

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKÂÏD

FACULTÉ DE MÉDECINE

DR. B. BENZERDJEB - TLEMÇEN



وزارة التعليم العالي

والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد

كلية الطب

د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

*Thyroïdite de Hashimoto : caractéristiques épidémiologiques, cliniques et
biologiques au niveau du CHU Tlemcen*

Présenté par :

HOUBI Mohammed Islam

MESSAOUDI Badreddine

Soutenu le : 18 Octobre 2020

Le Président de jury :

- Dr. S. GUENDOZ Maitre-assistante en pharmacologie

Membres :

- Dr. K. BENCHACHOU Maitre-assistante en hydrobromatologie
- Dr. A. BAUCHE Assistant en biochimie médicale
- Dr. M. RIDOUHE Assistant en médecine nucléaire

Encadreur

- Dr. F. DEHRI Maitre-assistant en immunologie

Année Universitaire : 2019/2020

Remerciements

En préambule à ce mémoire, on souhaite adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire.

A notre encadreur, Dr DEHRI,
Maitre-assistant en immunologie

Pour nous avoir accompagné tout au long de la rédaction de ce mémoire,
Pour votre encadrement exemplaire,
Pour votre disponibilité sans faille et pour le temps que vous nous avez consacré à relire et améliorer notre travail,
Pour tout ceci, et bien plus encore, on vous suit très reconnaissantes.

A notre présidente de jury, Dr GUENDOZ,
Maitre-assistante en pharmacologie

Pour nous avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Au Dr BENCHACHOU,
*Maitre-assistante en
hydrobromatologie*

Pour avoir pris de votre temps afin de participer à ce jury,

Au Dr BAOUCHE,
Assistant en biochimie médicale

Pour avoir pris de votre temps afin de participer à ce jury,

Au Dr RIDOUH,
Assistant en médecine nucléaire

Pour avoir accepté de participer à ce jury,
Veuillez trouver en ce travail le témoignage de notre profonde gratitude.

Nos remerciements s'adressent aussi :

A l'ensemble du personnel du laboratoire de médecine nucléaire, aussi bien pour l'aide qu'ils nous ont apportée mais aussi pour le dynamisme et la bonne humeur dont ils ont toujours fait preuve nous rendant les conditions de travail motivantes et agréables.

Ainsi qu'au personnel du laboratoire centrale du CHU Tlemcen

Dédicaces

Nous tenons tout d'abord à remercier :

"ALLAH le tout puissant "

Qui nous a donné le courage de mener à bout ce mémoire

Tu as exaucé l'une de mes plus grandes supplications, gloire te soit rendue

"A mes chers parents "

qui ont œuvré pour ma réussite de part leur amour,

leur confiance, tous les sacrifices consentis et leur précieux conseils, pour

toute leur assistance et présence dans ma vie

"A mon cher frère et mes adorables sœurs "

Abdel malek, Amina et Aya

les mots ne suffisent pour exprimer l'attachement et l'affection que je porte pour vous

"A mon cher neveu et mes adorables nièces et leur papa"

Ahmed, Nadjet et Meriem

"A ma très chère famille de HOUBI et GRINE "

A mes grands-pères et grandes-mères

A ma chère tante Rabi Yarhamha

A mes chers amis d'enfance, quartier et du parcours

éducatif

A mes chers enseignants et enseignantes du

Primaire, CEM, Lycée et Faculté

A tout l'équipe " Librairie ADIL " Mohammed, Adil et jalal

A Tous les agents de la faculté de médecine

A toute la promotion pharmacie 2014 Tlemcen

Dédicaces

Nous tenons tout d'abord à remercier :

"ALLAH le tout puissant "

Qui nous a donné le courage de mener à bout ce mémoire
Tu as exaucé l'une de mes plus grandes supplications, gloire te soit rendue

"A mes chers parents "

qui ont oeuvré pour ma réussite de part leur amour,
leur confiance, tous les sacrifices consentis et leur précieux conseils,
pour toute leur assistance et présence dans ma vie

"A mes petits frères "

"Abdeljalil, Abderrahmane et Ibrahim El Khalil"

Les mots ne suffisent pour exprimer l'attachement et l'affection que je porte pour vous et surtout

Abdesslam pour sa présence et sa disponibilité pour l'aide.

"A ma chère petite sœur "

Bohra

tu es la sœur dont tout le monde souhaiterait avoir

A toute la famille MESSAOUDI

A la famille BELOUATEK

Grand père et grand-mère

Pour leur précieux DOUAA

A tous mes oncles et mes tantes

"A mes amis fidèles" Kheiro et Oussama

Pour leur présence et leur soutenu

A toute notre promo de pharmacie 2014

Baddreddine MESSAOUDI

Sommaire

Liste des tableaux :	VI
Liste des figures :	VII
Liste des abréviations :	VIII
Introduction :	1
Partie théorique :	2
I. Généralités sur la glande thyroïde :	3
I.1 La glande thyroïde :.....	3
I.1.1 Rappel embryologique :.....	3
I.1.2 Rappel anatomique :.....	4
I.1.2.1 Structure et situation :.....	4
I.1.2.2 Vascularisation artérielle :.....	6
I.1.2.3 Réseaux veineux :.....	7
I.1.3 Histologie :.....	8
I.1.4 Physiologie :.....	9
I.1.4.1 Les molécules mises en jeu dans la synthèse des hormones thyroïdiennes :.....	9
a- L'iodure :.....	9
b- La thyroglobuline : (la pro hormone thyroïdienne) :.....	10
c- Thyroperoxydase : (enzyme clé de l'hormonogénèse) :.....	10
d- Le système générateur du H ₂ O ₂ :.....	11
e- Le symporteur NIS :.....	11
f- La pendrine :.....	12
I.1.4.2 Réaction de couplage :.....	12
I.1.4.3 Structure des hormones thyroïdiennes :.....	13
I.1.4.4 hormonogénèse :.....	13
I.1.4.5 Libération des hormones thyroïdiennes :.....	14
I.1.4.6 Transport des hormones thyroïdiennes :.....	14
I.1.4.7 Effets des hormones thyroïdiennes :.....	16
a- Effets sur la croissance et le développement :.....	16
b- Effet tissulaire :.....	16
c- Effets métaboliques :.....	17
II. La thyroïdite d' Hashimoto :	20

II.1	Définition :	20
II.2	Epidémiologie :	20
II.3	Physiopathologie :	20
II.3.1	Immunité humorale.....	22
II.3.2	Chimiokines :	23
II.3.3	Apoptose :	23
II.3.4	Mécanisme d'hypothyroïdie :	23
II.4	Facteurs de risque :	24
II.4.1	Susceptibilité génétiques :	24
II.4.2	Apport d'iode :	24
II.4.3	Crétinisme :	24
II.4.4	Stress :	24
II.4.5	Microchimérisme fœtal :	25
II.4.6	Tabac :	25
II.4.7	Stéroïdes sexuels et grossesse:	25
II.4.8	Age :	25
II.4.9	Exposition aux radiations :	25
II.4.10	Vitamine D :	26
II.4.11	Sélénium :	26
II.4.12	Medicaments :	26
II.4.12.1	Interféron alpha (IFN-Alpha) :	26
II.4.12.2	Amiodarone :	26
II.4.12.3	Lithium :	27
II.4.13	Toxiques environnementaux :	27
II.4.14	Virus d'hépatite C :	27
II.5	Cliniques :	27
II.5.1	Système Cardiovasculaire :	28
II.5.2	Système nerveux :	28
II.5.3	Système reproductif :	28
II.5.4	Système dermatologique :	28
II.5.5	Système gastrointestinal :	29
II.5.6	Système respiratoire :	29
II.5.7	Système musculaire :	29
II.5.8	Maladies associés à la thyroidite de Hashimoto	29
II.6	Biologie :	30

Les troubles biologiques au cour de la thyroidite d'Hashimoto :	30
II.7 Traitement :	31
II.7.1 Aspect pharmacologique de la levothyroxine :	32
II.7.2 Présentation :	33
II.7.3 Conseilles aux patients :	33
Partie pratique :	34
I. Problématique :	35
II. Méthodologie :	36
III. Objectif de l'étude :	37
IV. Matériels et méthodes :	38
IV.1 Type d'étude :	38
IV.2 Population de l'étude :	38
IV.3 Lieu d'étude :	38
IV.4 Critères d'inclusion :	38
IV.5 Critères de non inclusion :	38
IV.6 Ethique :	39
IV.7 Recrutement des patients :	39
IV.8 Recueil des données :	39
IV.9 Nombre de patients :	39
IV.10 Prélèvements et conservation des échantillons :	40
IV.11 Paramètres étudiés :	40
IV.11.1 Paramètres immunologiques :	40
IV.11.2 Paramètres hormonaux :	40
IV.11.3 Paramètres biochimiques :	40
IV.11.4 Paramètres hémobiochimiques et hémostatiques :	40
IV.12 Analyse statistique des données :	41
V. Analyse descriptive de l'échantillon	42
V.1 Caractéristiques épidémiologiques de l'échantillon	42
V.1.1 Le sexe	42
V.1.2 L'âge :	42
V.1.3 Répartition des malades selon la région :	43
V.2 Antécédents personnels	44
V.2.1 Motifs de consultation :	44

V.2.2	L'âge de début de la symptomatologie et le diagnostic de la maladie :	45
V.3	Antécédents familiaux.....	46
V.4	Pathologies associées.....	46
V.5	Manifestations cliniques associées	47
V.6	Manifestations biologiques	48
V.6.1	Les paramètres hématologiques :	48
V.6.2	Les paramètres biochimiques :.....	48
V.6.3	Les paramètres hormonaux :.....	48
VI. Discussion :.....		50
VII. Conclusion :		57
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		58
Annexes.....		64

Liste des tableaux :

Tableau I: principaux effets des hormones thyroïdiennes.....	19
Tableau II: les principaux autoantigènes thyroïdiens.	22
Tableau III: Intervalles de normalité des paramètres étudiés.	41

Liste des figures :

Figure 1: position du diverticule thyroïdien.	4
Figure 2: situation de la glande thyroïde.	5
Figure 3: schéma anatomique de la glande thyroïde.	6
Figure 4: vascularisation de la glande thyroïde.	7
Figure 5: Schéma d'une coupe histologique de la glande thyroïdienne.....	9
Figure 6: Structure des hormones thyroïdiennes.	13
Figure 7: Schéma de l'hormonogénèse thyroïdienne.....	15
Figure 8: Schéma représentant les effets naturels des hormones thyroïdiennes.....	18
Figure 9: physiopathologie de la thyroïdite d'Hashimoto.....	21
Figure 10: Répartition de la population étudiée selon le sexe.....	42
Figure 11: Répartition de la population étudiée selon l'âge moyen.....	42
Figure 12: Répartition de la population étudiée selon les tranches d'âge.....	43
Figure 13: Répartition des malades de la population étudiée selon la région.....	44
Figure 14: Répartition de la population étudiée selon le motif de consultation.....	45
Figure 15: Répartition de la population étudiée selon l'âge du début de la symptomatologie et l'âge du début de diagnostic de la maladie.....	46
Figure 17: maladies AI associées à la thyroïdite de Hashimoto dans la population étudiée.....	47
Figure 18: Répartition de la population étudiée selon les manifestations cliniques associées.....	47
Figure 19: Répartition de la population étudiée selon les perturbations biologiques associées.....	49

Liste des abréviations :

- 1,25(OH)₂D** : 1,25-dihydroxyvitamine D
- Ac anti-hTg**: Anticorps anti-thyroglobuline
- Ac anti-TPO**: Anticorps anti-thyroperoxydase
- AAc** : auto-anticorps
- ADCC** : cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps
- ATP** : adénosine triphosphate
- AVP** : arginine vasopressine
- Apo B** : apolipoprotéine B
- ATCD** : antécédent
- CMH** : Complexe majeur d'histocompatibilité
- CPA** : Cellule présentatrice d'antigène
- CTL4** : cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene
- CIMT** : épaisseur intima-média de la carotide
- DT I**: diabète type 1
- DIT**: Di-iodo-tyrosine
- DUOX** : double oxydase
- DFG**: débit de filtration glomérulaire
- ELISA**: Enzyme-linked immunosorbent assay
- ETC** : Ebauche thyroïdienne centrale
- FAD** : flavine adénine dinucléotide
- FNS** : formule numération sanguine
- GAJ** : glycémie à jeun
- GH**: hormone de croissance
- Hb** : hémoglobine
- HMG-CoA** : 3 hydroxy 3 méthyle glutamyl coenzyme A

HT: Thyroïdite de Hashimoto
hTg : Thyroglobuline
HPT: hypothalamus-hypophyse-thyroïde
I 125: Iode 125
I: ion iodure
IGF-1: Insulin-like growth factor 1
Ig: immunoglobuline
IL: Interleukine
INF: Interféron
LB : Lymphocytes de type B
LT : Lymphocytes de type T
LDL : lipoprotéine de faible densité
MC : maladie cœliaque
MAI : Maladies auto-immunes
MAIT : Maladies auto-immunes thyroïdiennes
MIT: Mono-iodo-tyrosine
NIS: Symporteur Na^+/I^-
NADPH : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NGF : facteur de croissance nerveuse
NK : cellule tueuse naturelle
PTH: Parathormone
SNS: système nerveux sympathique
SS : syndrome de Sjögren
T3 : Triiodothyronine
T4 : Thyroxine
TBG : globuline liant la thyroxine

Th: Cellules T helper

TLC: Thyroïdites lymphocytaires chroniques

TPO : thyroperoxydase

Treg : Lymphocytes T régulateurs

TH: hormones thyroïdienne.

TRH : TSH-releasing hormone

TRT: traitement

TSH : Thyroid-stimulating hormone

TNF: facteur de nécrose tumoral

TP : taux de prothrombine

Introduction :

La glande thyroïde est l'une des plus grandes glandes endocrines dans le corps, pesant environ 15 à 20 grammes chez l'adulte normal. Elle sécrète deux hormones majeures, qui sont nécessaires au fonctionnement normal d'une variété de processus physiologiques affectant pratiquement tous les systèmes d'organes du corps (1).

Les hormones thyroïdiennes orchestrent les processus de développement et sont parmi les régulateurs les plus importants du métabolisme énergétique. Les actions des hormones thyroïdiennes sont principalement, mais pas exclusivement, médiées par les récepteurs nucléaires des hormones (2).

Une étiologie auto-immune de certaines formes des maladies de la thyroïde a été reconnue pour la première fois en 1956 par trois groupes d'enquêteurs. Rose et Witebsky observent des lésions thyroïdiennes inflammatoires dans des animaux après immunisation avec des antigènes thyroïdiens en adjuvant. Roitt et coll ont démontré la présence d'autoanticorps spécifiques d'antigènes de la thyroïde chez les patients atteints de thyroïdite (3).

Les maladies auto-immunes, parmi lesquelles la polyarthrite rhumatoïde et les thyroïdites auto-immunes sont les plus fréquentes, touchants environ 5% de la population. Elles fascinent les médecins et particulièrement les immunologistes et les internistes mais leur physiopathologie est très mal connue (4).

La thyroïdite de Hashimoto a été la première maladie auto-immune reconnue et a été décrite pour la première fois il y a plus de 100 ans. Il s'agit d'un exemple classique de la thyroïdite auto-immune par lequel une réponse immunitaire inflammatoire est dirigée contre la glande thyroïde entraînant la destruction complète de la thyroïde (par infiltration des cellules T CD8+) et d'auto-anticorps dirigés contre les antigènes spécifiques de la thyroïde, la thyroglobuline et thyroperoxydase. Elle s'accompagne souvent d'une hypothyroïdie due à une biosynthèse réduite des hormones thyroïdiennes critiques T3 et T4 à cause de la destruction des follicules thyroïdiens (5) (6).

Hashimoto a décrit pour la première fois la condition qui porte son nom en 1912. Les caractéristiques cardinales étaient une infiltration lymphocytaire diffuse de la glande thyroïde avec une atrophie subséquente des cellules folliculaires thyroïdiennes et fibrose. Bien que considérée initialement comme une maladie rare, elle est désormais reconnue être la principale cause d'hypothyroïdie (7).

La définition clinique classique de la maladie de Hashimoto correspond à l'existence souvent d'un goitre avec présence d'anticorps antithyroïdiens et le plus souvent d'une hypothyroïdie (8).

La thyroïdite de Hashimoto (HT) est l'occurrence de ce qui était à l'origine appelé struma lymphomatosa, traduit en anglais par lymphadenoïde goitre, par Hakaru Hashimoto il y'a plus de 100 années (9).

Partie théorique :

I. Généralités sur la glande thyroïde :

La glande thyroïde est dotée d'une architecture spéciale permettant la synthèse et le stockage des hormones thyroïdiennes essentielles au fonctionnement normal des organes.

De nombreux dommages peuvent arriver sur cet organe et qui causent de nombreux problèmes par exemple un hypo ou un hyperfonctionnement entraînant des déséquilibres de l'organisme, parmi eux on a la thyroïdite ou l'hypothyroïdie de Hashimoto.

I.1 La glande thyroïde :

I.1.1 Rappel embryologique :

La glande thyroïde est la première glande endocrine à apparaître dans le développement embryonnaire. La maturation de la thyroïde fœtale peut être divisée en deux phases. La phase 1 comprend le développement anatomique et embryogénèse du système HPT (hypothalamus-hypophyse-thyroïde) et se produit pendant le premier trimestre de la gestation.

La deuxième phase est caractérisée par la maturation du système HPT, y compris la production et le contrôle des hormones. Environ 24 jours après la fécondation, la glande thyroïde commence à se développer à partir d'une petite masse solide d'endoderme, formant une épaisse poche appelée le primordium thyroïdien, située dans le plancher du pharynx primitif et à la pointe du foramen cecum (1).

Le développement de la glande thyroïde commence au cours de la troisième semaine de gestation et se termine à la onzième semaine.

Le primordium de la partie médiane de la glande thyroïde apparaît au cours de la troisième semaine de gestation comme une prolifération épithéliale dans le plancher du pharynx immédiatement caudal au tubercule impaire à la frontière des poches pharyngiennes.

Par la suite, la thyroïde descend de l'étage du pharynx devant l'os hyoïde et le cartilage lingual à sa finale position antérieure à la trachée à la fin de la septième semaine. Les primordiums thyroïdiens latéraux proviennent des quatrièmes et cinquièmes poches pharyngées rejoignent le primordium médian à la cinquième semaine de gestation contribuant jusqu'à 30% du poids de la glande.

À la septième semaine, la glande se compose d'un isthme médian et de deux lobes latéraux. Au cours de cette migration, la thyroïde reste reliée à la langue par le canal thyroéoglosse qui oblitérera plus tard et peut être représenté par une bande de tissu fibreux ou musculaire. La partie linguale du canal thyroéoglosse peut rester identifiable jusqu'à la fin de la vie fœtale.

Un kyste thyroéoglosse peut être présent à tout moment le long du chemin migratoire de la glande thyroïde près de la ligne médiane du cou en raison de l'incomplète dégénérescence du conduit.

Les follicules thyroïdiens commencent à apparaître au deuxième mois et la plupart sont formés à la fin du quatrième mois de gestation. Après cette période, une croissance supplémentaire est réalisée par l'élargissement des follicules (10).

La capacité de cette glande à concentrer l'iode et à fabriquer la substance colloïde apparaît vers la 12^{ème} semaine de développement (11)

A la fin de premier trimestre, la différenciation histologique des glandes thyroïdiennes et hypophysaires sont produites. À ce stade de développement, à la fois la T4 et la thyroïde stimulante hormone (TSH) peuvent être mesurées en tissu fœtal, la glande thyroïde peut concentrer l'iode et synthétiser la T4 et le tissu hypophysaire peut synthétiser la TSH. Le système HPT du fœtus est structurellement intact, avec maturation qui se poursuit au deuxième trimestre. Avant 18 semaines de gestation, la production d'hormones thyroïdiennes fœtales est silencieuse et limitée. Au cours de la seconde moitié de la gestation, la voie endocrinienne de l'hypothalamus à l'hypophyse et à la thyroïde devient fonctionnelle sous l'influence de l'augmentation des taux sériques de TSH et la production des quantités croissantes de T3 et T4 (1).

