: a case-control study, J. Med. Virol. 85 (2013) 1414–1419. doi:10.1002/jmv.23595.

[50] C. Page, G. Duverlie, H. Sevestre, R. Desailloud, Erythrovirus B19 and autoimmune thyroid diseases. Review of the literature and pathophysiological hypotheses, J. Med. Virol. 87 (2015) 162–169. doi:10.1002/jmv.23963.

[51] F.L. Dumoulin, H. Liese, Acute hepatitis E virus infection and autoimmune thyroiditis: yet another trigger?, BMJ Case Rep. 2012 (2012). doi:10.1136/bcr.12.2011.5441.

[52] Harii N et al., Thyrocytes express a functional toll-like receptor 3: overexpression can be induced by viral infection and reversed by phenylmethimazole and is associated with Hashimoto's autoimmune thyroiditis., Mol Endocrinol. 19 (2005) 1231–1250.

[53] L. Zhang, J. Shi, L. Xu, B. Shi, P. Hou, M. Ji, Aberrant DNA methylation of drug metabolism and transport genes in nodular goiter, Thyroid Res. 4 (2011) 15. doi:10.1186/1756-6614-4-15.

[54] G.M. Vasconcelos, B.C. Christensen, E.A. Houseman, J. Xiao, C.J. Marsit, J.K. Wiencke, S. Zheng, M.R. Karagas, H.H. Nelson, M.R. Wrensch, K.T. Kelsey, M.S. Pombo-de-Oliveira, J.L. Wiemels, History of Parvovirus B19 infection is associated with a DNA methylation signature in childhood acute lymphoblastic leukemia, Epigenetics. 6 (2011) 1436–1443. doi:10.4161/epi.6.12.18464.

[55] S.M. Bennett, N.M. Broekema, M.J. Imperiale, BK polyomavirus: emerging pathogen, Microbes Infect. Inst. Pasteur. 14 (2012) 672–683. doi:10.1016/j.micinf.2012.02.002.

[56] H.H. Hirsch, BK virus: opportunity makes a pathogen, Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am. 41 (2005) 354–360. doi:10.1086/431488.

[57] A. Dumoulin, H.H. Hirsch, Reevaluating and optimizing polyomavirus BK and JC real-time PCR assays to detect rare sequence polymorphisms, J. Clin. Microbiol. 49 (2011) 1382–1388. doi:10.1128/JCM.02008-10.

[58] B. Lamontagne, N. Girard, A. Boucher, A.-C. Labbé, Improved detection and quantitation of human BK polyomavirus by PCR assay, J. Clin. Microbiol. 49 (2011) 2778; author reply 2778-2779. doi:10.1128/JCM.00449-11.

[59] D.V. Pastrana, U. Ray, T.G. Magaldi, R.M. Schowalter, N. Çuburu, C.B. Buck, BK polyomavirus genotypes represent distinct serotypes with distinct entry tropism, J. Virol. 87 (2013) 10105–10113. doi:10.1128/JVI.01189-13.

[60] M. Narayanan, J. Szymanski, E. Slavcheva, A. Rao, A. Kelly, K. Jones, G. Jaffers, BK virus associated renal cell carcinoma: case presentation with optimized PCR and other diagnostic tests, Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg. 7 (2007) 1666–1671. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.01817.x.

[61] B.A. Alexiev, P. Randhawa, E. Vazquez Martul, G. Zeng, C. Luo, E. Ramos, C.B. Drachenberg, J.C. Papadimitriou, BK virus-associated urinary bladder carcinoma in transplant recipients: report of 2 cases, review of the literature, and proposed pathogenetic model, Hum. Pathol. 44 (2013) 908–917. doi:10.1016/j.humpath.2012.09.019.

[62] T. Dalianis, H.H. Hirsch, Human polyomaviruses in disease and cancer, Virology. 437 (2013) 63–72. doi:10.1016/j.virol.2012.12.015.

[63] F. Sahiner, R. Gümral, Ü. Yildizoğlu, M.A. Babayiğit, A. Durmaz, N. Yiğit, M.A. Saraçli, A. Kubar, Coexistence of Epstein-Barr virus and Parvovirus B19 in tonsillar tissue samples: quantitative measurement by real-time PCR, Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 78 (2014) 1288–1293. doi:10.1016/j.ijporl.2014.05.012.