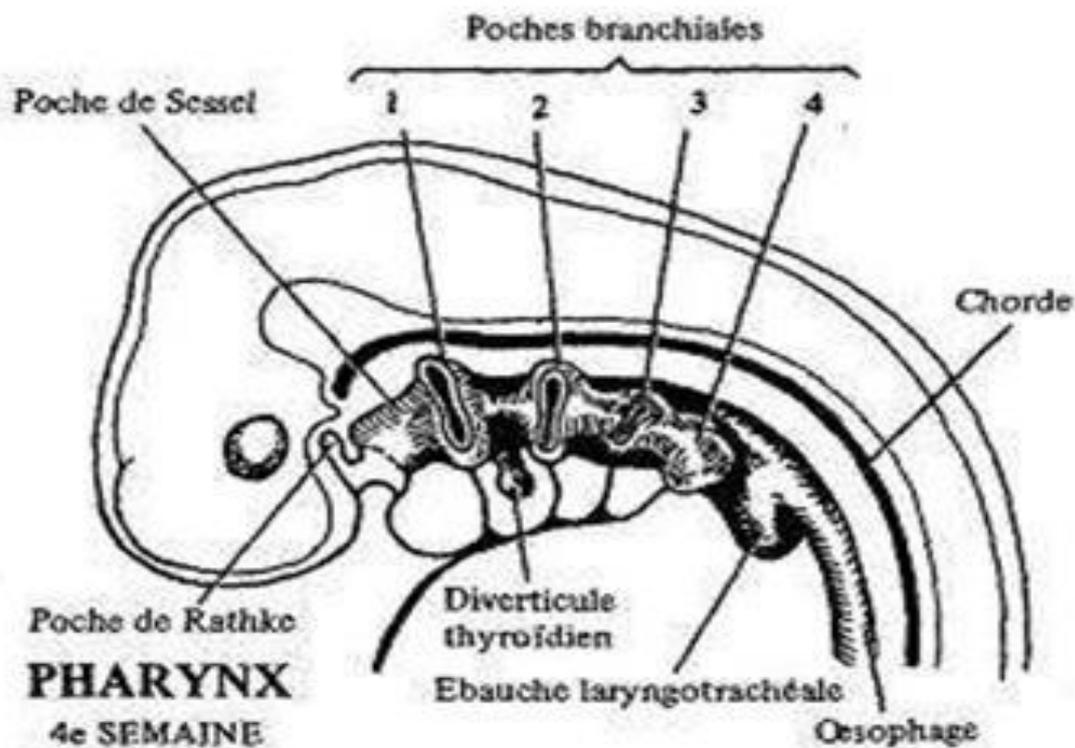


Figure 1: position du diverticule thyroïdien.

I.1.2 Rappel anatomique :

I.1.2.1 Structure et situation :

C'est un organe d'une forme de papillon, elle est située dans la partie antérieure du cou ; elle repose sur la trachée, juste au-dessous du larynx. Ses deux lobes latéraux sont reliés par une masse de tissu, l'isthme. La thyroïde est la plus grande des glandes purement endocrines et son irrigation est plus compliquée ce qui complique les interventions chirurgicales (12).

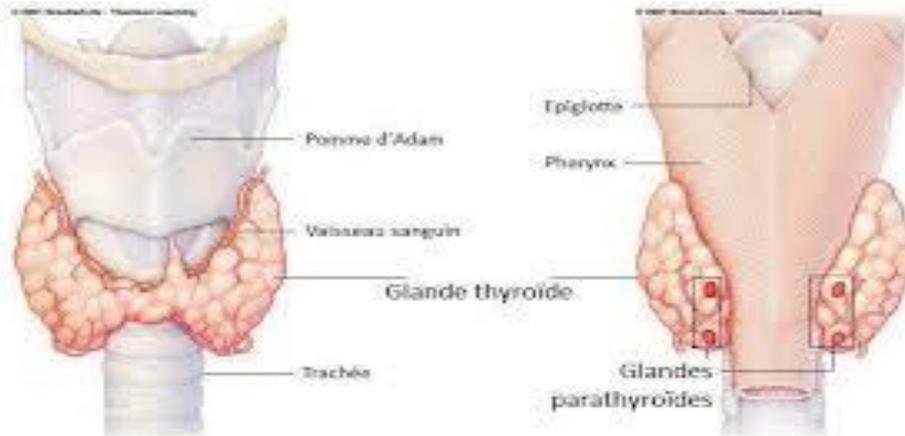


Figure 2: situation de la glande thyroïde.

Rapports :

Le corps thyroïde présente une face antérieure convexe vers l'avant recouverte par l'aponévrose cervicale moyenne et les muscles sous-hyoïdiens. La face postérieure concave est appliquée sur les faces antérieures et latérales de la trachée et du larynx. Les extrémités supérieures sont situées en regard du bord postérieur du cartilage thyroïde, les extrémités inférieures se trouvent à quelques centimètres du sternum. Ces rapports sont des sujets à variation selon l'implantation haute ou basse de la glande (12).

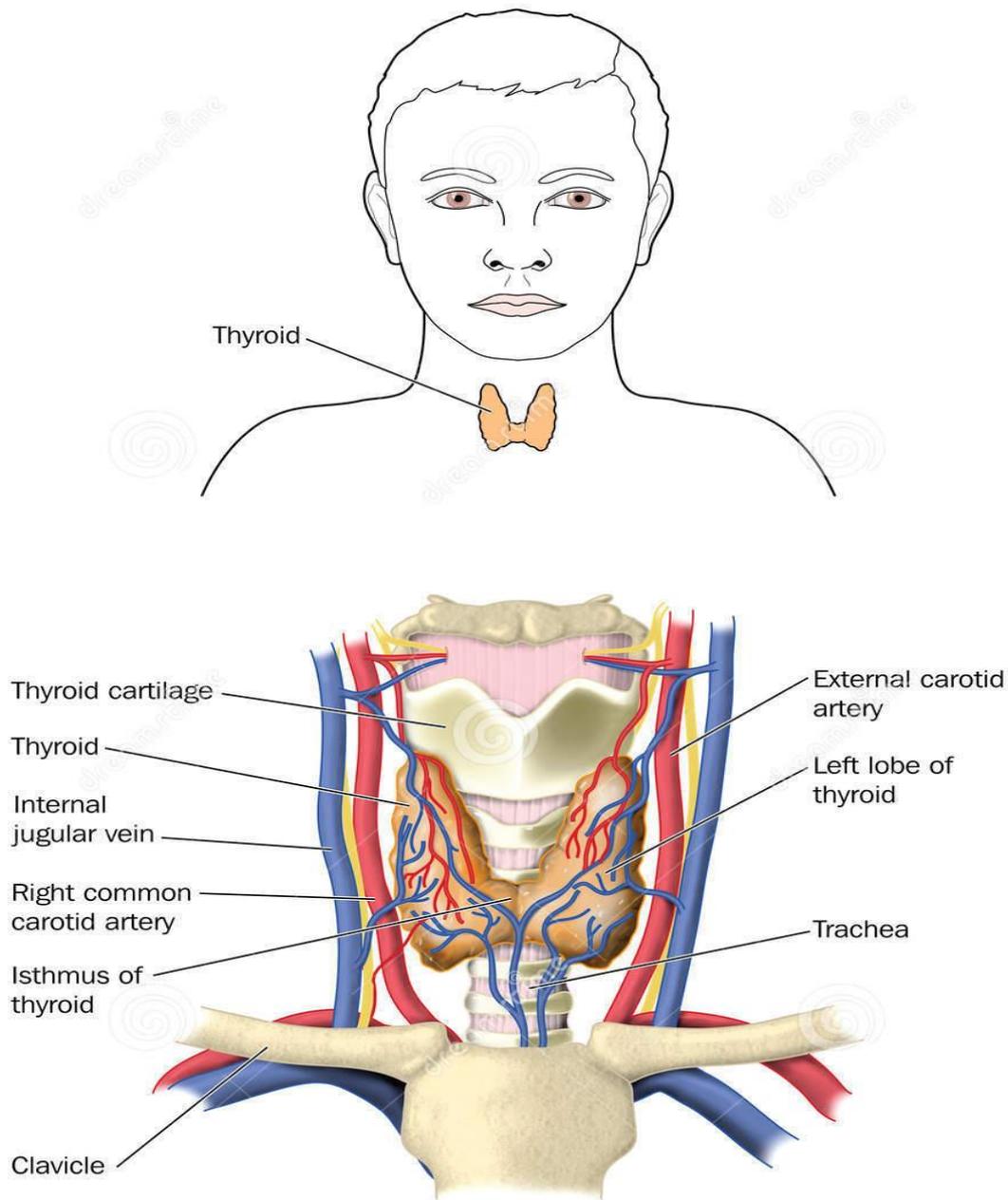


Figure 3: schéma anatomique de la glande thyroïde.

1.1.2.2 Vascularisation artérielle :

Elle est assurée par les artères thyroïdiennes supérieures, moyennes et inférieures. L'artère thyroïdienne supérieure est la plus volumineuse, il s'agit de la première collatérale de la carotide externe. Elle chemine vers le bas pour rejoindre le pôle supérieur du lobe thyroïdien au contact duquel elle se trifurque en branches interne, postérieure et supérieure. La branche interne s'anastomose avec son homologue controlatérale tandis que la branche postérieure s'anastomose avec une branche de l'artère thyroïdienne inférieure ipsilatérale. L'artère thyroïdienne inférieure est une collatérale du tronc bicervicoscapulaire née de l'artère sous-

clavière. Elle croise la face postérieure de la carotide primitive puis se divise elle aussi en trois branches au contact du pôle inférieur du lobe latéral :

1. la branche sous-isthmique réalise une anastomose avec son homologue controlatérale ;
2. la branche postérieure rejoint la branche postérieure de l'artère thyroïdienne supérieure ;
3. la dernière branche pénètre le lobe latéral. L'artère thyroïdienne moyenne est inconstante (13).

1.1.2.3 Réseaux veineux :

Les veines intra parenchymateuses se drainent dans des plexus superficiels sous-capsulaires qui se jettent dans trois groupes de veines.

*Veines thyroïdiennes supérieures : Elles accompagnent l'artère homologue et se jettent dans la jugulaire interne.

*Veines thyroïdiennes inférieures : Elles descendent verticalement sous chaque lobe dans la lame thyro-péricardiaque et se jettent dans le tronc veineux brachio-céphalique.

*Veines thyroïdiennes moyennes : Elles naissent des bords externes des lobes et se jettent dans la jugulaire interne (14).

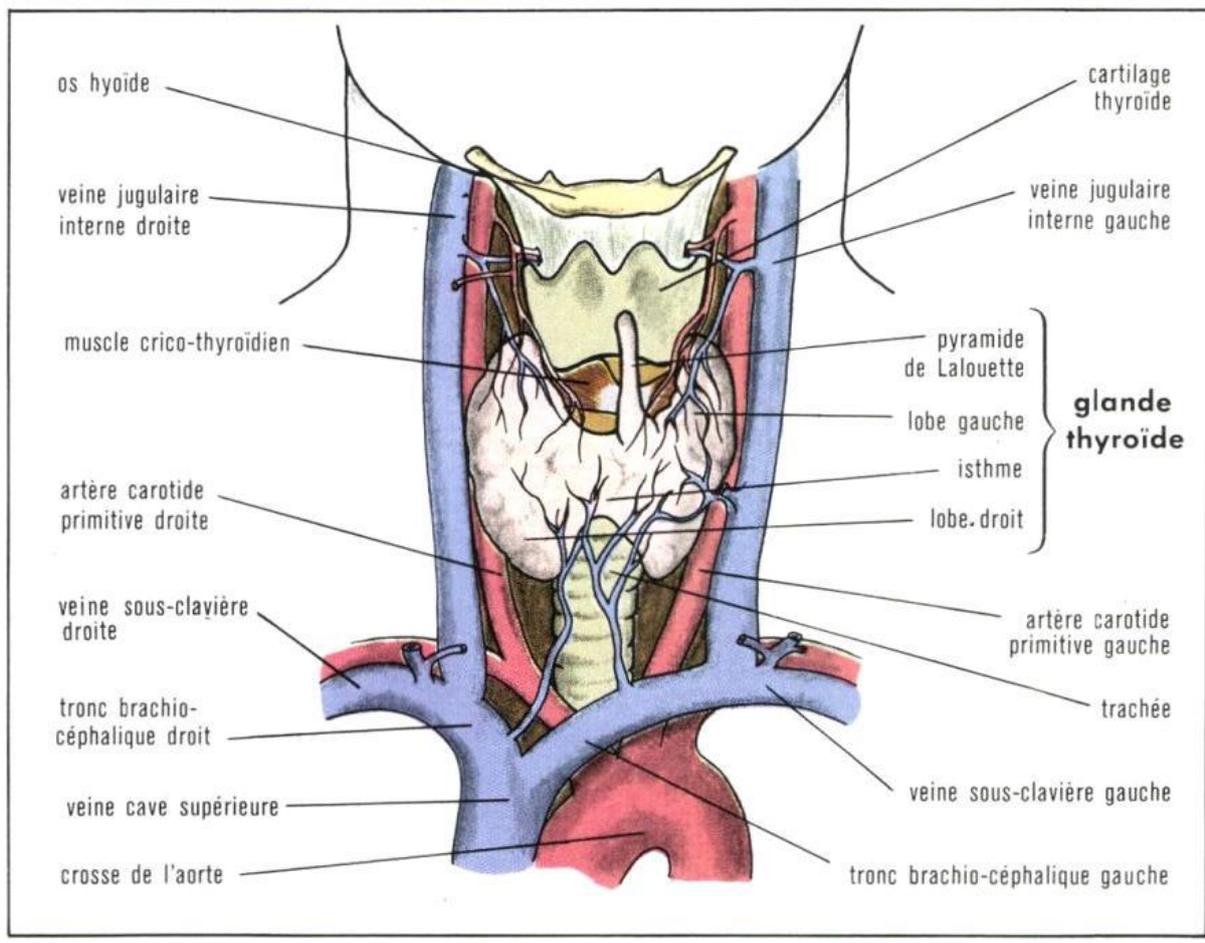


Figure 4: vascularisation de la glande thyroïde.

1.1.3 Histologie :

La glande thyroïde est constituée de deux types de cellules glandulaires : les cellules folliculaires ou thyrocytes (d'origines endodermiques), qui fabriquent les hormones thyroïdiennes T3 et T4 et qui représentent 99.9% du parenchyme thyroïdien, et les cellules parafolliculaires ou cellules à calcitonines (d'origine ectodermique, provenant de la crête neurale) qui appartiennent au système neuroendocrinien.

Elle est organisée en petites logettes entourées de lames conjonctives issue de la capsule glandulaire où cheminent les éléments vasculonerveux. Chaque lobule est formé de 20 à 40 follicules. Le follicule est l'unité fonctionnelle de la thyroïde : constitué d'une cavité centrale bordée par un épithélium unistratifié, elle-même limité par une lame conjonctive. La cavité centrale est remplie d'une substance visqueuse : le colloïde constitué en partie de thyroglobuline (pré hormone thyroïdienne).

La taille des follicules varie en proportion inverse de l'activité glandulaire. Les thyrocytes sont les seules cellules de l'organisme fonctionnant à la fois sur un mode exocrine et endocrine (14).

La glande est enveloppée d'une capsule conjonctive en deux couches, l'externe fibreuse et l'interne plus lâche. Le parenchyme glandulaire est constitué de follicules ou vésicules sous forme grossièrement sphérique, dont le diamètre varie de 0.1 à 1 mm. La paroi folliculaire comporte un épithélium simple constitué de deux types cellulaires : les cellules principales et les cellules C. La cavité folliculaire est remplie de colloïde, substance d'aspect gélatineux formée par les sécrétions protéiniques épithéliales.

Les cellules folliculaires principales ou thyrocytes sont prismatiques. Elles sont liées entre elles par des dispositifs de jonctions apicales. Les cellules C ou cellules à calcitonines ou parafolliculaires sont en contact avec la cavité centrale, elles sont situées entre les cellules principales et la membrane basale (15).

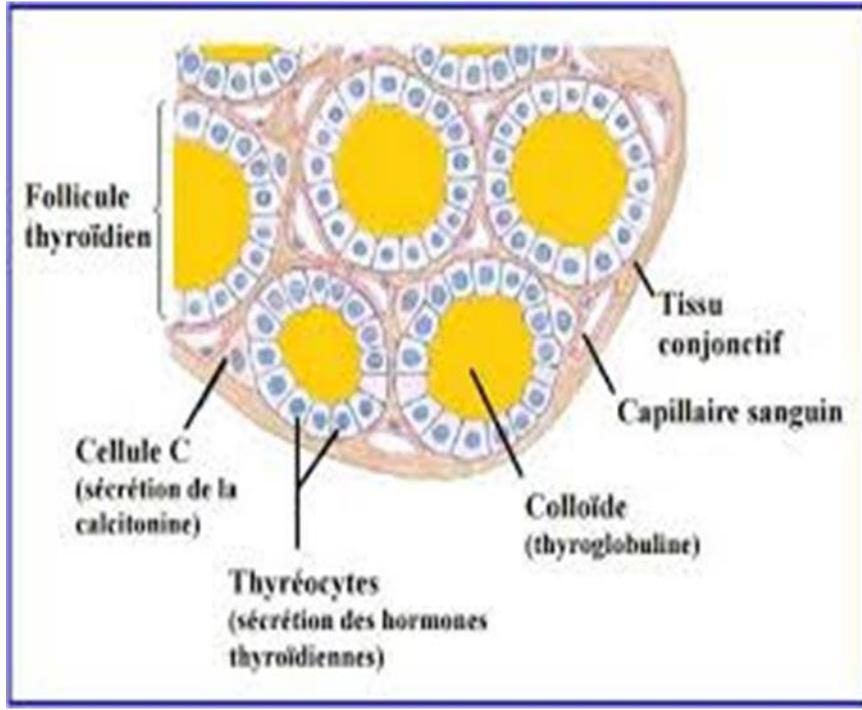


Figure 5: Schéma d'une coupe histologique de la glande thyroïdienne.

1.1.4 Physiologie :

1.1.4.1 Les molécules mises en jeu dans la synthèse des hormones thyroïdiennes :

a- L'iodure :

La synthèse des hormones thyroïdiennes se fait principalement et obligatoirement par l'iode qui est un oligoélément appartenant à la famille des halogènes, il se présente sous forme d'iodures (I^-) qui est ingéré sous forme d'iode alimentaire (I_2) et transporté vers la glande thyroïde sous sa forme ionique. Il est incorporé dans la thyroglobuline (Tg) et stocké comme précurseur d'hormone iodée.

L'entrée de I^- via les protéines de transport de Cl^- ne peut pas conduire à son accumulation thyroïdienne. Cela nécessite qu'un mécanisme spécifique de haute affinité pour l'absorption de I^- en place dans le thyrocyte. En effet, le transporteur qui répond à ce besoin est le symporteur NIS (16).

La glande thyroïde humaine normale contient environ 10 mg d'iode, ce qui correspond à une concentration 10000 fois supérieure à la concentration d'iode dans le sang. Presque tout l'iode thyroïdien est sous forme organique. Bien que la présence d'iode dans la thyroïde soit connue depuis à peu près un siècle, le concept selon lequel l'iodure pourrait être concentré par la thyroïde, indépendamment de son devenir métabolique ultérieur, ne s'est développé qu'à la suite des premières études avec l'iode radioactif (17).

Un ion d'iodure est soumis à quatre étapes de transport transmembranaire qui sont :

- Un flux vers l'intérieur du thyrocyte à travers la membrane plasmique basolatérale.
- Un passage dans la lumière à travers la membrane plasmique apicale.

- Un passage de la lumière vers la cellule à travers la membrane plasmique apicale.
- Un flux de la cellule vers l'extérieur à travers la membrane plasmique basolatérale.

Ce système de transport est complètement en équilibre (18).

b- La thyroglobuline : (la pro hormone thyroïdienne) :

La thyroglobuline (Tg) est le principal produit protéique synthétisé dans la glande thyroïde et peut représenter jusqu'à 75% de la teneur en protéines des thyroïdes de mammifères. En raison qu'elle occupe un rôle essentiel dans la synthèse des hormones thyroïdiennes et leurs stockage (19).

La thyroglobuline est l'une des rares protéines iodées naturelles. Elle est halogénée dans la glande thyroïde des Vertébrés et peut être aisément marquée par voie biologique par l'un ou l'autre des isotopes de l'iode.

L'halogène est présent dans deux dérivés de la tyrosine : la 3-mono-iodotyrosine et la 3,5-diiodotyrosine, dans deux iodothyronines : la thyroxine et la 3,5,3'-triiodothyroxine et, accessoirement, dans l'iodohistidine (20).

Après l'iodation, la structure de la Tg subit des changements dans la structure, le coefficient de sédimentation et la stabilité. Avant la sécrétion, la Tg naissante se replie via des intermédiaires tels que le disulfure agrégats liés et monomères non pliés et va transformer en monomères puis dimères dans le réticulum endoplasmique. L'agrégation transitoire liée au disulfure se produit normalement pendant le pliage de la Tg (21).

La modification post-traductionnelle la plus spécifique de la Tg est l'iodation conduisant à la synthèse de la thyroxine (3,3,5,5-tétraiodothyronine) T4 et (3,3,5-triiodothyronine) T3.

En effet, grâce aux actions combinées du symporteur (Na^+ / I^-) (symporteur NIS), oxydase à double fonction (DUOX) et thyroperoxydase (TPO), l'iodure devient lié de manière covalente à résidus de tyrosyls sur la Tg pour former des mono- ou diiodotyrosine (MIT ou DIT, respectivement).

Les paires sélectionnées des résidus DIT servent d'unités hormonogéniques fonctionnelles : une réaction de couplage permet à un donneur DIT d'apporter son iodophényl groupe via une liaison quinol-éther à un accepteur DIT qui sert de site de formation de T4. Un couplage analogique d'un donneur MIT avec un accepteur DIT conduit à la formation de T3 (18).

c- Thyroperoxydase : (enzyme clé de l'hormonogénèse) :

La peroxydase thyroïdienne humaine (TPO) est la principale enzyme responsable pour la biosynthèse des hormones thyroïdiennes triiodothyronine (T3) et thyroxine (T4).

La TPO catalyse deux réactions vitales dans la biosynthèse des hormones thyroïdiennes: l'iodation des résidus tyrosine dans la thyroglobuline, et couplage des iodotyrosines résultantes pour former les hormones thyroïdiennes T3 et T4 (6).

La TPO humain (hTPO) est l'antigène microsomique thyroïdien impliqué dans les maladies thyroïdiennes auto-immunes (22).