[64] L.K. Jeffers, V. Madden, J. Webster-Cyriaque, BK virus has tropism for human salivary gland cells in vitro: implications for transmission, Virology. 394 (2009) 183–193. doi:10.1016/j.virol.2009.07.022.

[65] L. Sinibaldi, P. Goldoni, V. Pietropaolo, C. Longhi, N. Orsi, Involvement of gangliosides in the interaction between BK virus and Vero cells, Arch. Virol. 113 (1990) 291–296.

[66] J. Goudsmit, P. Wertheim-van Dillen, A. van Strien, J. van der Noordaa, The role of BK virus in acute respiratory tract disease and the presence of BKV DNA in tonsils, J. Med. Virol. 10 (1982) 91–99.

[67] A. Sundsfjord, A.R. Spein, E. Lucht, T. Flaegstad, O.M. Seternes, T. Traavik, Detection of BK virus DNA in nasopharyngeal aspirates from children with respiratory infections but not in saliva from immunodeficient and immunocompetent adult patients, J. Clin. Microbiol. 32 (1994) 1390–1394.

[68] S. Bofill-Mas, S. Pina, R. Girones, Documenting the Epidemiologic Patterns of Polyomaviruses in Human Populations by Studying Their Presence in Urban Sewage, Appl. Environ. Microbiol. 66 (2000) 238–245.

[69] D. Sawinski, S. Goral, BK virus infection: an update on diagnosis and treatment, Nephrol. Dial. Transplant. 30 (2015) 209–217. doi:10.1093/ndt/gfu023.

[70] V. Descamps, E. Martin, V. Morel, C. François, F. Helle, G. Duverlie, S. Castelain, E. Brochot, Comparative Evaluation of Three Nucleic Acid-Based Assays for BK Virus Quantification, J. Clin. Microbiol. 53 (2015) 3822–3827. doi:10.1128/JCM.02116-15.

[71] R. Burger-Calderon, V. Madden, R.A. Hallett, A.D. Gingerich, V. Nickeleit, J. Webster-Cyriaque, Replication of Oral BK Virus in Human Salivary Gland Cells, J. Virol. 88 (2014) 559–573. doi:10.1128/JVI.02777-13.

[72] U. Moens, M. Van Ghelue, Polymorphism in the genome of non-passaged human polyomavirus BK: implications for cell tropism and the pathological role of the virus, Virology. 331 (2005) 209–231. doi:10.1016/j.virol.2004.10.021.

[73] S.D. Gardner, A.M. Field, D.V. Coleman, B. Hulme, New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation, Lancet Lond. Engl. 1 (1971) 1253–1257.

[74] R.B. Markowitz, S. Tolbert, W.S. Dynan, Promoter evolution in BK virus: functional elements are created at sequence junctions, J. Virol. 64 (1990) 2411–2415.

[75] J. Clarke, W. Herr, Activation of mutated simian virus 40 enhancers by amplification of wild-type enhancer elements, J. Virol. 61 (1987) 3536–3542.

[76] J.I. Johnsen, O.M. Seternes, T. Johansen, U. Moens, R. Mäntyjärvi, T. Traavik, Subpopulations of non-coding control region variants within a cell culture-passaged stock of BK virus: sequence comparisons and biological characteristics, J. Gen. Virol. 76 (1995) 1571–1581.

[77] D.N. Fredricks, D.A. Relman, Sequence-based identification of microbial pathogens: a reconsideration of Koch's postulates, Clin. Microbiol. Rev. 9 (1996) 18–33.

[78] V. Morel, E. Martin, C. François, F. Helle, J. Faucher, T. Mourez, G. Choukroun, G. Duverlie, S. Castelain, E. Brochot, A Simple and Reliable Strategy for BK Virus Subtyping and Subgrouping, J. Clin. Microbiol. 55 (2017) 1177–1185. doi:10.1128/JCM.01180-16.