Le gène du TPO humain est situé sur le chromosome 2 et code pour une protéine de 933 acides aminés. La protéine du TPO mature a un poids moléculaire d'environ 100 kDa et se compose d'un large N-terminal ectodomaine extracellulaire suivi de courtes régions transmembranaires et cytoplasmiques (23).

La peroxydase thyroïdienne (TPO) est une enzyme unique localisée dans la membrane apicale des cellules folliculaires thyroïdiennes impliquées dans la biosynthèse de l'hormone thyroïdienne. La TPO possède deux sites actifs qui facilitent l'iodation des résidus de tyrosine dans la thyroglobuline (Tg) en étroite conjonction avec la double oxydase (DUOX) et l' H_2O_2 suivie par couplage intrachaîne de deux résidus iodotyrosines pour former la thyroïde hormone.

Le peroxyde d'hydrogène, qui est nécessaire pour ces processus, est fourni par les protéines du DUOX. La proximité et l'interaction fonctionnelle entre la TPO et la DUOX réduit les dommages oxydatifs causés par l' H_2O_2 extracellulaire (24).

d- Le système générateur du H_2O_2 :

La membrane plasmique thyroïdienne contient un système générateur de H_2O_2 régulé par le Ca^{2+} et dépendant du NADPH qui fournit l' H_2O_2 pour la biosynthèse des hormones thyroïdiennes catalysée par la thyroïde-peroxydase. La nature moléculaire de la chaîne de transport d'électrons associée à la membrane qui génère l' H_2O_2 dans la thyroïde est inconnu, mais des observations récentes indiquent qu'une flavoprotéine contenant un groupe protétique FAD (flavine adénine dinucléotide) est impliquée.

Les hormones thyroïdiennes sont synthétisées sur la surface apicale des cellules folliculaires pendant ou après la fusion des vésicules d'exocytose avec la membrane apicale. Les deux réactions finales, l'iodation des résidus tyrosyl de thyroglobuline et leur couplage qui forme l'hormone, sont catalysés par la peroxydase thyroïdienne dans la présence d' H_2O_2 . La concentration d' H_2O_2 contrôle les relatifs taux des deux réactions. L'excès d' H_2O_2 est nocif pour les cellules et sa production doivent donc être bien régulées in vivo. La génération d' H_2O_2 est contrôlée par la thyrotropine dans les cellules intactes (25).

L' H_2O_2 est une molécule impliquée dans la réaction d'oxydation de l'iode par la thyroperoxydase (TPO). Il est produit en grande quantité par rapport aux quantités d'iode incorporées dans les protéines (26).

La glande thyroïde est le seul organe endocrinien qui nécessite du peroxyde d'hydrogène pour la formation d'hormones thyroïdiennes (27).

e- Le symporteur NIS :

Le NIS est une glycoprotéine de poids moléculaire d'environ 87 kDa et comportant 643 acides aminés.

L'expression du NIS est retrouvée par immunomarquage sur la membrane basolatérale des cellules folliculaires thyroïdiennes.

L'iode apporté par l'alimentation générale est transformé en iodeure au niveau intestinal puis capté par la cellule thyroïdienne. C'est à ce stade qu'intervient le NIS en assurant le cotransport de deux ions Na^+ puis d'un ion I^- de manière séquentielle et ordonnée. La pompe

membranaire Na^+/K^+ ATPase génère l'énergie nécessaire à ces transports ioniques par un gradient de concentration en Na^+ (28).

Le symporteur NIS est exprimé sur la membrane basolatérale du thyrocyte où il assure le transport dans les cellules des iodures, conjointement aux ions sodiques. Ce transport se fait de manière stoechiométrique, 2 Na^+ pour 1 I^- , avec une fixation séquentielle et ordonnée des ions : en premier les ions Na^+ suivi de l'ion I^- . La force nécessaire pour une activité contre un gradient électrique, est générée par le gradient de concentration transmembranaire en sodium maintenu grâce à la pompe Na^+/K^+ ATPase.

Le transport des iodures est aboli par les inhibiteurs de la pompe Na^+/K^+ ATPase et par des inhibiteurs compétitifs du NIS : les ions perchlorates ClO_4^- , et les ions thiocyanates SCN^- (29).

f- La pendrine :

Cette protéine est un transporteur chlorure/iodure (Cl^-/I^-) qui s'exprime sur la membrane apicale du thyrocyte et participe aux mouvements des iodures entre le cytoplasme et l'espace colloïdal. Sa découverte résulte de l'analyse génomique de sujets atteints d'une maladie génétique, le « pendred syndrome », de transmission autosomique récessive et caractérisée cliniquement par une surdité congénitale neurosensorielle et un goitre.

L'activité de la pendrine pourrait influencer la concentration intracellulaire en iodures et ainsi participer à la modulation de l'activité du NIS. L'altération du fonctionnement de la pendrine affecterait ainsi le fonctionnement thyroïdien (29).

1.1.4.2 Réaction de couplage :

La synthèse de T3 et T4 est réalisée par le transfert d'un groupe iodophénoxy d'un résidu MIT ou DIT appelé « donneur » sur un résidu DIT appelé « accepteur ». Cela mène à un dérivé d'éther de quinol instable qui se décompose en T3 ou T4 résidus d'iodothyronine au site accepteur et une déhydroalanine résidu sur le site du donneur. La formation de l'éther de quinol nécessite une oxydation monovalente préalable de l'iodotyrosine résidus donneurs et accepteurs. La TPO semble être principalement responsable de catalyser les oxydations des iodotyrosines. On pense que le couplage des iodothyrosines dépend du pH, puisque la formation d'anions facilite l'élimination d'un électron sous conditions oxydatives, ce qui soutient l'implication des radicaux phenoxy dans la synthèse d'iodothyronine. In vivo, c'est principalement la T4 qui se forme dans la thyroglobuline.

La structure de TG est critique pour la réaction de couplage, car elle permet le positionnement des donneurs et accepteurs d'iodotyrosine dans une position antiparallèle, qui est critique pour la formation du dérivé de l'éther de quinol. Sur les 25 à 30 résidus de tyrosine pouvant être iodés par le TPO, seuls cinq à seize peuvent être couplés pour former 2 à 8 molécules de T4 et T3. Les accepteurs clés des résidus sont situés aux deux extrémités de la chaîne Tg (30).

1.1.4.3 Structure des hormones thyroïdiennes :

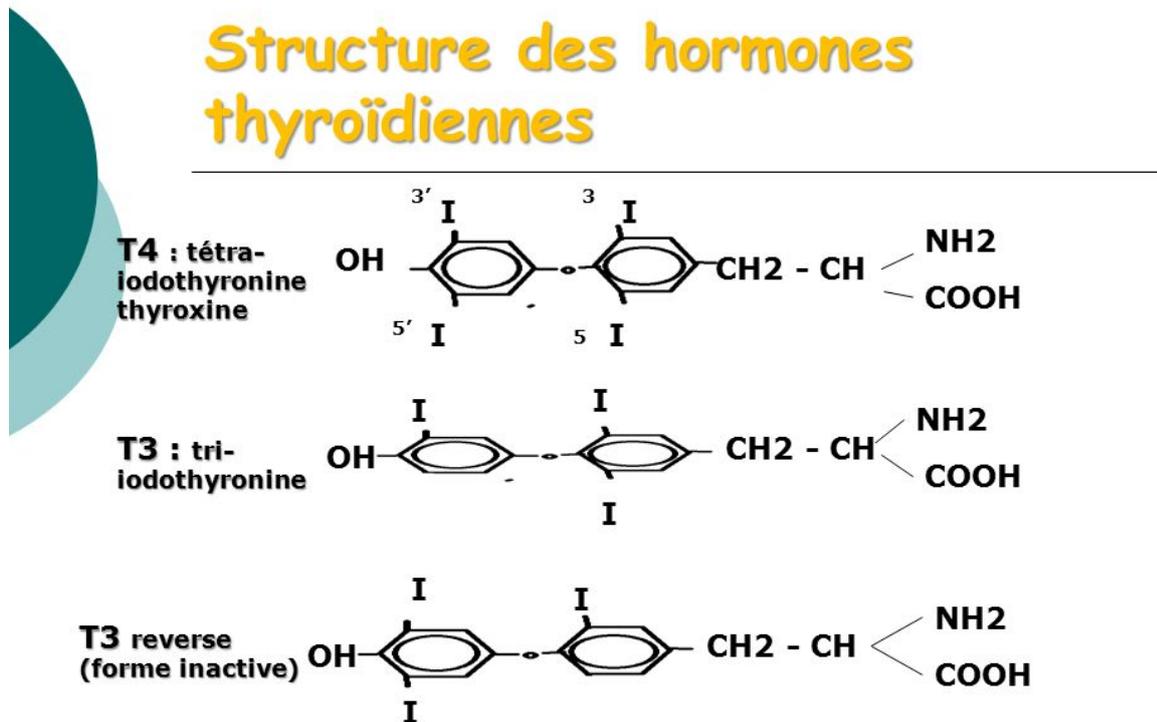


Figure 6: Structure des hormones thyroïdiennes.

Ces hormones possèdent la même structure organique mais se différencient entre elles par le nombre et la position d'atomes d'iodes.

La durée de vie des hormones thyroïdiennes T3 et T4 est différente, elle est de 24 h pour la T3 et de 6 à 7 j pour la T4 (31).

1.1.4.4 hormonogénèse :

La modification post-traductionnelle la plus spécifique de la Tg est l'iodation conduisant à la synthèse de la thyroxine (3,3,5,5-tétraiodothyronine) T4 et (3,3,5-triiodothyronine) T3. En effet, grâce aux actions combinées du Na⁺/I⁻ Symporteur (Symporteur NIS), l'oxydase à double fonction (DUOX) et thyroperoxydase (TPO), l'iodure devient lié de manière covalente aux résidus de tyrosyls sur la Tg pour former des mono ou diiodotyrosine (MIT ou DIT) respectivement.

Les paires sélectionnées de résidus DIT servent d'unités hormonogéniques fonctionnelles : une réaction de couplage permet à un donneur DIT d'apporter son groupe iodophényle via une liaison quinol-éther à un accepteur DIT qui sert de site de formation de T4. Un couplage analogue d'un donneur MIT avec un accepteur DIT conduit à la formation du T3 (31).

La formation d'hormones thyroïdiennes (T3 et T4) a également fait l'objet d'une enquête approfondie. L'hormonogénèse thyroïdienne entraîne la conversion d'une iodotyrosine «accepteur» en un résidu hormonal et une iodotyrosine «donneuse» en un résidu dehydroalanine (21).

1.1.4.5 Libération des hormones thyroïdiennes :

Le processus de libération des hormones thyroïdiennes commence par la protéolyse du Tg qui peut se produire à l'extérieur ou à l'intérieur des thyrocytes. Les cathepsines à cystéine B, K, L et S sont localisées au niveau de l'espace extracellulaire de la membrane plasmique apicale et au sein du système endolysosomal des cellules thyroïdiennes. L'endocytose de la Tg de la lumière folliculaire se produit par macro et micropinocytose à la surface apicale des thyrocytes. Les molécules de Tg sont très probablement internalisées par endocytose en phase liquide, mais aussi par endocytose médiée par les récepteurs comme la mégaline qui pourrait être impliquée dans la transcytose de Tg peu iodé. Lorsque des phagolysosomes se forment, la protéolyse des thyroglobulines se produit à un pH bas à l'intérieur de ces structures subcellulaires, en particulier par les endopeptidases cathepsines et exopeptidases. En conséquence, la libération de T3 dépend de sa teneur en molécule Tg, mais aussi de l'activité de la désiodinase thyroïdienne. L'iodure libéré après la désiodination de l'iodotyrosine peut être également recyclé par la thyroïde. La TSH stimule l'endocytose de la Tg et les activités des iodothyronines désiodinases thyroïdiennes, augmentant ainsi la sécrétion d'hormones thyroïdiennes. La T4 et la T3 sont libérées de la cellule thyroïdienne par des transporteurs présents au niveau de la membrane plasmique basolatérale des thyrocytes (30).

1.1.4.6 Transport des hormones thyroïdiennes :

Les hormones thyroïdiennes sont des molécules hydrophobes. En conséquence, la majorité des hormones thyroïdiennes sont liées aux protéines plasmatiques, à la globuline (TBG), transthyréline (préalbumine) et albumine sérique. L'hypothèse de l'hormone libre postule que seules les fractions libres du T3 et T4 sont disponibles pour l'absorption cellulaire, tandis que la fraction liée aux protéines sert de pool tamponné qui sécurise la disponibilité omniprésente des hormones. En tant que métabolites d'acides aminés contenant un fragment d'acide aminopropionique, les hormones thyroïdiennes devraient avoir besoin de transporteurs de protéines pour les aider à traverser la membrane plasmique. Plusieurs systèmes de transport des hormones thyroïdiennes ont été décrits, par exemple, un Na⁺ dépendant, à haute affinité présent à la fois dans le foie et d'autres types de cellules. Certains chercheurs ont découvert que l'absorption d'hormones thyroïdiennes s'est produite par les systèmes d'absorption des acides aminés L et T, tandis que plus tard également des transporteurs d'anions organiques ont été trouvés pour transporter l'hormone thyroïdienne (32).

Malgré des décennies de recherches et de preuves publiées par différents laboratoires suggérant l'implication de mécanismes médiés par les porteurs, on a longtemps cru que l'hormone thyroïdienne traversait la membrane plasmique par diffusion passive.

Un examen détaillé de ces premières études sur les mécanismes de transport de ces hormones a été publié en 2001. Plusieurs transporteurs de différentes familles de protéines ont été identifiés et qui sont capables de transporter l'iodothyronine. Cela inclut des membres des transporteurs d'anions organiques polypeptidiques (OATP), le polypeptide co-transporteur de Na-taurocholate (NTCP), les transporteurs d'acides aminés de type L LAT1 et LAT2, et les

transporteurs de monocarboxylate MCT8 et MCT10. Le transporteur OATP1C1 est particulièrement intéressant en raison de son spécificité tissulaire (cerveau) et substrat de la T4 (33).

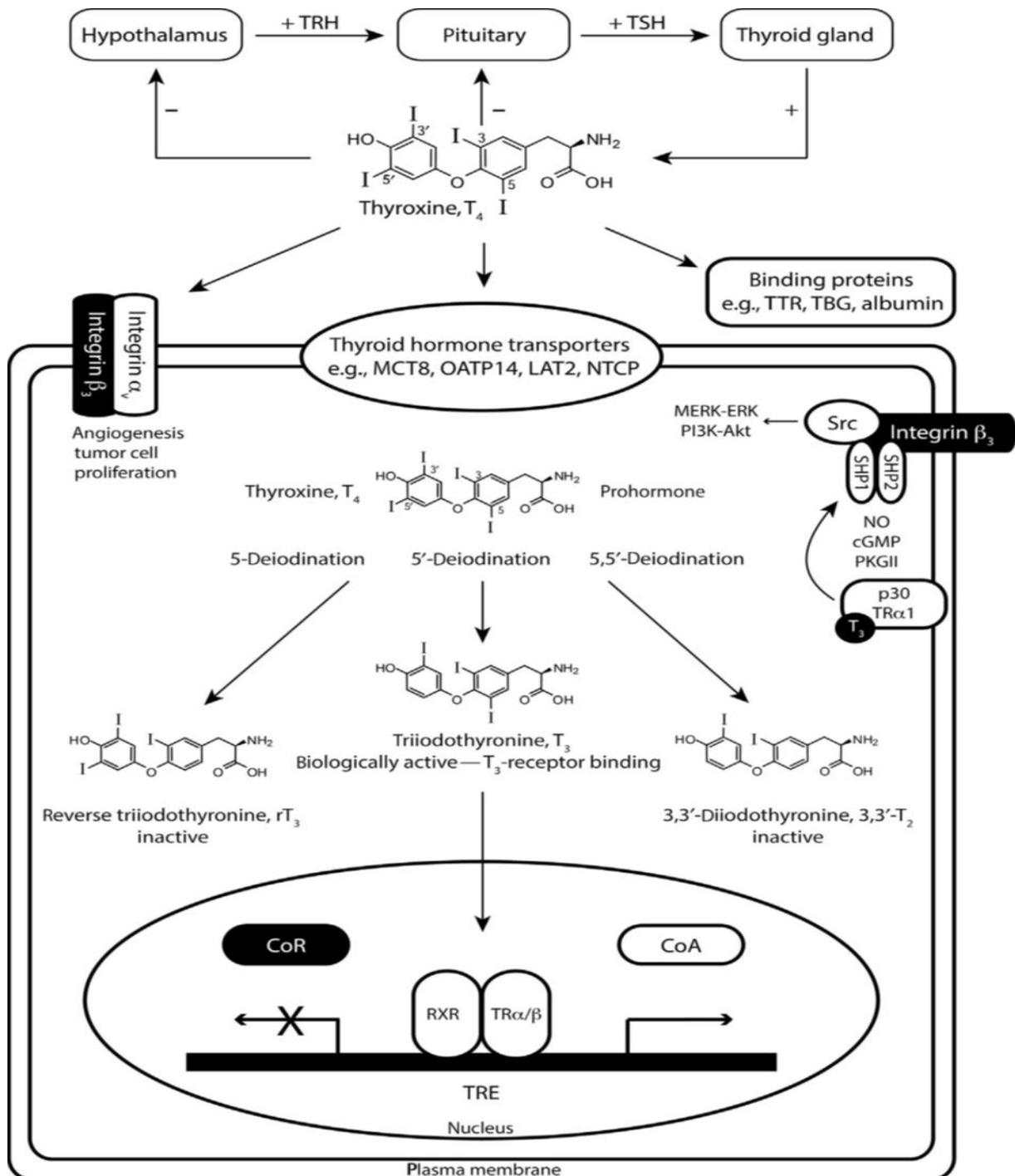


Figure 7: Schéma de l'hormonogénèse thyroïdienne.

I.1.4.7 Effets des hormones thyroïdiennes :

La glande thyroïde est régulée par la thyroïdolibérine (TRH) et la thyroïdostimuline (TSH). En plus de TRH / TSH sont régulés par rétroaction de la TH, il existe une modulation centrale par des signaux nutritionnels, tels que la leptine, comme ainsi que des peptides régulant l'appétit (34).

a- Effets sur la croissance et le développement :

Les hormones thyroïdiennes sont indispensables à la croissance et au développement, en particulier pour le système nerveux central et pour l'os.

*** Croissance et développement du système nerveux central :**

Sur le SNC, leur rôle est primordial en particulier durant les premiers mois de vie. Elle participe aux mécanismes de maturation et de mise en place des connexions neuronales ainsi qu'à la myélinisation. Une carence durant cette période s'accompagne d'un retard mental pouvant être sévère (crétinisme). L'excès d'hormones thyroïdiennes est également délétère, la différenciation étant accélérée au détriment de la prolifération neuronale. Chez l'adulte, les hormones thyroïdiennes participent également au fonctionnement du système nerveux central, l'hypothyroïdie pouvant s'accompagner d'un ralentissement et de somnolence, l'hyperthyroïdie étant caractérisée par une excitabilité et une irritabilité.

*** Croissance et développement du squelette :**

Pendant la période fœtale, les hormones thyroïdiennes ne sont pas nécessaires à la croissance mais à la différenciation et à la maturation osseuse, leur absence s'accompagnant d'un retard d'apparition des centres d'ossification épiphysaires. Durant la période postnatale, les TH deviennent indispensables à la croissance et continuent de contrôler la maturation et la différenciation osseuses. Elles agissent en synergie avec l'hormone de croissance (GH). Cette dernière favorise la chondrogénèse et la croissance du cartilage, tandis que les hormones thyroïdiennes permettent la maturation et une ossification du cartilage. En outre, elles favorisent la sécrétion de GH et potentialise les effets de l'IGF-1. Chez l'adulte, les hormones thyroïdiennes sont également impliquées dans les phénomènes d'ostéosynthèse et de résorption osseuse, l'hyperthyroïdie s'accompagnant d'un risque d'ostéoporose (35).

b- Effet tissulaire :

*** Au niveau cardiaque :**

les TH exercent un effet chronotrope positif et inotrope positif. La fonction cardiaque est également indirectement affectée par les effets vasculaires. Les TH réduisent la résistance vasculaire conséquence de l'augmentation du taux métabolique et par des effets directs sur les voies de signalisation régulant le tonus musculaire lisse vasculaire. En particulier, les TH régulent une baisse de l'expression des récepteurs vasculaires de type 1 de l'angiotensine II, et réduisent la réponse contractile à l'angiotensine II, et augmentent la production d'oxyde nitrique (NO). À son tour, la vasodilatation périphérique active les réflexes vasopresseurs, induisant une tachycardie, active le système rénine-angiotensine-aldostérone, et favorise la réabsorption rénale du sodium et l'expansion de la précharge (36).

* Au niveau musculaire :

les TH contrôlent la contraction et le métabolisme de la créatine. La carence en TH s'accompagne d'une augmentation de volume des muscles squelettiques (infiltrés par des substances mucoïdes). L'hyperthyroïdie s'accompagne d'une hyperexcitabilité musculaire et d'une amyotrophie dans les formes sévères (35).

*Système gastro-intestinale :

Augmentation de la motilité gastrique, augmente l'appétit et la sécrétion du "suc gastrique" (1).

* Hématopoïèse et coagulation :

Les TH participent à la régulation de l'hématopoïèse et du métabolisme du fer, l'hypothyroïdie s'accompagnant d'une anémie (35).

Des preuves cliniques indiquent que l'hyperthyroïdie améliore la coagulation et augmente le risque de thrombose. In vitro et des preuves cliniques impliquent de multiples mécanismes pour ce risque. Des actions génomiques de l'hormone thyroïdienne T3 via un récepteur nucléaire de ont été impliqués, mais des preuves récentes montrent que les mécanismes non génomiques initiées au niveau du récepteur de la L-thyroxine (T4) sur l'intégrine plaquettaire sont prothrombotiques (37).

* Appareil génital masculin :

au cours des deux dernières décennies, plusieurs études expérimentales et cliniques ont démontré que l'hormone thyroïdienne joue un rôle important dans le développement des testicules et leur fonctionnement. Il est désormais établi que la triiodothyronine (T3) régule la maturation et la croissance des testicules, contrôlant la prolifération des cellules de Sertoli et de Leydig et leur différenciation au cours du développement testiculaire chez le rat et d'autres espèces de mammifères (38).

c- Effets métaboliques :

*Métabolisme basal :

Les hormones thyroïdiennes augmentent la thermogénèse obligatoire à la suite de la stimulation de nombreuses voies métaboliques impliquées dans le développement, le remodelage et l'apport d'énergie aux tissus. En plus, les hormones thyroïdiennes peuvent stimuler spécifiquement certains mécanismes thermogéniques sélectionnés au cours de l'homéothermes. Les hormones thyroïdiennes jouent également un rôle essentiel dans la thermogénèse facultative interagissant avec le système nerveux sympathique (SNS) à différents niveaux.

L'hypothyroïdie peut s'accompagner de frilosité tandis que l'hyperthyroïdie est caractérisée par une thermophobie (39).

*Métabolisme glucidique :

Les hormones thyroïdiennes sont hyperglycémiantes (elles majorent l'absorption intestinale de glucides et favorisent la production étiatique de glucose) (35).

*Métabolisme lipidique :

Les TH régulent le taux du cholestérol sérique en stimulant sa synthèse hépatique, l'absorption sérique et la conversion intrahépatique en acide biliaires. Les TH induisent modestement l'expression des gènes de 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl coenzyme A (HMG CoA) réductase et

du farnésyl pyrophosphate pour favoriser la synthèse du cholestérol. Cependant, les TH induisent fortement l'expression du gène et de la protéine de LDL-R et d'ApoA1, qui augmentent l'absorption du cholestérol dans le foie. En revanche, les patients avec une hypothyroïdie ont généralement une hypercholestérolémie et une accumulation du LDL dans le foie, qui peut être normalisée après remplacement des TH (40).

***Métabolisme protéique :**

Les hormones thyroïdiennes augmentent la synthèse protéique mais ont également un effet catabolisant, qui devient prépondérant à doses supraphysiologiques.

***Métabolisme hydro minéral :**

Les hormones thyroïdiennes augmentent la filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal. L'hypothyroïdie s'accompagne ainsi d'œdème (35).

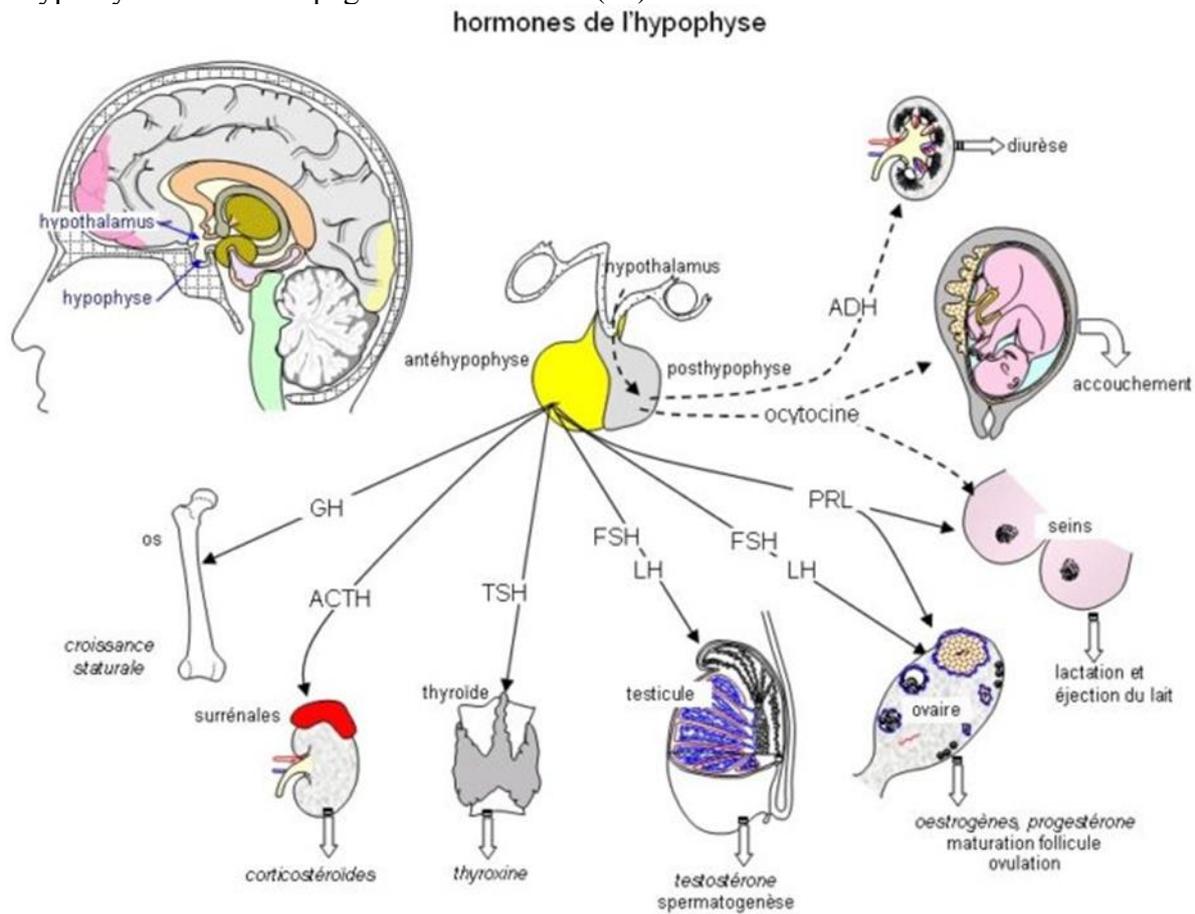


Figure 8: Schéma représentant les effets naturels des hormones thyroïdiennes.

Tableau I: principaux effets des hormones thyroïdiennes.

TABLEAU 17.2		Principaux effets des hormones thyroïdiennes (T₄ et T₃)	
Processus ou système touché	Effets physiologiques normaux	Effets de l'hyposécrétion	Effets de l'hypersécrétion
Métabolisme basal/régulation de la température	Stimulent la consommation d'oxygène et accélèrent le métabolisme basal; augmentent la production de chaleur; facilitent les effets du système nerveux sympathique	Diminution du métabolisme basal; diminution de la température corporelle; intolérance au froid; perte d'appétit; gain pondéral; diminution de la sensibilité aux catécholamines	Augmentation du métabolisme basal; augmentation de la température corporelle; intolérance à la chaleur; augmentation de l'appétit; perte pondérale; augmentation de la sensibilité aux catécholamines pouvant causer l'hypertension artérielle
Métabolisme des glucides, des lipides et des protéines	Favorisent le catabolisme du glucose; mobilisent les lipides; essentielles à la production d'énergie pour la synthèse des protéines; facilitent la synthèse hépatique de cholestérol	Diminution du métabolisme du glucose; augmentation des taux sanguins de cholestérol et de triglycérides; diminution de la synthèse des protéines; œdème	Augmentation du catabolisme du glucose, des protéines et des lipides; perte pondérale; diminution de la masse musculaire
Système nerveux	Favorisent le développement du système nerveux chez le fœtus et le nourrisson; nécessaires au fonctionnement du système nerveux chez l'adulte	Chez l'enfant, ralentissement ou déficience du développement cérébral, arriération mentale; chez l'adulte, diminution des aptitudes mentales, dépression, parésies, troubles de la mémoire, diminution des réflexes	Irritabilité, agitation, insomnie, exophtalmie, changements de la personnalité
Système cardiovasculaire	Favorisent le fonctionnement normal du cœur	Diminution de l'efficacité de l'action de pompage du cœur; diminution de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle	Augmentation de la fréquence cardiaque et palpitations; hypertension artérielle; si prolongée, cause l'insuffisance cardiaque
Système musculaire	Favorisent le développement et le fonctionnement des muscles	Hypotonie; crampes musculaires; myalgie	Atrophie et faiblesse musculaires
Système osseux	Favorisent la croissance et la maturation du squelette	Chez l'enfant, retard de la croissance, arrêt de la croissance squelettique, proportions inadéquates du squelette; chez l'adulte, douleurs articulaires	Chez l'enfant, croissance squelettique excessive au début, suivie par la soudure précoce des cartilages épiphysaires et l'atteinte d'une faible taille; chez l'adulte, déminéralisation squelettique
Système digestif	Favorisent la motilité et le tonus gastro-intestinaux; accroissent la sécrétion de sucs digestifs	Diminution de la motilité, de l'activité sécrétrice et du tonus gastro-intestinaux; constipation	Motilité gastro-intestinale excessive; diarrhée; perte d'appétit
Système génital	Permettent le fonctionnement normal des organes génitaux et stimulent la lactation chez la femme	Diminution de la fonction ovarienne; stérilité; diminution de la lactation	Chez la femme, diminution de la fonction ovarienne; chez l'homme, impuissance
Système tégumentaire	Favorisent l'hydratation de la peau et stimulent son activité sécrétrice	Peau pâle, épaisse et sèche; œdème facial; cheveux rudes et épais	Peau rouge, mince et humide; cheveux fins et doux; ongles mous et minces

II. La thyroïdite d' Hashimoto :

II.1 Définition :

La thyroïdite auto-immune, également connue sous le nom de thyroïdite lymphocytaire chronique ou de Hashimoto, est caractérisée par une infiltration de la glande thyroïde par les cellules inflammatoires et la production d'auto-anticorps dirigés contre les antigènes spécifiques de la thyroïde, la thyroglobuline et thyroperoxydase. Elle s'accompagne d'une hypothyroïdie due à la destruction et éventuellement au remplacement fibreux des cellules folliculaires (3).

II.2 Epidémiologie :

Il s'agit de la thyroïdite la plus fréquente et elle est 10 à 20 fois plus répandue chez les femmes que chez les hommes. Dans les zones dépourvues en iode, c'est la principale cause d'hypothyroïdie (41).

L'HT a l'incidence la plus élevée chez les individus blancs et la plus faible chez les Noirs et les insulaires d'Asie / du Pacifique (42).

L'incidence moyenne et la prévalence de l'hypothyroïdie spontanée, en conséquence de l'AIT, étaient respectivement de 3,5 à 5/1 000 chez les femmes (âge moyen de 57 ans) et de 0,6 à 1/1000 chez l'homme (43).

Les données actuelles ont montré des taux d'incidence d'AIT plus élevés que des études plus anciennes. Cela peut être du soit à une incidence accrue de la maladie ou à d'autres raisons par exemple, à la conception de l'étude ou à un test de diagnostic. Cependant, l'augmentation de l'incidence de l'AIT dans le monde est une réalité (44).

L'incidence annuelle de la thyroïdite de Hashimoto dans le monde est estimée à 0,3 à 1,5 cas pour 1000 personnes (45).

La prévalence de la thyroïdite auto-immune (la thyroïdite d'Hashimoto) est difficile à évaluer car les données de laboratoire sont fréquentes (11% d'une population générale) mais pas toujours associées avec des signes ou symptômes cliniques de la dysthyroïdie locale ou généralisée (1,5 à 3% d'une population générale) (46).

La prévalence de l'HT varie géographiquement en fonction de la race, ainsi qu'entre des zones de carence en iode, de plus elle est plus fréquente à un âge avancé et chez la femme (avec un ratio F / H d'environ 6/1) (47).

II.3 Physiopathologie :

La forme classique de HT, qui présente une forme élargie, grisâtre et ferme de la thyroïde, se caractérise par l'infiltration interstitielle des cellules hématopoïétiques mononuclées, principalement composées de lymphocytes avec plasmocytes et macrophages. Les lymphocytes s'organisent en véritables follicules lymphoïdes (appelés tertiaires ou ectopiques), à compartiments topologiques ; les cellules T dans le cortex et des cellules B au centre, souvent affichant des centres germinatifs clairs. Les lymphocytes entrent en contact étroit avec les thyrocytes et seraient les médiateurs de la destruction des thyrocyte. Parfois, les

lymphocytes pénètrent dans le cytoplasme du thyrocyte, un phénomène connu sous le nom d'emperipolèse (48).

Les facteurs spécifiques à l'origine de l'auto-immunité contre la thyroïde ne sont pas connus, mais de nombreuses études ont été reconnues que le développement de l'auto-immunité est le plus probablement un processus impliquant à la fois des facteurs génétiques et environnementaux. Cela conduit à une présentation accrue de l'antigène par des cellules présentatrices d'antigène (APC), une présentation inappropriée des antigènes HLA de classe II par les cellules folliculaires thyroïdiennes et diminution de la tolérance immunitaire va entraîner un développement des processus auto-immunes, principalement de type Th1, est responsable de l'augmentation de la production de cytokines TNF- α , IFN- γ et IL-1 et la destruction du tissu thyroïdien avec développement ultérieur du tissu fibreux est médié par le processus d'apoptose, Cytotoxicité CD8+, changement des jonctions cellulaires et activation du complément (49).

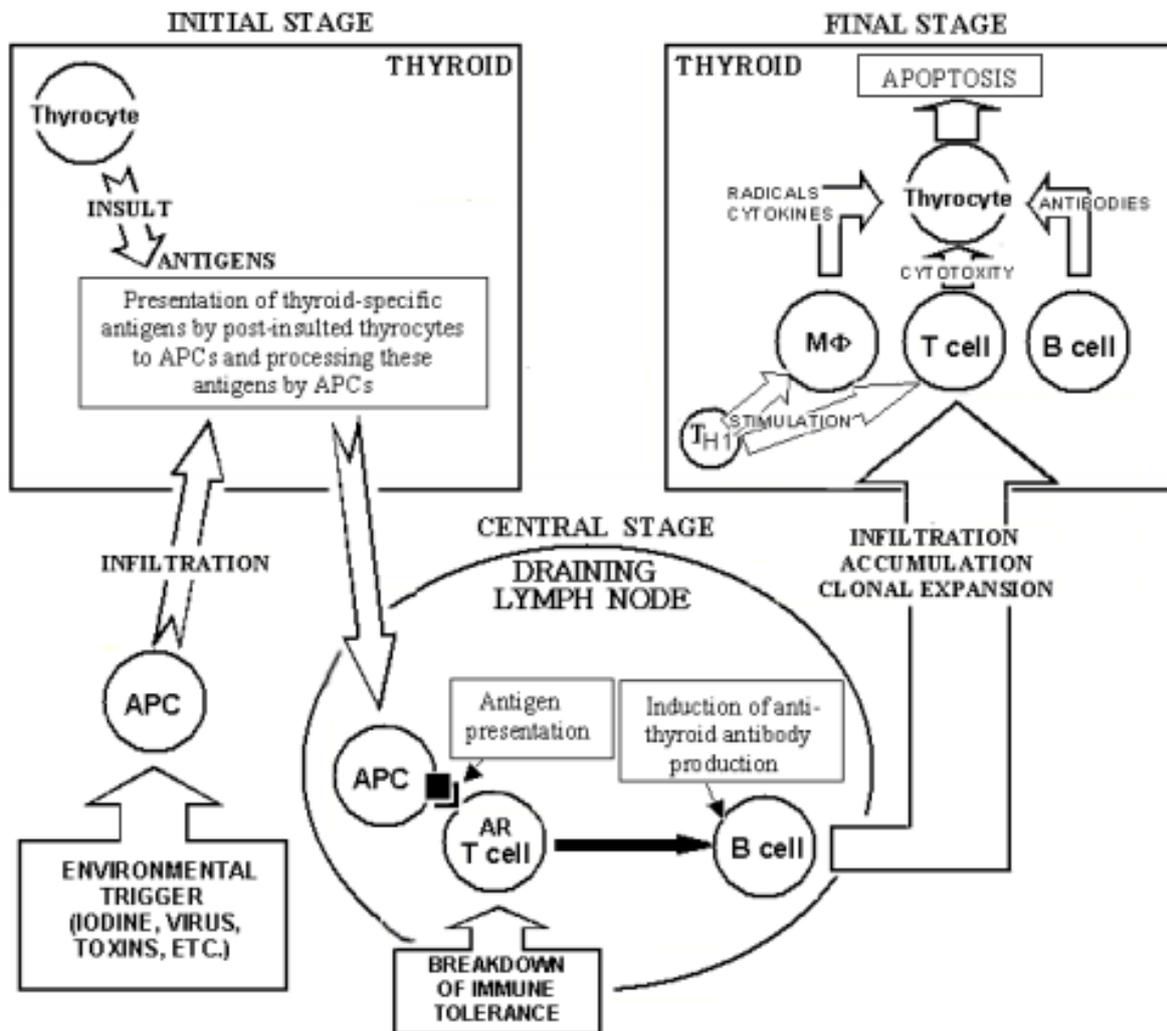


Figure 9: physiopathologie de la thyroïdite d'Hashimoto

II.3.1 Immunité humorale

L'activation des cellules B provenant de thyroïde des patients atteints de thyroïdite de Hashimoto est montrée par leur capacité à sécréter spontanément in vitro des anticorps antithyroïde. Ces autoanticorps ont des modes d'action variés et peuvent agir à différents niveaux du métabolisme hormonal.

Les anticorps anti-TPO, qui sont majoritairement des immunoglobulines de types IgG, ils peuvent inhiber l'activité de l'enzyme ou entraîner la lyse des thyrocytes, soit par activation du complément, soit par un mécanisme de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps (ADCC). La toxicité directe de ces anticorps est cependant controversée. En effet, les anticorps maternels anti-TPO, qui passent la barrière placentaire, ne sont pas pathogènes pour le fœtus. Les anticorps anti-Tg n'ont pas d'effet cytotoxique. Ils peuvent former avec la Tg des complexes immuns fixés in situ ou circulants, mais leur rôle pathogène n'est pas clairement établi.

Les anticorps anti-RTSH peuvent stimuler ou bloquer ces récepteurs. Dans les thyroïdites auto-immunes, deux types d'anticorps bloquants ont été individualisés, inhibant la synthèse hormonale et responsables d'une hypothyroïdie, ou inhibant la croissance cellulaire conduisant à une atrophie thyroïdienne.

Ces anticorps bloquants reconnaissent plutôt des épitopes proches de l'extrémité C-terminale.

Enfin, les anticorps anti-NIS peuvent inhiber le captage de l'iode (4).

Tableau II: les principaux autoantigènes thyroïdiens.

Antigène	Fonctions	PM	Site	Fonctions anticorps
TPO	Enzyme	100 kD	Pôle apical Cytoplasme	Cytotoxicité par Complément + ADCC
Tg	Pro hormone	600 kD	Pôle apical Pôle basal Colloïde Sérum	Antihormones
R-TSH	Récepteur	85 kD	Pôle basal	Stimule ou inhibe -la synthèse T3 + T4 -la réplication cellulaire
NIS	Transporteur de l'iode	69 kD	Pôle basal	Blocage transporteur

II.3.2 Chimiockines :

Les chimiockines sont un groupe de protéines de faible poids moléculaire qui recrutent des sous-types de leucocytes et d'autres types de cellules aux sites d'inflammation. Ils le font en interagissant avec des récepteurs couplés aux protéines G, et ils jouent un rôle important dans l'initiation et le maintien immunologique dans la thyroïdite de Hashimoto, ainsi que dans d'autres maladies endocriniennes auto-immunes. Dans la maladie de Hashimoto chez l'être humain, il y a une expression accrue de CXCL9 et CXCL10, et le taux sérique de ces derniers est plus élevé. Le rôle des chimiockines est en cours d'étude avec l'utilisation de modèles animaux (50).

II.3.3 Apoptose :

Le ligand Fas (FasL) est un agent apoptotique et il est membre de famille TNF. FasL existe dans les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) et les cellules tueuses naturelles (NK). La cascade de ligands Fas / FasL représente une voie majeure initiant l'apoptose.

La maladie de Hashimoto est un trouble polygénique à complexe étiopathogénèse. L'apoptose est proposée comme l'un de ses mécanismes. Une augmentation de la mort cellulaire programmée dans les thyrocytes provoque une hypothyroïdie dans la thyroïdite de Hashimoto (51).

L'HT est caractérisée par un processus destructif qui surmonte la capacité potentielle du remplacement thyroïdien, et il a été démontré que l'apoptose est anormalement accéléré pendant la phase pathologique conduisant à une hypothyroïdie clinique. Une clé qui déclenche ce processus de suicide cellulaire dans l'interaction entre Fas et son ligand (FasL).

Fas/Apo1/CD95 est une molécule liée aux membres de récepteur des familles du facteur de nécrose tumorale (TNF) et du facteur de croissance nerveuse (NGF) et il est très important dans le phénomène d'apoptose. Fas ligand (FasL) est un membre de la famille des TNF/NGF (52).