[79] W. Mathieson, F. Betsou, T. Myshunina, V. Pushkarev, V. Pushkarev, A. Shinkarkina, L. Voskoboynyk, G.A. Thomas, The effect of long-term -80°C storage of thyroid biospecimens on RNA quality and ensuring fitness for purpose, J. Clin. Pathol. 69 (2016) 1105–1108. doi:10.1136/jclinpath-2016-203697.

Résumé

BK Polyomavirus, thyroïdites auto-immunes et goitre.

Introduction : Les thyroïdites auto-immunes (TAI) sont fréquentes et leur physiopathologie est mal connue. Elles sont souvent associées à un goitre. Parmi les facteurs à l'origine de ces entités pathologiques, on suspecte le rôle des infections virales. Les différents mécanismes impliqués dans l'apparition des thyroïdites auto-immunes sont discutés. Récemment, un virus de la famille des polyomaviridae, le BK polyomavirus, connu pour son rôle dans les atteintes néphrologiques du patient greffé rénale, a été retrouvé dans des prélèvements thyroïdiens de patients atteints de goitre. L'objectif de notre étude est de rechercher la présence de BK polyomavirus et de comparer la prévalence chez des patients opérés d'un goitre ou d'une thyroïdite auto-immune.

Matériels et méthodes : Nous avons recherché le génome viral en PCR dans le sang, les urines et dans le tissu thyroïdien de patients opérés d'une thyroïdectomie au CHU d'Amiens dans le service ORL. Les patients opérés d'une thyroïdectomie pour cancer de la thyroïde, toute forme anatomopathologique, mineurs et femmes enceintes ont été exclus. Tous les prélèvements obtenus ont été immédiatement placé à -80°C à l'issue du geste chirurgical. L'analyse statistique a été effectuée à l'aide de des tests non paramétriques (p).

Résultats : 57 patients ont été inclus entre mars 2016 et avril 2017. 45 des 57 patients inclus étaient des femmes (78,9%), présentant un âge moyen global de 55,1±14,6 ans (50,75±14,3 ans [19-70 ans] dans le groupe TAI, 56,3±14,5 ans dans le groupe goitre simple [22-86 ans]). Aucun prélèvement n'a été retrouvé positif sur les 68 échantillons analysés (18 échantillons pour 13 patients dans le groupe TAI, 50 échantillons pour 44 patients le groupe goitre).

Conclusion : L'implication du BK polyomavirus dans les thyroïdites auto-immunes et le processus de goitrogenèse est peu probable selon les données de notre étude.

Mots clés : Thyroïdites auto-immunes, goitre, BK polyomavirus, infection virale, réponse immunitaire

---

BK polyomavirus, autoimmune thyroiditis and goiter

Introduction : Auto-immune thyroid diseases (AITD) are the most common organ-specific autoimmune disorders but their pathogenesis is still not fully understand. They are often associated with goiter. Among the factors causing these pathological entities, the role of viral infections is suspected. The various mechanisms involved in the appearance of autoimmune thyroiditis are discussed. Recently, BK polyomavirus, known for its role in the development of renal pathologies in grafted patients, was found in thyroid samples. The objective of our study is to investigate the presence of BK polyomavirus and to compare its prevalence in patients undergoing thyroidectomy for an AITD or a goiter.

Methods : We investigated the viral genome in blood, urine and thyroid samples from patients undergoing thyroidectomy at the Amiens Hospital in the ENT department. Patients undergoing thyroidectomy for thyroid cancer (any pathologic form), minor and pregnant women were excluded. All the samples obtained were immediately placed at -80 °C at the end of the surgical procedure. Statistical analysis was performed using nonparametric tests (p).

Results : 57 patients were included between March 2016 and April 2017. 45 of the 57 patients included were women (78.9%), with an overall mean age of 55.1 ± 14.6 years (50.75 ± 14.3 years [19-70 years] in the AITD group, 56.3 ± 14.5 years in the single goiter group [22-86 years]). No positive samples were found on the 68 samples analyzed (18 samples for 13 patients in the AITD group, 50 samples for 44 goiter patients).

Conclusion : The implication of BK polyomavirus in autoimmune thyroiditis and the process of goitrogenesis is unlikely.

Keywords : Auto-immune thyroid disease, Goiter, BK polyomavirus, viral infection, immune response.