II.3.4 Mécanisme d'hypothyroïdie :

Les cellules T CD4 activées recrutent des cellules T cytotoxiques (CD8) ainsi que les cellules B dans la thyroïde. On pense que la destruction directe des cellules thyroïdiennes par les cellules CD8 est le principal mécanisme responsable de l'hypothyroïdie. Cependant, les auto-anticorps thyroïdiens peuvent également avoir un rôle pathogène. L'anticorps anti-peroxydase thyroïdienne inhibe l'activité de la peroxydase thyroïdienne in vitro mais sont peu susceptibles d'avoir un effet primaire in vivo. Certains patients ont des anticorps cytotoxiques capables de fixer le complément et de provoquer la lyse de la thyroïde, et les complexes du complément terminal ont été détectés sur les cellules thyroïdiennes.

Dépendant des anticorps, la cytotoxicité à médiation cellulaire impliquant une cellule tueuse naturelle (NK) a également été décrite. Les contributions relatives de ces différents mécanismes de destruction thyroïdienne in vivo restent incertains (8).

II.4 Facteurs de risque :

II.4.1 Susceptibilité génétiques :

Comme pour la plupart des maladies auto-immunes, les associations avec les allèles HLA ont été largement étudiées, proursultats contradictoires (Tomer et Davies, 2003). Au départ, il est apparu que le myxœdème primaire et La thyroïdite de Hashimoto chez les Caucasiens avait des associations distinctes avec HLA-DR3 et -DR5, respectivement, mais sous de nombreuses études ont montré que la thyroïdite de Hashimoto est associée à HLA-DR3 et dans une moindre mesure HLA-DR4. La thyroïdite post-partum a une faible association avec HLA-DR5 (53).

Une sensibilité génétique à l'hérédité des motifs d'auto-anticorps thyroïdiens a été établie et l'agrégation familiale des auto-anticorps thyroïdiens est clairement montrée dans une étude récente des familles chinoises. Un travail sur les monozygote des jumeaux discordants pour l'HT a démontré qu'en l'absence de maladie thyroïdienne, ces individus partagent néanmoins une propension à développer des autoanticorps contre la peroxydase thyroïdienne (TPO) qui reconnaissent l'un des 2 principaux épitopes sur ce autoantigène.

La technique de régression de la progéniture sur le dépistage des parents intermédiaires a été utilisé pour montrer que les auto-anticorps thyroïdiens de la sous-classe d'IgG4 présentent une héritabilité, bien que avec des niveaux élevés d'anticorps TPO et de thyroglobuline (Tg), et cela pourrait permettre le développement de nouvelles méthodes de dépistage pour prédire l'évolution de la maladie de Hashimoto(9).

II.4.2 Apport d'iode :

L'HT est la cause d'hypothyroïdie la plus courante dans les régions du monde où l'iode est suffisant. Un apport excessif d'iode est lié à une prévalence de l'AIT plus élevée, tandis que dans les zones carencées en iode, une prévalence plus faible est indiquée. Par exemple, en Chine, l'AIT est retrouvée chez 0,3% des patients des zones faiblement carencées en iode, tandis que chez 1,3% des apport excessif en iode (54).

II.4.3 Crétinisme :

Le crétinisme survient lorsque l'hypothyroïdie congénitale n'est pas traitée pendant de longues périodes et forme d'hypothyroïdie sévère. Le crétinisme se produit dans les régions du monde où il y a une grave carence en iode. Souvent, ces enfants sont nés de mères qui sont également une carence en iode. On pense que la carence en TH maternelle rend la condition plus sévère. S'il y a une carence en sélénium qui l'accompagne, cela peut également aggraver la manifestations neurologiques du crétinisme (55).

II.4.4 Stress :

L'induction de la suppression immunitaire par des mécanismes non spécifiques à l'antigène peut associer des stress psychologique à l'AIT, probablement en raison des effets du cortisol

sur les cellules immunitaires, suivi par une hyperactivité immunitaire qui conduit à l'auto-immunité thyroïdienne (54).

II.4.5 Microchimérisme fœtal :

À l'intérieur des glandes thyroïdiennes maternelles des patientes atteintes d'AITD, des cellules fœtales ont été identifiées. Ces cellules peuvent réagir contre la glande thyroïde et jouent un rôle important dans le développement de l'HT. Mais, à ce jour, ce n'est qu'une hypothèse (54).

II.4.6 Tabac :

Le risque d'évolution vers l'hypothyroïdie patente est supérieur chez les fumeurs, possiblement en relation avec la présence de thiocyanates dans le tabac (4).

II.4.7 Stéroïdes sexuels et grossesse:

Plus de femmes que d'hommes souffrent de thyroïdite de Hashimoto, suggérant un rôle pour les stéroïdes sexuels. Cependant, les femmes âgées peuvent être plus susceptibles d'avoir la thyroïdite d'Hashimoto que les plus jeunes femmes, ce qui suggère que la présence ou l'absence d'oestrogène peut ne pas être le facteur important. Une autre explication possible de la prédominance féminine est l'inactivation asymétrique des chromosomes X, qui a été trouvée dans 34% des jumeaux avec maladie thyroïdienne auto-immune et seulement 11 % des contrôles (56).

II.4.8 Âge :

Le risque de HT est augmenté avec l'âge jusqu'aux extrêmes de la vieillesse et le fait d'être une femme est actuellement le plus grand facteur de risque connue, car les femmes développent une HT jusqu'à 10 fois plus fréquemment que les hommes (57).

Chez les enfants, la maladie de Hashimoto est moins courante et les titres d'anticorps antithyroïdiens sont généralement inférieurs par rapport aux patients adultes. La maladie thyroïdienne auto-immune est rare chez les enfants et les adolescents, et la prévalence de la thyroïdite auto-immune auto-limitante est importante (58).

II.4.9 Exposition aux radiations :

Un taux élevé de thyroïdite auto-immune a été décrit chez des enfants exposés à des catastrophes nucléaires, comme l'accident de Tchernobyl, avec conséquence d'augmentation du risque de problèmes comme le cancer de la thyroïde et les dysfonctionnements thyroïdiens (59).

II.4.10 Vitamine D :

Comme l'a montré une méta-analyse, les taux sériques de vitamine D étaient plus faibles chez les sujets AIT par rapport aux témoins .

Comme différents essais ont montré des résultats différents sur la supplémentation en vitamine D dans l'AIT, une étude chinoise remis en question le rôle de la vitamine D dans l'AIT. Cependant, une revue systématique et une méta-analyse récentes ont montré que après 6 mois de supplémentation en vitamine D, les niveaux des Ac anti-TPO et des Ac anti-Tg diminuent de manière significative, soutenant l'idée de son efficacité à réduire les concentrations d'autoanticorps. Néanmoins, d'autres études à long terme sont nécessaires pour confirmer ces résultats(60).

II.4.11 Sélénium :

Le sélénium, oligo-élément essentiel, est nécessaire à la synthèse et au métabolisme des hormones thyroïdiennes. La glande thyroïde a la teneur en Se la plus élevée incorporée de manière covalente dans plusieurs sélénoprotéines telles que les familles de glutathion peroxydases, thiorédoxine réductases et déiodinases. Ceux-ci contribuent à la biosynthèse des hormones thyroïdiennes, défense antioxydante et contrôle redox des thyrocytes ainsi que le métabolisme des hormones thyroïdiennes. Une carence sévère et persistante en sélénium altère la biosynthèse des hormones thyroïdiennes et exagère également la destruction des structures folliculaires et leur remplacement par des tissus fibroses (61).

II.4.12 Medicaments :

II.4.12.1 Interféron alpha (IFN-Alpha) :

Le traitement avec IFN-alpha peut induire l'apparition de l'AIT et les femmes avec des niveaux élevés d'ac anti-TPO préexistants semblent être à risque d'hypothyroïdie. Il peut exercer une toxicité sur les cellules thyroïdiennes ou provoquer une réponse immunitaire destructive entraînant une hypothyroïdie auto-immune (62).

II.4.12.2 Amiodarone :

L'amiodarone mérite une mention spéciale, c'est un traitement courant pour les arythmies cardiaques chez les nourrissons et les enfants. La molécule est composée d'environ 30% d'iode, qui provoque le blocage de l'absorption dans la normale thyroïde (contrairement aux adultes où elle peut provoquer une hyperthyroïdie). C'est à la fois un inhibiteur non compétitif de T3, se liant au récepteur des hormones thyroïdiennes. L'évolution du blocus peut prendre des semaines après le début du consommation de drogues. Donc, des tests hebdomadaires de la fonction thyroïdienne sont nécessaires pour éviter la possibilité de l'hypothyroïdie profonde marquante (63).

II.4.12.3 Lithium :

Chez les patients présentant une auto-immunité thyroïdienne préexistante, le lithium peut augmenter le taux des anticorps antithyroïdiens sériques et conduit à une hypothyroïdie subclinique ou manifestante. L'estimations de la prévalence des concentrations sériques d'anticorps thyroïdiens chez les patients reçoivent un traitement à long terme avec une gamme de lithium est de 10 à 33 pourcent (64).

II.4.13 Toxiques environnementaux :

L'exposition à des toxiques environnementaux tels que l'hydrocarbures polyaromatiques ou biphényles polyhalogénés, tous les deux sont couramment utilisés dans diverses applications industrielles, il a été montré pour provoquer l'auto-immunité thyroïdienne non seulement dans les animaux expérimentaux mais aussi chez l'homme (65).

II.4.14 Virus d'hépatite C :

Nous avons constaté une prévalence plus élevée d'anticorps anti-virus d'hépatite C chez les patients atteints de la thyroïdite de Hashimoto que chez ceux atteints d'une autre maladie thyroïdienne.

La disparition du virus d'hépatite C est suivie par la diminution de la concentration sérique de ses propres anticorps même les patients avec un résultat négatif présentent un faible titre de ces anticorps. La forte prévalence de ces anticorps chez les patients atteints de la thyroïdite de Hashimoto par rapport à d'autres groupes de maladies thyroïdiennes et avec la normale population suggère que le virus de l'hépatite C peut être responsable du déclenchement de la thyroïdite de Hashimoto (66).

II.5 Cliniques :

A l'examen clinique de la thyroïdite d'Hashimoto, on retrouve généralement un goitre solide et nodulaire. Cependant, chez environ 10% des patients, la thyroïde est atrophique. Lors de la pose du diagnostic, le patient présente dans la plupart des cas une euthyroïdie ou une hypothyroïdie subclinique, rarement une hypothyroïdie manifeste.

Une phase hyperthyroïdienne initiale peut certes se produire, elle est cependant le plus souvent asymptomatique. Chez 3 à 5% des patients chaque année, une hypothyroïdie manifeste se développe avec le temps. Cette progression vers l'hypothyroïdie n'est toutefois pas nécessairement irréversible: la situation métabolique revient à la normale après quelques années chez jusqu'à un quart des patients. Chez certains patients, des phases alternantes d'hypo et d'hyperthyroïdie peuvent se produire (ce qu'on appelle la Hashitoxicose), vraisemblablement en raison de la présence par alternance d'anti corps stimulant la thyroïde (auto-anticorps anti-récepteurs de la TSH [AAc anti-R-TSH]) et d'auto-anticorps bloquant la thyroïde (41).

II.5.1 Système Cardiovasculaire :

Les signes les plus courants de l'hypothyroïdie sont une bradycardie. et une activité atténuée à l'examen précordial.

L'hypothyroïdie est un facteur de risque indépendant de l'infarctus du myocarde (IDM), athérosclérose aortique et événements coronariens et la mortalité par la modification des traditionnels et non traditionnels des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires dont la dyslipidémie. L'hypertension (trois fois plus répandue dans l'hypothyroïdie que dans sujets euthyroïdiens (67).

D'autres résultats caractéristiques mais non spécifiques sont des épanchements péricardiques et œdème non piqueur (68).

II.5.2 Système nerveux :

L'hypothyroïdie manifeste est associée à des déficits d'intelligence générale, de mémoire, d'attention, de vitesse psychomotrice, de compétences visuoperceptuelles et de construction (68), dont aucun ne semble montrer un schéma cohérent de récupération après une intervention avec TRT (70).

En revanche, les capacités soutenues d'attention auditive, la compréhension du langage et les fonctions motrices (c'est-à-dire la force d'adhérence) ne semblent pas être notablement altérées chez les adultes atteints d'hypothyroïdie(70).

Une revue récente de la littérature sur l'hypothyroïdie comme cause de démence n'a trouvé aucune preuve solide d'une réversibilité complète après le traitement(71).

II.5.3 Système reproductif :

Beaucoup de femmes atteintes d'hypothyroïdie éprouvent des irrégularités menstruelles, y compris oligoménorrhée ou anovulation, avec comme conséquence une difficultés de fertilité (72).

II.5.4 Système dermatologique :

Des manifestations dermatologiques spécifiques peuvent comprennent une peau épaisse et sèche, des cheveux clairsemés et une perte de l'aspect des sourcils.

Les patients peuvent avoir survécu une réticulaire sur les extrémités, peau sèche, lèvres épaisses et protubérantes, paupières épaissies et peut-être renversées.

Les cheveux du cuir chevelu peuvent être mince, et les poils pubiens et axillaires peuvent être clairsemés (73) (74).

II.5.5 Système gastrointestinal :

La thyroïdite d'Hashimoto est associée avec un goitre, qui peut également provoquer une dysphagie (75).

Une étude a rapporté le temps moyen de transit œsophagien et de vidange gastrique était significativement prolongé chez les personnes souffrant d'hypothyroïdie par rapport aux témoins sains; tous les participants hypothyroïdiens ont signalé des symptômes dyspeptiques mineurs (76).

La constipation est l'effet intestinal le plus courant de l'hypothyroïdie.

Une petite prolifération bactérienne intestinale a également été décrite. Dans une étude, lorsque des patients ayant des antécédents de hypothyroïdie (mais rendue euthyroïdienne avec de la lévothyroxine thérapeutique respiratoire), 54% étaient trouvés positifs contre 5% chez les témoins (77).

II.5.6 Système respiratoire :

L'hypothyroïdie affecte le système respiratoire et la respiration. Cela est dû à l'action sur la régulation centrale de la respiration, l'innervation et la fonction des muscles respiratoires. L'examen radiologique peut révéler des épanchements pleuraux, qui peuvent rarement provoquer une dyspnée.

En général, les volumes pulmonaires sont normaux, mais il y a des réductions de la capacité respiratoire maximale et de la capacité de diffusion.

L'hypothyroïdie sévère implique des modifications myxœdémateuses des muscles respiratoires, avec dépression des pulsions ventilatoires hypoxiques et hypercapniques. Les patients hypothyroïdiens ont une probabilité accrue pour l'apnée obstructive du sommeil, qui est généralement résolue par la restauration de l'état euthyroïdienne (54).

II.5.7 Système musculaire :

L'hypothyroïdie est également liée aux douleurs musculaires et à la raideur, qui sont aggravées par les températures froides. La contraction et la relaxation musculaire sont retardées. Ce qui provoque une lenteur du mouvement et des secousses tendineuses retardées. La masse musculaire peut être agrandie ou diminuée en raison d'un myxœdème interstitiel (54).

II.5.8 Maladies associés à la thyroïdite de Hashimoto

Les glandes salivaires et lacrymales sont les cibles de Syndrome de Sjogren dans lesquelles se produit une infiltration progressive des lymphocytes et des cellules plasmiques, suivie d'une libération d'auto-anticorps qui entraîne une xérostomie et une kératoconjonctivite sèche.

L'association entre AITD et SS, principalement chez les femmes, est la plus fréquente d'AITD et de troubles rhumatismaux.

La fréquence des auto-anticorps contre les hormones thyroïdiennes circulants (AcHT) a été étudiée dans les SS primaires (pSS), l'arthrite rhumatoïde, thyroïdite d'Hashimoto et maladie de Basedow (47).

L'HT est une maladie auto-immune et il est bien connu que d'autres maladies auto-immunes ont tendance à se regrouper chez le même patient et dans la famille. Par conséquent, lorsque le diagnostic d'une maladie auto-immune est fait, il est obligatoire de rechercher d'éventuelles affections associées.

Certains d'entre eux, comme le vitiligo ou l'alopécie, sont facilement reconnaissables, tandis que d'autres doivent être exclus par un travail approfondi. Les maladies associées les plus courantes sont l'alopécie, le vitiligo, la maladie coéliqua et le diabète insulino-dépendant de type 1. Autres troubles tels que le syndrome de Turner et le syndrome de Down peuvent également être associés à l'HT (74).

De plus, l'hypothyroïdie auto-immune chronique est un composante du syndrome polyglandulaire auto-immune type 2 et de l'insuffisance surrénalienne primaire (72).

II.6 Biologie :

Les troubles biologiques au cours de la thyroïdite d'Hashimoto :

- * Une prise de poids modeste, malgré une diminution de l'appétit, peut survenir dans l'hypothyroïdie en raison de la réduction du métabolisme et de l'accumulation de liquide riche en glycosaminoglycanes (myxœdème) (75).
- * Des résultats caractéristiques mais non spécifiques sont des concentrations sériques élevées de cholestérol et de créatine kinase (68).
- * Les patients hypothyroïdiens souffrent également d'hypercholestérolémie due à une diminution des récepteurs des lipoprotéines hépatiques de basse densité (LDL-R), ce qui conduit à un inappariement dans l'absorption du cholestérol. Cela, à son tour, conduit à une diminution du renouvellement et de l'excrétion du cholestérol, et augmentation marquée de l'apolipoprotéine B sérique (ApoB), cholestérol total et taux de cholestérol LDL. Une diminution de la clairance des triglycérides (TG) du plasma et une accumulation de particules LDL intermédiaires a également été observée chez les patients hypothyroïdiens (40).
- * Le mécanisme par lequel l'hypothyroïdie induit l'hyponatrémie n'est pas entièrement compris. Les patients avec une hypothyroïdie primaire ont une atteinte libre d'excrétion d'eau, qui peut être inversée par le remplacement des hormones thyroïdiennes. Bien qu'une fois pensé être secondaire à un taux mal élevé d'arginine vasopressine (AVP), induits par l'hypothyroïdie, on pense maintenant que l'hyponatrémie est médiée par des mécanismes indépendants de l'AVP (72).

* Une diminution de la fonction rénale et du débit de filtration glomérulaire (DFG) peut également survenir jusqu'à 90% de ceux souffrant d'hypothyroïdie sévère par rapport à l'état euthyroïdien antérieur et les valeurs de créatinine se normalisent généralement après le remplacement de l'hormone thyroïdienne à leurs valeurs de base. Par conséquent, le principal cause de l'excrétion altérée de l'eau dans l'hypothyroïdie semble être une altération de la perfusion rénale et la DFG secondaire aux effets systémiques de déficience de l'hormone thyroïdienne sur le débit cardiaque et la résistance vasculaire périphérique.

Une attention particulière doit être accordée aux patients hypothyroïdiens qui peuvent être prédisposés à développer une hyponatrémie, comme suite à un excès d'eau (72).

* Des multiples endocrinopathies sont associées à l'hypothyroïdie. Une hyperprolactinémie peut survenir dans l'hypothyroïdie clinique, probablement parce que la perte de rétroaction négative de l'hormone thyroïdienne sur l'hormone de libération de la thyrotropine (TRH), qui stimule la sécrétion de TSH et de prolactine de l'hypophyse antérieure (73).

* Chez les hommes, l'hypothyroïdie primaire est associée à un hypogonadisme hypogonadotrope avec faible taux de testostérone libre qui peuvent augmenter à la normale après remplacement de l'hormone thyroïdienne. Parce que les niveaux de prolactine ne sont pas systématiquement élevés chez les hommes ayant une hypotestostéronémie et hypothyroïdie primaire (73).

* L'hypothyroïdie peut être associée à l'anémie. Ménorragie induite par l'hypothyroïdie chez les femmes peuvent entraîner une anémie microcytaire par carence en fer. De l'autre part, une anémie macrocytaire peut survenir en cas d'hypothyroïdie auto-immune est associée à une anémie pernicieuse, qui provoque la carence en vitamine B12 et une mégaloblastose médullaire (75).

* L'excrétion urinaire de calcium est diminuée, tout comme le taux de filtration glomérulaire, tandis que l'excrétion fécale de calcium et l'excrétion urinaire et fécale de phosphore sont variable. Parce que les niveaux d'hormone parathyroïdienne sont souvent légèrement augmentées, une certaine résistance à son action peut être présentée; le niveaux de 1,25 (OH) 2D (dihydroxyvitamine D) sont également augmentés (78)

* Les niveaux de calcium et de phosphore dans le sérum sont généralement normal, mais le calcium peut être légèrement élevé(78).

* L'hypothyroïdie réduit généralement le métabolisme hépatique et induit un dysfonctionnement hépatique (75).

II.7 Traitement :

Chez les patients euthyroïdiens atteints de thyroïdite de Hashimoto, aucun traitement n'est nécessaire car le goitre est généralement asymptomatique. Le traitement par lévothyroxine peut être indiqué chez les patients lorsque le goitre appuie sur des structures ou est inesthétique, et il est plus efficace dans les goitres d'apparition récente. L'objectif est de maintenir le niveau de TSH inférieure à la moitié de l'intervalle de référence.

Chez le goitre de longue période, le traitement avec l'hormone thyroïdienne est généralement inefficace, peut-être à cause de la fibrose.

Rarement, le goitre peut être douloureux et ce symptôme peut répondre au traitement par la lévothyroxine.

La prednisolone est généralement inefficace. La chirurgie peut être justifiée si les symptômes ou l'élargissement disgracieux persistent après un essai du traitement par la lévothyroxine (78).

Tous les patients présentant une hypothyroïdie manifeste doivent avoir un traitement avec la lévothyroxine, et la dose doit être ajustée pour normaliser la concentration sérique de la thyroïdolibérine.

Chez les patients âgés, en particulier ceux avec des symptômes de longue période d'hypothyroïdie ou de cardiopathie ischémique coexistante, le traitement doit commencer avec une faible dose (12,5 à 25 mg par jour), avec des augmentations à des intervalles de quatre à six semaines, de sorte que la concentration sérique de la thyroïdolibérine atteigne une valeur stable après chaque changement de dose.

Dans la plupart des femmes, une augmentation de 25 à 50% de la dose est pendant la grossesse pour maintenir des concentrations sériques normales de thyroïdolibérine.

La surveillance se fait sur la base de la TSH qui doit être normalisée (8).

II.7.1 Aspect pharmacologique de la lévothyroxine :

La lévothyroxine est produite synthétiquement mais identique à la T4 sécrétée par la thyroïde.

Selon la pharmacopée des États-Unis, la teneur en T4 des comprimés doit être comprise entre 90% et 110% de la quantité indiquée, mesurée par chromatographie liquide à haute pression.

L'absorption gastro-intestinale de la lévothyroxine est d'environ 80% et ne diffère pas dans l'état hypothyroïdien ou euthyroïdien .

L'absorption se produit le long de tout l'intestin grêle humain.

Après l'ingestion de lévothyroxine, les taux sériques de T4 culminent à 2 à 4 heures (augmentation moyenne de 10% à 15% par rapport aux concentrations basales) et restent au-dessus de ce niveau basal jusqu'à 6 heures.

L'augmentation des taux sériques de T3 après l'administration de la lévothyroxine est lente en raison du temps requis pour la conversion de T4 en T3.

Les concentrations sériques de T3 sont généralement stables pendant le traitement d'entretien par la lévothyroxine, contrairement à l'administration de la triiodothyronine elle-même (79).

II.7.2 Présentation :

La lévothyroxine sodique est commercialisée sous trois formes :

- Lévothyrox, comprimé à 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 et 200 µg.
- L-thyroxine, comprimé à 100 µg et goutte (1 goutte = 5 µg).
- Euthyral, qui associe LT3 et LT4, comprimé à 20 µ (80).

Récemment, il a été observé que l'administration de sélénium aux patients atteints de la thyroïdite de Hashimoto est accompagnée par une baisse significative des titres d'anticorps thyroïdiens par rapport à un groupe témoin (81).

II.7.3 Conseilles aux patients :

Un certain nombre de conseils sont importants pour une bonne information du patient qui va recevoir son traitement à vie :

- *Le traitement doit être suivi scrupuleusement et les modalités de prise respectées
- La prise du médicament est de préférence le matin pour limiter les effets indésirables.
- La lévothyroxine doit être prise à jeun puisque l'ingestion d'aliment, en particulier le soja et les aliments contenant le calcium va diminuer sa absorption digestive.
- Le rattrapage de l'oubli d'une prise du médicament en doublant la dose suivante est formellement déconseillé.
- Il est préférable de respecter quotidiennement le même horaire.
- Le patient doit être éduqué à reconnaître les signes d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie.

*Les interactions médicamenteuses peuvent être nombreuses et fréquentes, en particulier en cas d'automédication, avec des conséquences parfois graves pour le patient et l'efficacité du traitement :

- Les sels de fer, le sucralfate, le kayexalate, les topiques gastrointestinaux (hydroxyde d'aluminium...) ou la colestyramine vont diminuer la résorption digestive de la lévothyroxine ; un délai de 4 heures entre les prises doit être respecté.
- Les inducteurs enzymatiques (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne et phénobarbitale) vont diminuer la concentration plasmatique de la lévothyroxine ; une adaptation posologique est recommandée.
- Une majoration des effets des anticoagulants oraux ; un risque accru d'hémorragie.
- Une surveillance de la glycémie est renforcée chez les patients diabétiques.
- Des précautions doivent être prises avec les médicaments pouvant interférer avec l'exploration de la fonction thyroïdienne (produits de contraste iodés, amiodarone...)
- Certains compléments alimentaires doivent être évités en cas de troubles thyroïdiens comme les phyto-estrogènes qui peuvent diminuer l'absorption intestinale des hormones thyroïdiennes (82).

Partie pratique :

I. Problématique :

Les maladies auto-immunes affectent 5 % de la population mondiale et représentent la troisième cause de morbi-mortalité dans les pays industrialisés, derrière le cancer et les maladies cardiovasculaires (72).

De nos jours les atteintes de la glande thyroïde représentent une des maladies les plus rencontrées chez la population de notre région. La plus fréquente est la thyroïdite auto-immune de Hashimoto. C'est une maladie spécifique d'organe avec un large spectre des manifestations cliniques et qui intervient sur un terrain génétique prédisposé et peut être induite par des facteurs environnementaux (31) ; d'où la nécessité de faire des études épidémiologiques, biologiques et cliniques afin d'apprécier les modifications qui accompagnent cette maladie.

La thyroïdite de Hashimoto (HT), forme typique des thyroïdites lymphocytaires chroniques (TLC), touche environ 09 femmes pour 01 homme avec une moyenne d'âge de 40 ans. Elle est caractérisée par l'existence d'un désordre immunitaire à médiation cellulaire-T et humorale.

Cette maladie est caractérisée par la présence d'infiltrat lymphocytaire intrathyroïdien. Cet infiltrat est le plus souvent associé à des forts titres d'anticorps circulants spécifiques d'auto-antigènes thyroïdiens (7).

Devant le contexte conflictuel de ces études, il nous a semblé pertinent de nous intéresser aux caractéristiques épidémiologiques, troubles cliniques et les modifications biologiques chez nos patients atteints de thyroïdite de Hashimoto de la wilaya de Tlemcen.

II. Méthodologie :

Il s'agit d'une étude transversale descriptive s'étalant sur une période de 5 mois (du 01 octobre 2019 au 01 mars 2020) menée au service de médecine nucléaire et le laboratoire centrale (services d'hémiologie et de biochimie) du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen (CHU TEDJANI DAMERDJI). Cette étude a concerné 30 patients nouveaux cas diagnostiqués atteints de la thyroïde de Hashimoto.

III. Objectif de l'étude :

Identifier les caractéristiques épidémiologiques et clinico-biologiques des patients atteints de thyroïdite de Hashimoto au niveau du CHU Tlemcen.

IV. Matériels et méthodes :

IV.1 Type d'étude :

Il s'agit d'une étude transversale descriptive.

IV.2 Population de l'étude :

- Définition des cas :

Le diagnostic des sujets atteints de HT nouvellement diagnostiqués s'est fait sur la base de la positivité des anticorps anti-péroxydase (anti-TPO) et/ou anti-thyroglobuline (anti-hTg).

Notre étude a concerné 30 patients sélectionnés dans le service de médecine nucléaire CHU Tlemcen. Ce sont des patients tout venant pour un bilan thyroïdien.

L'effectif de nos patients comporte 28 femmes et 02 hommes.

IV.3 Lieu d'étude :

Cette étude a été réalisée au niveau du service médecine nucléaire en collaboration avec le service de laboratoire centrale de CHU Tlemcen.

IV.4 Critères d'inclusion :

Les cas inclus sont ceux :

- Agés illimité.
- Présentant une thyroïdite de Hashimoto avec :
 - Hypothyroïdie franche (TSH élevée, FT4 basse) et Ac anti-TPO et/ou anti-hTg positifs.
 - Hypothyroïdie subclinique (TSH élevée, FT4 normale) et Ac anti-TPO et/ou anti-hTg positifs.
 - Euthyroïdie biologique (TSH normale, FT4 normale) et Ac anti-TPO et/ou anti-hTg positifs.

IV.5 Critères de non inclusion :

N'ont pas été inclus dans l'étude, pour les cas comme pour les témoins :

- Les personnes ne résidant pas dans la wilaya de Tlemcen.
- Les femmes enceintes ou allaitantes.
- Les personnes avec antécédents médicaux de :
 - Maladie de Basedow.
 - Radiothérapie métabolique (Irathérapie) ou radiothérapie externe de la région cervicale.

- Les personnes avec antécédents chirurgicaux de la thyroïde ou de la parathyroïde.
- Les personnes avec antécédents de prise médicamenteuse de :
 - Corticoïdes, antiépileptiques, amiodarone, interféron, médicaments à base de lithium, ou traitements anti-ostéoporotiques.
 - Prise d'iode radioactif.
 - Calcium ou vitamine D.
 - Levothyrox (traitement substitutif)

IV.6 Ethique :

Les sujets inclus ont été informés du protocole de l'étude et un consentement oral, libre et éclairé a été obtenu de leur part afin d'y participer.

IV.7 Recrutement des patients :

La population que nous avons ciblée pour notre étude a concerné l'ensemble des patients qui se sont présentés au niveau du service de médecine nucléaire pour un dosage biologique de la TSH et des anticorps antithyroïdiens (Anti-TPO et Anti-hTg). Avant analyse, les sujets ont été sollicités pour un interrogatoire préliminaire afin de sélectionner les sujets pouvant répondre aux critères d'inclusion et de non inclusion à notre étude. Une fois ces critères remplis et le consentement des patients obtenu, nous leur avons fait remplir des fiches de renseignement (questionnaire) suivi d'un prélèvement sanguin.

La sélection des patients s'est faite sur la base des résultats obtenus. En effet, le diagnostic de la thyroïdite d'Hashimoto repose sur la positivité des anticorps antithyroïdiens (Anti-TPO et/ou Anti-hTg).

On a exclu de l'étude les patients en hyperthyroïdie (TSH bloquée) et ceux avec hypothyroïdie non auto-immune (Ac anti-TPO et anti-hTg négatifs).

IV.8 Recueil des données :

La collecte des données s'est faite à l'aide d'une fiche de renseignement comportant 03 volets :

- Identification du patient,
- données cliniques,
- données biologiques.

IV.9 Nombre de patients :

Un total de 30 cas a été inclus sur une période de 05 mois, du 01/10/19 au 01/03/20.

IV.10 Prélèvements et conservation des échantillons :

Les prélèvements sanguins ont été réalisés à jeun sur 05 tubes :03 tubes EDTA potassiques (pour les paramètres hématologiques et immunologiques), un 01 tube hépariné (pour les paramètres biochimiques et hormonaux) et 01 tube citraté (pour le bilan de coagulation).

Les cas ont fait l'objet :

- D'un dosage des paramètres biochimiques : glycémie, cholestérolémie et le bilan ionique (natrémie, kaliémie, chlorémie) réalisé le jour même, au niveau du laboratoire du service de laboratoire centrale du CHU Tlemcen.
- D'un dosage des paramètres hématologiques : FNS, TP.
- D'une évaluation biologique de la fonction thyroïdienne : TSH, FT4, AC anti-TPO, AC anti-hTg. Ainsi qu'un dosage de la vitamine D sur des échantillons sanguins centrifugés, aliquotes et congelés à -20°C jusqu'à analyse. Les dosages ont été réalisés au niveau de l'unité d'exploration in vitro du service de médecine nucléaire du CHU Tlemcen.

IV.11 Paramètres étudiés :

IV.11.1 Paramètres immunologiques :

AC-anti TPO, AC-anti hTg.

IV.11.2 Paramètres hormonaux :

TSH, FT4, Vitamine D.

IV.11.3 Paramètres biochimiques :

Glycémie à jeun, cholestérol, natrémie, kaliémie, chlorémie.

IV.11.4 Paramètres hématologiques et hémostatiques :

FNS, TP

Les intervalles de normalité de ces paramètres sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau III: Intervalles de normalité des paramètres étudiés.

Paramètres étudiés	Intervalles de normalité
AR-TSH (μ UI/mL)	[0,35 - 4,94]
AR-FT4 (pmol/L)	[9,00 - 19,04]
AR-Ac anti-TPO (UI/mL)	[0,00 - 5,61]
I-Ac anti-hTg (UI/mL)	[0,00 - 30,00]
Glycémie (g/l)	[0,7 - 1,10]
AR-25 (OH) Vit D (ng/mL)	[30,00 - 100]
Cholestérolémie (g/l)	[1,30 - 2,00]
Natrémie (mmol/l)	[135 - 145]
Kaliémie (mmol/l)	[3,5 - 4,5]
Chlorémie (mmol/l)	[95 - 105]
Hémoglobine (g/dl)	[12 - 18]
TP	[70 - 100%]

IV.12 Analyse statistique des données :

L'analyse statistique et descriptive des données a été obtenue à l'aide du logiciel informatique Excel 2013.

V. Analyse descriptive de l'échantillon

V.1 Caractéristiques épidémiologiques de l'échantillon

V.1.1 Le sexe

Dans notre échantillon, 93, 33% (28 cas) étaient de sexe féminin alors que les hommes représentaient 6,67% (02 cas). Le sex-ratio femme/homme est ainsi égale à 14.

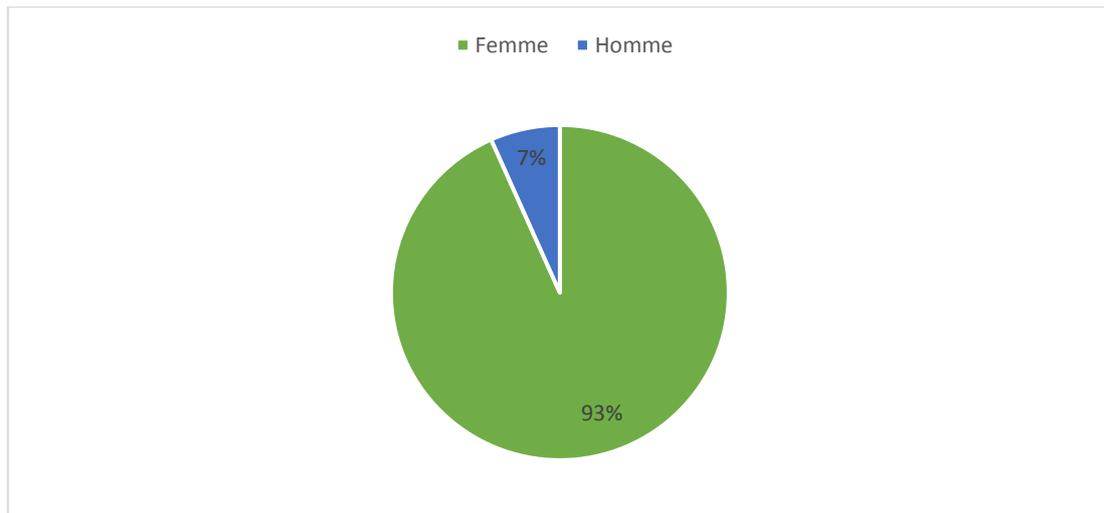


Figure 10: Répartition de la population étudiée selon le sexe.

V.1.2 L'âge :

L'âge moyen de nos malades est de $40,467 \pm 14,25$ ans avec des extrêmes allant de 09 ans à 73 ans.

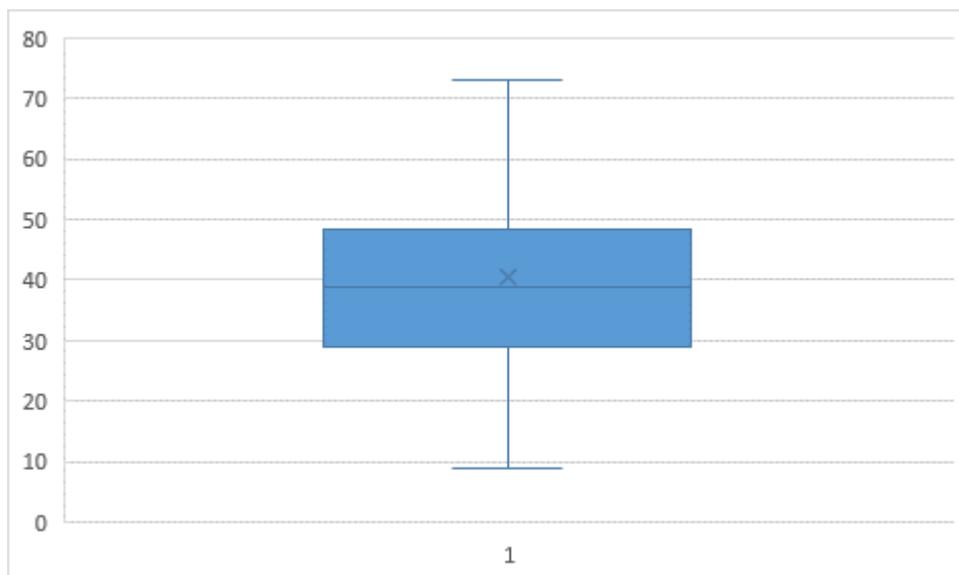


Figure 11: Répartition de la population étudiée selon l'âge moyen.

6,67% (02 cas) patients appartiennent à l'intervalle] 09-17] ans, 20% (06 cas) dont l'âge est compris entre] 18-30] ans, entre] 31-40] ans, on a noté 26,67% (08 cas), 30% (09 cas) entre] 41-50] ans et 16,67% (05 cas) dont l'âge est compris entre] 51-73] ans.

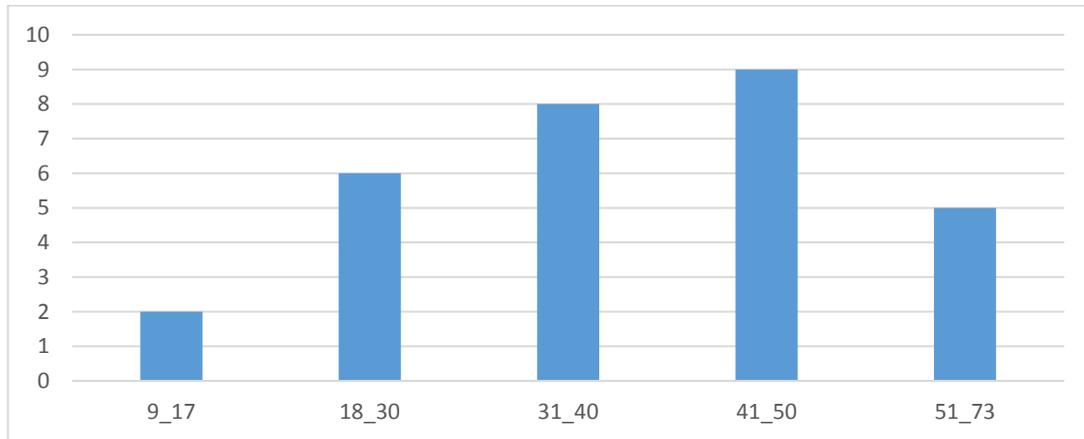
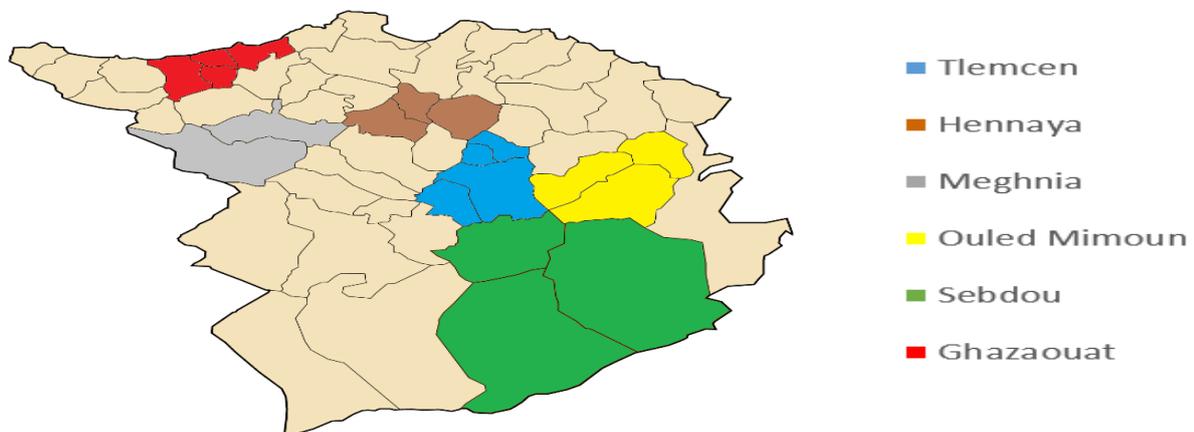


Figure 12: Répartition de la population étudiée selon les tranches d'âge.

V.1.3 Répartition des malades selon la région :

A partir de notre investigation nous pouvons dire que la majorité des cas provenaient de Tlemcen (daïra) avec 24 patients ; soit 80% des cas suivie par la daïra de Hennaya avec 02 patients ; soit 6,67%. Un seul cas ; soit 3,33% a été diagnostiqué dans chacune des daïras suivantes : Maghenia ; Ouled Mimoun ; Sebdou et Ghazaout.



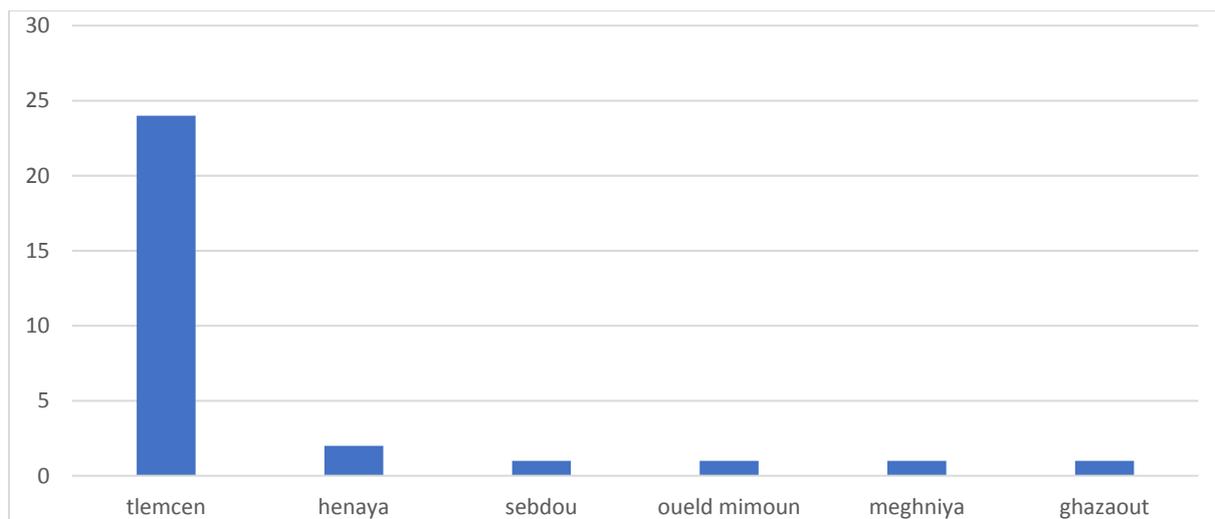


Figure 13: Répartition des malades de la population étudiée selon la région.

V.2 Antécédents personnels

V.2.1 Motifs de consultation :

Les motifs de consultations chez les malades sont nombreux : bradycardie, fatigue, ongles et cheveux cassants, sécheresse cutanée, frilosité, visage bouffé, hypothermie, constipation, les myalgies et les douleurs articulaires occupent le pourcentage le plus élevé et qui on a trouvé chez la majorité des patients.

Les modifications ou l'interruption des règles occupent un pourcentage de 50% ; soit 15 patientes avec un intervalle d'âge entre [17-39] ans.

La prise de poids représente 70% soit (21 patients), l'anémie occupe le pourcentage le plus bas 26,67% ; soit (08 patients).

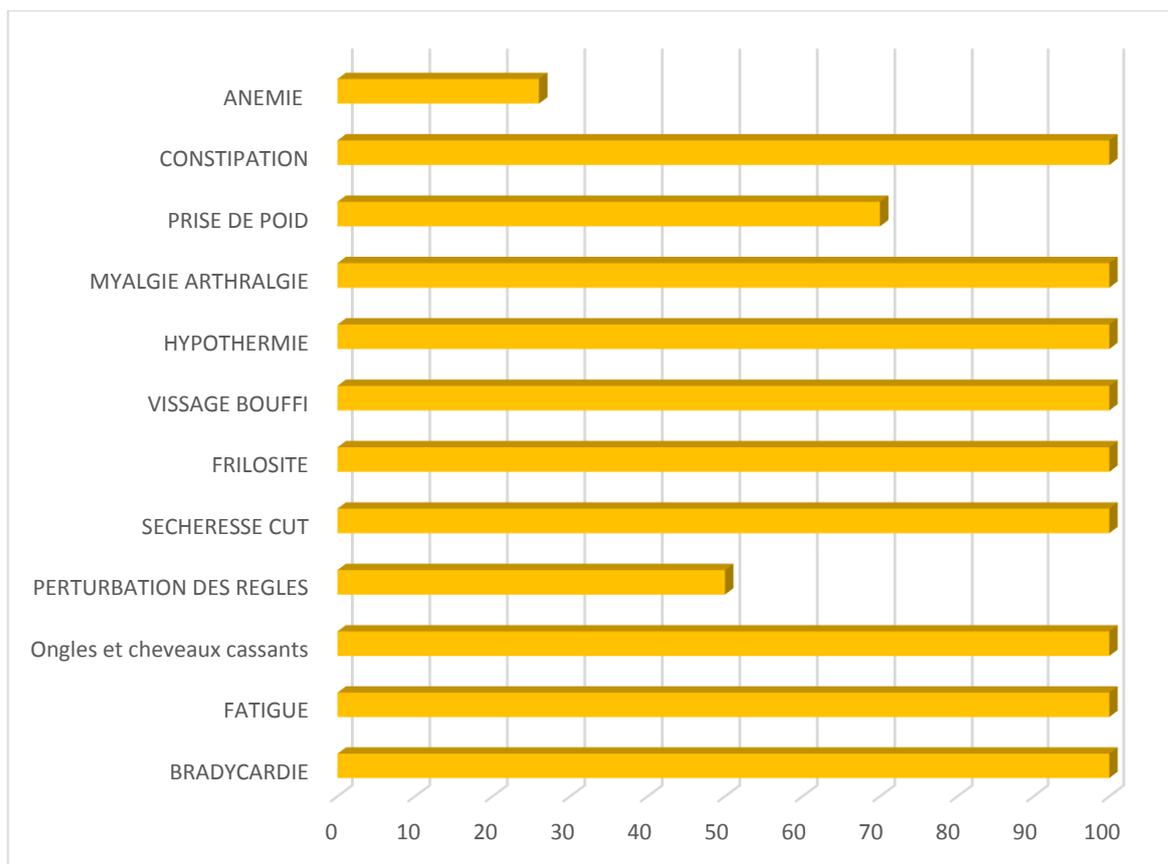


Figure 14: Répartition de la population étudiée selon le motif de consultation.

V.2.2 L'âge de début de la symptomatologie et le diagnostic de la maladie :

Chez 50% (15 cas) des patients de notre population, la symptomatologie clinique de la HT s'est manifestée à un âge compris entre 36 à 50 ans, 26,67% (08 cas) entre l'âge de 21 à 35 ans. 10% (03 cas) des patients ont présenté les premiers signes cliniques entre l'âge de 51 à 65 ans, dans 6,67% (02 cas) chez les patients âgés entre 66 à 73 ans et chez 6,67% (02 cas) dont l'âge est compris entre 09 à 20 ans.

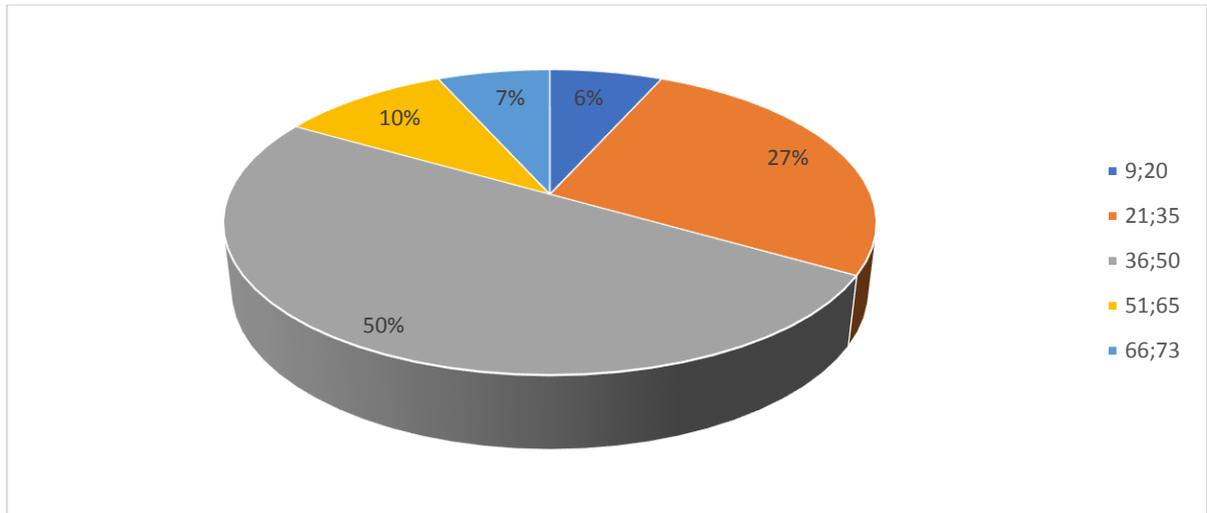


Figure 15: Répartition de la population étudiée selon l'âge du début de la symptomatologie et l'âge du début de diagnostic de la maladie.

V.3 Antécédents familiaux

Après l'analyse des antécédents familiaux dans notre population d'étude. Nous avons noté un pourcentage de 100% (30 cas) patients ayant des cas similaires de pathologies thyroïdiennes dans la famille, soit chez les parents ; fratries ; oncles ; tantes ; cousins et cousines.

V.4 Pathologies associées

Chez 66,67% (20 cas) de notre population, nous avons noté une association entre la HT et d'autres pathologies ; le diabète insulino-dépendant et la MC représentent les pathologies associées les plus fréquentes avec un pourcentage de 36,67% (11 cas) et 20% (06 cas).

Nous avons noté également 6,67% (02 cas) de la population ayant la polyarthrite rhumatoïde, 3,3% (01 cas) pour le vitiligo. Alors que 33,33% (19 cas) de la population n'ont aucune pathologie associée.

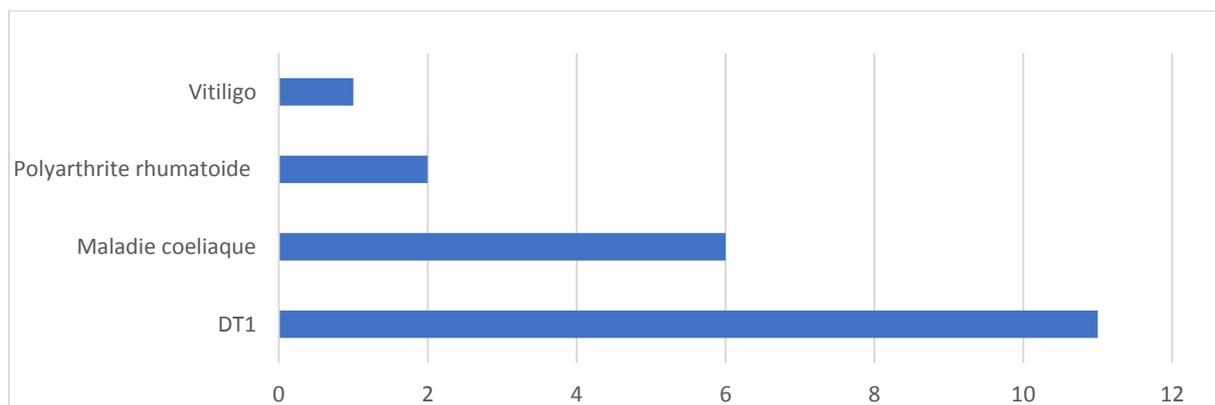


Figure 16:maladies AI associées à la thyroïdite de Hashimoto dans la population étudiée.

V.5 Manifestations cliniques associées

Les principales manifestations cliniques associées à la maladie Hashimoto dans notre population sont rapportées comme suite ;

La totalité des patients soit 100% (30 cas) souffre de bradycardie ; fatigue ; ongles et cheveux cassants ; sécheresse cutanée ; frilosité ; visage bouffé ; hypothermie ; constipation ; myalgie te des douleurs articulaires.

Dans notre population des femmes en âge de procréation (15 femmes) ; soit 50 % présente des perturbations des règles. La prise de poids chez 21 cas (70%) et l'anémie chez 08 cas (26,67%).

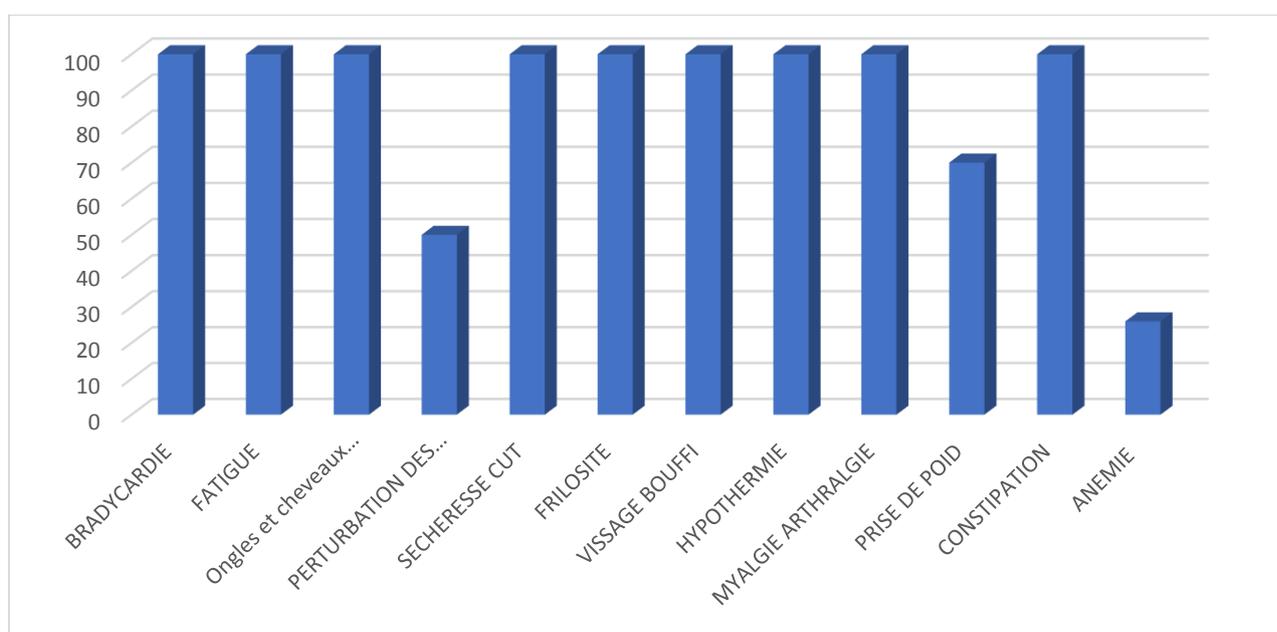


Figure 17:Répartition de la population étudiée selon les manifestations cliniques associées.

V.6 Manifestations biologiques

V.6.1 Les paramètres hémbiologies :

Après l'analyse de FNS et TP ; Nous avons noté une valeur de l'hémoglobine variait de 8,8 à 14,5 g/dl et une valeur de TP entre 75% à 100%. Une hypo-hémoglobinémie est retrouvée chez 26,67% (08 cas) de la population étudiée. Des troubles de coagulation sont retrouvés chez une seule patiente de 39 ans.

V.6.2 Les paramètres biochimiques :

On trouve une hypercholestérolémie (cholestérolémie = 2,00g/l) chez 20% (06 cas) des malades de la population étudiée ; une hypocholestérolémie (cholestérolémie = 1,30g/l) est retrouvée chez 6,67% (02 cas) des patients. 73,33 % (22 cas) ont une cholestérolémie normale.

On a trouvé une hypoglycémie (GAJ < 0,7 g /l) chez 10% (03 cas) des malades de la population étudiée, une hyperglycémie (GAJ > 1,1) est retrouvée chez 13,33% (04 cas) des patients. 76,67% (23 cas) ont une glycémie normale.

Une hyponatrémie (natrémie=135mmol/l) était retrouvée chez 3,33% des patients ; soit 01 cas ;(00 cas) avaient une hypernatrémie (natrémie=145mmol/l) ; 96,67% (29 cas) ont une natrémie normale.

Une hypokaliémie (kaliémie= 3,5 mmol/l) était retrouvée chez 3,33% des patients soit (01 cas) ;6,67 % (02 cas) avaient une hyperkaliémie (kaliémie=5,0 mmol/l) ;90% (27 cas) ont une kaliémie normale.

Une hyperchlorémie (chlorémie=105mmol/l) était retrouvée chez 70% (21 cas) patients ; 00 patients avaient une hypochlorémie (chlorémie =95mmol/L).

V.6.3 Les paramètres hormonaux :

Pour le dosage de la vitamine D ; la totalité des patients ont une valeur de vitamine D inférieur à la normale qu'est 30 ng/ml.

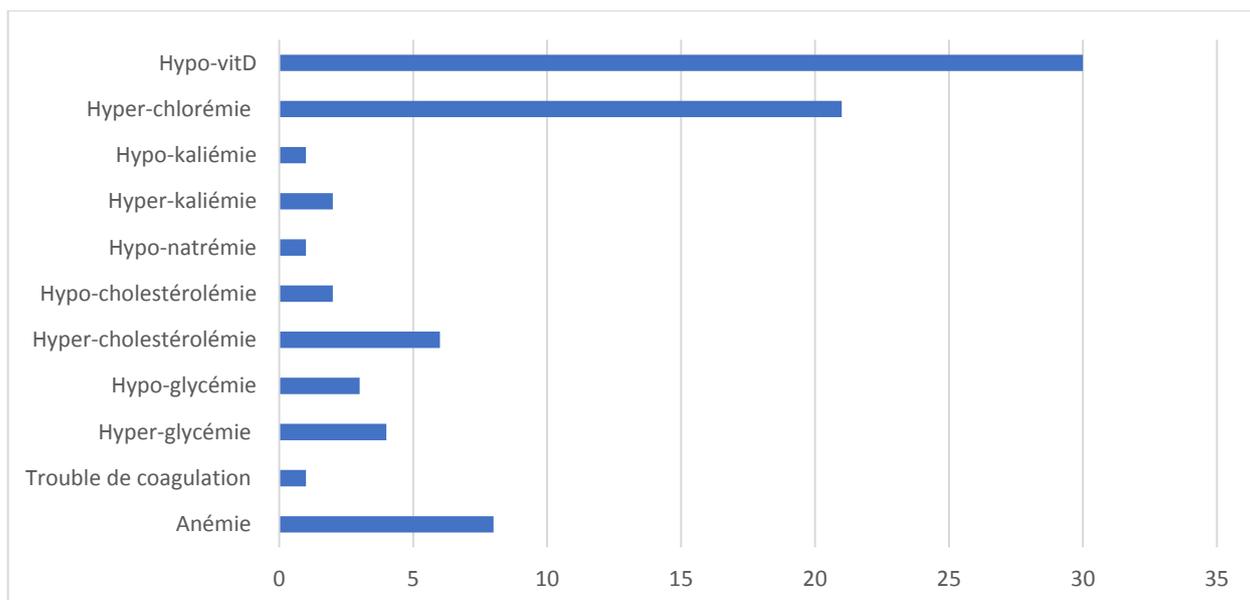


Figure 18:Répartition de la population étudiée selon les perturbations biologiques associées.

VI. Discussion :

La thyroïdite de Hashimoto est une endocrinopathie auto-immune multi facettes survenant chez un sujet génétiquement prédisposé. Ces dernières années, des progrès permettant une meilleure compréhension de cette maladie (9). Son diagnostic est basé sur des arguments épidémiologiques cliniques et biologiques.

Nous avons réalisé ce travail afin d'étudier l'expression épidémiologique et clinico-biologique de cette maladie. Il s'agit d'une étude transversale descriptive incluant 30 patients atteints de la HT, colligés au sein du service médecine nucléaire du CHU Tedjani Damerji de Tlemcen.

Pour cela on a utilisé plusieurs paramètres tels que : le sexe, l'âge, la région, les ATCD familiaux, les manifestations clinico-biologiques, les pathologies associées. Puis on les a comparés à ceux d'autres séries à la lumière des données de la littérature internationale.

Il nous paraît important de commencer notre discussion en mettant en avant la principale limite de l'étude : la taille de notre échantillon. La durée de 05 mois (du 01er Octobre 2019 au 01 Mars 2020) et le caractère mono centrique de l'étude ont contribué au nombre restreint des sujets recrutés.

Caractéristiques épidémiologiques

On va discuter les résultats qu'on a trouvé en commençant par les caractéristiques épidémiologiques de notre population dont le sexe, l'âge et la région.

Le sexe :

Le sexe ratio est de 14 au niveau de notre population étudiée, dont le sexe féminin présente 93.33% (28 cas) et le sexe masculin 6.67% soit (02 cas) (prédominance féminine), ce qui est en accord avec le sexe ratio objectivé dans les autres séries de la littérature, qui révèlent que la HT est 10 à 20 fois plus fréquente chez les sujets de sexe féminin (42).

En effet, les résultats obtenus à l'Hôpital du Mali, Bamako indiquent aussi une nette prédominance féminine (84%) par rapport au sexe masculin (16%) (83).

En France 3,3% des femmes et 1,9% des hommes sont touchée par l'hypothyroïdie (Haute Autorité de Santé-HAS : synthèse des recommandations professionnelles 2007). La prédominance féminine est encore plus nette chez les patients atteints de thyroïdite de Hashimoto selon la série de Chabchoub en Tunisie (84).

Cette prédominance féminine pourrait s'expliquer par le rôle des hormones sexuelles en particulier les œstrogènes dans l'immunité. De nombreuses études ont notamment constaté le rôle aggravant des œstrogènes et bénéfique des androgènes sur les maladies auto-immunes (56).

La fréquence des maladies auto-immunes chez la femme a fait aussi évoquée le rôle de certains gènes porté par le chromosome X qui code pour des protéines de l'immunité dont certains ont un rôle dans les maladies auto-immunes tel que le gène : TLR7, IRAK1, CD40 (56).

Ce phénomène très original illustre bien le rôle majeur de l'épi génétique c'est-à-dire un control de l'expression des gènes dans le déclenchement des MAI (84).

L'âge :

L'âge moyen des malades de la population étudiée est de $40,467 \pm 14,25$ ans avec des extrêmes allant de 09 ans à 73 ans. L'âge moyenne était $34,9 \pm 14$ chez 39 cas dans d'autres études menées à Ankara (Turquie) (85) avec des extrêmes allant de 17 à 66 ans. Ce qui suggère que notre population étudiée est dispersée en raison de son hétérogénéité (09 ans à 73 ans).

Dans notre étude le pic de fréquence est entre 41 ans et 50 ans (30%), Ces résultats se rapprochent de ceux de (Valex et al 2004) dont les sujets masculins les plus touchés ont l'âge comprise entre 45 ans et 60 ans, alors que chez les femmes l'âge est entre 35 et 60 ans (57). Plusieurs travaux ont montré que la fréquence de cette maladie augmente avec l'âge, et la moyenne d'âge survenue est de 57 ans, mais on observe un pic d'incidence au moment de la ménopause (43).

A la ménopause, il y a une prédominance des œstrogènes. Les œstrogènes en excès non contre balancés par un manque de progestérone provoquent une augmentation de la concentration de la protéine de transport : la thyroxine-binding-globulin (TBG) et une diminution du taux de T3 et T4 libre dans le sang ce qui conduit à la libération de la TSH qui stimule à son tour la thyroïde pour produire plus d'hormones thyroïdiennes(86).

Dans notre étude, les extrêmes d'âge varient entre 09 et 73 ans, ce qui se rapproche de l'étude épidémiologique de Chabchoub et al 2006 ou les extrêmes d'âge varient entre 09 à 80 ans (83).

Antécédant familiaux :

L'interrogatoire de nos patients a permis d'obtenir les informations suivantes ; les circonstances de découverte de la HT, l'âge de début de la symptomatologie et l'âge de diagnostic, ainsi la recherche d'un terrain d'auto-immunité dans la famille.

Après l'analyse des antécédents familiaux des maladies auto-immunes, chez les membres de la famille et particulièrement les apparentés au premier degré ; nous avons noté un pourcentage de 100% (30 cas) des patients ayant des troubles thyroïdiennes. Le DT1 et la MC occupent un pourcentage de 36,67% et 20% respectivement dans la famille.

L'étude de Suède a apporté des résultats similaires à nos résultats ou la recherche des MAI dans la famille a révélé la présence de cette association entre la MC, DT1, thyroïdite auto-immun ce qui suggère un partage génétique chez cette population qui constitue un groupe à risque, d'où la nécessité de dépister ces MAI dans la même famille (87).

L'émergence d'une maladie auto-immune thyroïdienne dépend outre des facteurs acquis et immunologiques et d'une prédisposition génétique attestée par l'émergence familiale des MAI. Dans notre série 100% des patients présentant une thyroïdite auto-immune avaient des ATCD familiaux de pathologies thyroïdiennes et 66.67% ont des pathologies auto-immunes associées. D'autres études comme celle réalisée en 2006 par Chabchoub et al dans une série incluant 1079 patients et celle réalisée par Georges et al ont retrouvés des pourcentages plus faibles d'ACTD familiaux de MAI à savoir 19% cas et 47,1% respectivement (87).

Ce pourcentage plus élevé dans notre population peut être expliqué par le nombre limité de notre population.

Dans ce travail il a été remarqué que la maladie auto-immune fréquemment associée à la HT était le DT1 avec un pourcentage de 36,67%. ces résultats se concorde avec une étude réalisée en 2009 par EL HADJ G et al (88).

D'autres pathologies auto-immunes ont été retrouvées associées à la HT dans cette étude comme la MC avec un pourcentage de 20% (06 cas), ce qui est rapporté par une étude Marocaine et Tunisienne où les auteurs ont trouvé que la HT peut être associée à plus qu'une MAI à forte fréquence (89), Une association entre la polyarthrite rhumatoïde et HT était remarquée dans notre population chez 6,67% (2 cas), le vitiligo est noté chez 3,33% (01 cas).

Ces pathologies partagent une susceptibilité génétique commune, d'où l'intérêt d'un dépistage systématique de ces troubles auto-immuns, afin d'assurer une prise en charge précoce.

Analyses des éléments cliniques :

L'analyse des éléments cliniques de la HT chez la population étudiée à permet d'obtenir les résultats suivants :

Dans notre étude 100% des patients avaient une bradycardie, Ces manifestations peuvent être expliqués par une diminution de l'action des hormones thyroïdiennes sur le cœur ainsi que le système vasculaire périphérique. L'hypothyroïdie entraîne une augmentation systématique de la résistance vasculaire, contribuant en outre à la diminution du débit cardiaque (66).

Des progrès récents ont été réalisés pour élucider les mécanismes qui favorisent l'événement cardiovasculaire chez les sujets hypothyroïdiens et les sujets atteints de thyroïdite auto-immune de Hashimoto : Cela passe par les facteurs de risque traditionnels (hypercholestérolémie, hypertension artérielle), mais également par d'autres nouveaux facteurs et peut être le résultat d'un effet direct des hormones thyroïdiennes sur la paroi vasculaire.

D'autres symptômes sont retrouvés chez la totalité de la population de notre étude à savoir la constipation et la fatigue.

D'autres études ont retrouvé des pourcentages proches aux pourcentages retrouvés dans notre étude comme une étude portée sur 1032 adultes atteints de HT, qui a révélé que la constipation était le signe digestif le plus courants (76). Une autre étude épidémiologique récente menée principalement en Europe chez 1032 cas a montré que la fatigue occupe un pourcentage de 82% (846 cas), et cela peut être la conséquence d'une anémie surtout (74).

Des signes généraux comme les ongles et cheveux cassants, la sécheresse cutanée, la frilosité, le visage bouffé, l'hypothermie, la myalgie et les douleurs articulaires sont aussi retrouvés chez 100% (30 cas). Ceci peut être liée à la malabsorption de différents éléments ou par le manque d'apport de nutriments et des éléments essentiels (72).

La prise de poids représente 70% (21 cas) dans cette population ce qui correspond aux résultats d'une étude française porté sur 124 patients. Cela peut être liée à des facteurs variables soit ; génétiques, hormonaux ou environnementaux (déséquilibre alimentaire, sédentarité, mode de vie...) (74).

Dans notre population des femmes en âge de procréation (18 femmes), 83,33% des femmes présentent une modification ou interruption des règles. Ils sont similaires à ceux enregistrés dans une étude multicentrique transversale rétrospective menée en Iran. Par ailleurs, dans une autre étude porté sur 114 cas ; une aménorrhée, cycles irréguliers, puberté, stérilité et des avortements à répétition ont été retrouvés chez 33% (38 cas) des patientes.

Perturbations biologiques :

L'analyse des manifestations biologiques chez les patients de notre population a permis d'avoir des données sûres l'Hb, TP, Vitamine D, Glycémie à jeun, Cholestérol, Natrémie, Kaliémie, Chlorémie.

Paramètres hématologiques :

Nous avons noté une anémie chez 26,67% cas de la population étudiée avec des valeurs basses d'Hb. Par ailleurs, une vaste étude de cohorte a révélé une relation positive significative entre les concentrations thyroïdiennes libres et l'Hb.

L'étiopathogénie de l'anémie dans l'hypothyroïdie est complexe et peut être liée à la diminution de stimulation de la moelle osseuse, la diminution de production de l'érythropoïétine, la carence en éléments nutritifs (fer, vitamine B12, vitamine K, oméga 3) (74).

Paramètres biochimiques :

Une hypercholestérolémie (Cholestérolémie=2g/l) était retrouvée chez 20% des patients soit 06 cas.

Il a été mentionné dans la littérature que l'augmentation du cholestérol se produit dans le cadre de l'hypothyroïdie est proportionnelle à l'augmentation des taux de TSH sérique, ce qui est similaire à nos résultats (89). Les hormones thyroïdiennes modifient le métabolisme du cholestérol à travers une variété de mécanismes y compris une diminution dans l'expression du récepteur LDL mais, peut-être plus important encore, une diminution de l'excrétion biliaire (40).

L'effet de l'hypothyroïdie sur le métabolisme lipidique est plus marqué lorsque les taux sériques en TSH sont plus élevés, c'est-à-dire y a une corrélation entre les taux élevés de TSH et les perturbations du métabolisme lipidique chez les patients atteints d'une hypothyroïdie (90).

Dans notre étude, une augmentation significative de la teneur en TSH est notée.

Le métabolisme lipidique est influencé par les hormones thyroïdiennes. En effet, l'hypercholestérolémie touche 90% des patients atteints d'hypothyroïdie (91). Des études antérieures ont montré que chez ces patients les taux sériques du cholestérol total, TG et LDL étaient significativement augmentés, alors que le taux de l'HDL était diminué (92).

Une hypoglycémie est trouvée chez 10% (03 cas) des malades.

Une hyponatrémie est trouvée chez un seul patient, leur mécanisme n'est pas entièrement compris. Les patients avec une hypothyroïdie primaire ont une atteinte libre d'excrétion d'eau, qui peut être inversée par le remplacement des hormones thyroïdiennes (72).

Paramètres hormonaux :

L'absence des données épidémiologiques sur les taux de vitamine D chez la population algérienne en général et de la région de Tlemcen en particulier est un autre facteur qui a empêché d'apprécier, à leur juste valeur, les résultats obtenus. En effet, la moyenne des niveaux de vitamine D de l'ensemble des sujets recrutés pour l'étude est de 14.24 ng/mL.

Donc, de façon générale, les patients enrôlés avaient tous une certaine hypovitaminose D, à des taux proches. A posteriori, il aurait fallu d'abord établir le profil sérique de la vitamine D dans la population de la région de Tlemcen (avec un échantillon de patients très important), pour ensuite se lancer dans une étude telle que la nôtre et obtenir, éventuellement, une différence discutable.

Concernant le taux optimal de vitamine D, aucun consensus n'a encore pu être trouvé. Une concentration de 25 (OH)D supérieure à 20 ng/mL est considérée comme suffisante en terme de « santé osseuse »(93) . Mais le seuil au-dessus duquel la personne ne risque pas de développer des complications extra-osseuses n'a pas été établi. Dès lors, les niveaux de vitamine D suffisants pour améliorer la fonction de régulation immunitaire et permettre une réponse immunitaire efficace restent inconnus (93).

Dans notre étude, le recrutement des patients s'est déroulé principalement durant la période hivernale, période de l'année où le taux d'ensoleillement est faible, par conséquent les taux de vitamine D le sont aussi. En effet, la synthèse cutanée faisant suite à l'exposition solaire est la principale source de vitamine D et les taux sériques de cette dernière diffèrent tout au long de l'année. Ainsi, une insuffisance vitaminique (25 (OH) D < 20 ng/mL) a été observée chez 95 % des patients, et si l'on se réfère au seuil de 30 ng/mL, la totalité de notre échantillon est en hypovitaminose, ce qui peut être inquiétant, considérant d'une part, le rôle crucial que joue la vitamine D dans le maintien du métabolisme phosphocalcique, et d'autre part, sa possible implication dans plusieurs maladies. Puisque rappelons-le qu'il existerait une corrélation inverse entre la concentration en vitamines D et la mortalité cardio-vasculaire, la survenue de cancer et de maladies auto-immunes (94) .

Cependant, ce qui mérite d'être souligné est que la prévalence de l'hypovitaminose touche de plus en plus de pays les moins développés aux plus riches, et ceci, en dépit du fait qu'un grand nombre de ces pays bénéficie d'un taux d'ensoleillement suffisant (95) .

Chez nos voisins du Maghreb, notamment au Maroc, sur 415 femmes âgées de 24 à 77 ans, 91 % avaient des niveaux de 25 hydroxy-vitamine D inférieurs à 30 ng/mL(83) . Dans une autre étude menée en tunisie,48%de l'échantillon avaient des taux sériques de 25(OH) inférieur à 15 ng/ml(96) .

Limites d'études :

- L'échantillon est très restreint.
- La majorité de notre échantillon étaient de sexe féminin.
- La durée de l'étude est très courte.
- La non coopération de certains patients.
- La pandémie COVID-19.

Conclusion :

VII. Conclusion :

La thyroïdite de Hashimoto est une affection inflammatoire chronique de la glande thyroïde avec des taux d'anticorps antithyroïdiens sanguins anormalement élevés et des infiltrats lymphocytaires qui attaquent la thyroïde lui causant des lésions. Il existe plusieurs variantes de la TH dont la forme atrophique. D'évolution clinique souvent insidieuse, le diagnostic positif repose sur la recherche d'anticorps antithyroïdiens dans le sang et sur l'échographie.

Bien que la HT soit la plus fréquente des atteintes auto-immunes spécifiques d'organe chez l'homme, elle demeure une maladie complexe et de pathogénèse inconnue. Elle est secondaire à une rupture de la tolérance centrale et périphérique du fait de facteurs génétiques et environnementaux. Plusieurs théories entourent le sujet de l'étiopathogénie de la HT, mais aucune n'a été confirmée. Il s'agirait en fait d'une pathologie multifactorielle à prédisposition génétique.

Plusieurs traitements, basés sur les hypothèses physiopathologiques de la HT, sont en cours d'étude. Les premiers résultats sont très prometteurs mais il leur reste beaucoup de chemin. En attendant, le traitement hormonal substitutif par Lévothyroxine synthétique semble être le traitement le plus efficace.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kirsten D. The thyroid gland: physiology and pathophysiology. *Neonatal Netw.* 2000;19(8):11-26.
2. Braun D, Schweizer U. Thyroid Hormone Transport and Transporters. *Vitam Horm.* 2018;106:19-44.
3. Burek CL, Rose NR. Autoimmune thyroiditis and ROS. *Autoimmunity reviews.* 2008;7(7):530-7.
4. Duron F, Dubosclard E, Ballot E, Johanet C. Thyroïdites. *EMC-Endocrinologie.* 2004;1(1):3-18.
5. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Rolinski J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res.* 2015;2015:979167.
6. Williams DE, Le SN, Godlewska M, Hoke DE, Buckle AM. Thyroid Peroxidase as an Autoantigen in Hashimoto's Disease: Structure, Function, and Antigenicity. *Horm Metab Res.* 2018;50(12):908-21.
7. Rapoport B. Pathophysiology of Hashimoto's thyroiditis and hypothyroidism. *Annual review of medicine.* 1991;42(1):91-6.
8. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *New England journal of medicine.* 1996;335(2):99-107.
9. Ajjan RA, Weetman AP. The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding. *Horm Metab Res.* 2015;47(10):702-10.
10. Mohebbati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clin Anat.* 2012;25(1):19-31.
11. Tachdjian G, Brisset S, Courtot A-M, Schoëvaërt D, Tosca L. *Embryologie et histologie humaines: Elsevier Masson; 2016.*
12. Marieb EN, Lachaine R, Moussakova L. *Anatomie et physiologie humaines: De Boeck Université; 1993.*
13. Wémeau J-L. *Les maladies de la thyroïde: Elsevier Health Sciences; 2010.*
14. Jean T. *Imagerie de la thyroïde et des parathyroïdes: Lavoisier; 2011.*
15. Dadoune J-P. *Histologie. 2e éd. Paris: Flammarion. 2000.*
16. Fong P. Apical iodide efflux in thyroid. *Vitam Horm.* 2015;98:33-62.
17. Wolff J. Transport of iodide and other anions in the thyroid gland. *Physiological reviews.* 1964;44(1):45-90.
18. Ajjan R, Watson P, Findlay C, Metcalfe R, Crisp M, Ludgate M, et al. The sodium iodide symporter gene and its regulation by cytokines found in autoimmunity. *Journal of Endocrinology.* 1998;158(3):351-8.
19. Malthiery Y, Marriq C, Berge-Lefranc JL, Franc JL, Henry M, Lejeune PJ, et al. Thyroglobulin structure and function: recent advances. *Biochimie.* 1989;71(2):195-209.
20. Nunez J. La thyroglobuline, protéine iodée naturelle. *Journal of Labelled Compounds.* 1967;3(2):75-86.
21. Venkatesh SG, Deshpande V. A comparative review of the structure and biosynthesis of thyroglobulin. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol.* 1999;122(1):13-20.
22. Fayadat L, Niccoli-Sire P, Lanet J, Franc JL. Human thyroperoxidase is largely retained and rapidly degraded in the endoplasmic reticulum. Its N-glycans are required for folding and intracellular trafficking. *Endocrinology.* 1998;139(10):4277-85.
23. Godlewska M, Krasuska W, Czarnocka B. Biochemical properties of thyroid peroxidase (TPO) expressed in human breast and mammary-derived cell lines. *PLoS One.* 2018;13(3):e0193624.

24. Godlewska M, Banga PJ. Thyroid peroxidase as a dual active site enzyme: Focus on biosynthesis, hormonogenesis and thyroid disorders of autoimmunity and cancer. *Biochimie*. 2019;160:34-45.
25. Gorin Y, Ohayon R, Carvalho DP, Deme D, Leseney AM, Haye B, et al. Solubilization and characterization of a thyroid Ca(2+)-dependent and NADPH-dependent K₃Fe(CN)₆ reductase. Relationship with the NADPH-dependent H₂O₂-generating system. *Eur J Biochem*. 1996;240(3):807-14.
26. Song Y, Driessens N, Costa M, De Deken X, Detours V, Corvilain B, et al. Roles of hydrogen peroxide in thyroid physiology and disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(10):3764-73.
27. Ohye H, Sugawara M. Dual oxidase, hydrogen peroxide and thyroid diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010;235(4):424-33.
28. Massart C, Corbineau E. Transporteurs d'iodures et fonction thyroïdienne. *Immuno-analyse & biologie spécialisée*. 2006;21(3):138-43.
29. Plantin-Carrenard E, Foglietti M-J, Beaudeau J-L. Le symporteur sodium/iodure: données récentes et perspectives thérapeutiques. *Pathologie Biologie*. 2005;53(3):174-82.
30. Carvalho DP, Dupuy C. Thyroid hormone biosynthesis and release. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;458:6-15.
31. Di Jeso B, Arvan P. Thyroglobulin From Molecular and Cellular Biology to Clinical Endocrinology. *Endocr Rev*. 2016;37(1):2-36.
32. Muzza M, Fugazzola L. Disorders of H₂O₂ generation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017;31(2):225-40.
33. Groeneweg S, Visser WE, Visser TJ. Disorder of thyroid hormone transport into the tissues. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017;31(2):241-53.
34. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev*. 2014;94(2):355-82.
35. Pérez-Martin A. Physiologie de la glande thyroïde. *Régulation hormonale et chronobiologie*. 2007.
36. Rutigliano G, Zucchi R. Cardiac actions of thyroid hormone metabolites. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;458:76-81.
37. Davis PJ, Mousa SA, Schechter GP. New Interfaces of Thyroid Hormone Actions With Blood Coagulation and Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(7):1014-9.
38. Wagner MS, Wajner SM, Maia AL. The role of thyroid hormone in testicular development and function. *J Endocrinol*. 2008;199(3):351-65.
39. Silva JE. Thyroid hormone control of thermogenesis and energy balance. *Thyroid*. 1995;5(6):481-92.
40. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Thyroid hormone regulation of hepatic lipid and carbohydrate metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(10):538-45.
41. Minder AE, Zulewski H, editors. *Thyroiditis*. Forum Médical Suisse; 2016: EMH Media.
42. Wiebolt J, Achterbergh R, Den Boer A, Van Der Leij S, Marsch E, Suelmann B, et al. Clustering of additional autoimmunity behaves differently in Hashimoto's patients compared with Graves' patients. *European journal of endocrinology*. 2011;164(5):789.
43. Tunbridge W, Evered D, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clinical endocrinology*. 1977;7(6):481-93.
44. Latina A, Gullo D, Trimarchi F, Benvenga S. Hashimoto's thyroiditis: similar and dissimilar characteristics in neighboring areas. Possible implications for the epidemiology of thyroid cancer. *PloS one*. 2013;8(3).
45. Vanderpump M, Tunbridge W, French J, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical endocrinology*. 1995;43(1):55-68.

46. Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J, Baumgartner R, Hess C. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *Journal of neurology*. 1996;243(8):585-93.
47. Fallahi P, Elia G, Ragusa F, Ruffilli I, Camastra S, Giusti C, et al. The aggregation between AITD with rheumatologic, or dermatologic, autoimmune diseases. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019:101372.
48. Caturegli P, De Remigis A, Rose N. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(4-5):391-7.
49. Syrenicz A, editor Hashimoto's disease-from theory to practice. *Thyroid Research*; 2013: BioMed Central.
50. Amino N, Lazarus JH, De Groot LJ. Chapter 86 - Chronic (Hashimoto's) Thyroiditis**Chapter titles shaded in green indicate chapters dedicated predominantly to pediatric endocrinology content. In: Jameson JL, De Groot LJ, de Kretser DM, Giudice LC, Grossman AB, Melmed S, et al., editors. *Endocrinology: Adult and Pediatric (Seventh Edition)*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2016. p. 1515-27.e4.
51. Erdogan M, Kulaksizoglu M, Ganidagli S, Berdeli A. Fas/FasL gene polymorphism in patients with Hashimoto's thyroiditis in Turkish population. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(1):77-82.
52. Neve P, Ermans A, Bastenie P. *Struma lymphomatosa (Hashimoto)*. *Thyroiditis and Thyroid Function Clinical, Morphological, and Physiopathological Studies*: Pergamon Press Oxford and New York; 1972. p. 109.
53. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(8):2543-65.
54. Iddah M, Macharia B. Autoimmune thyroid disorders. *ISRN endocrinology*. 2013;2013.
55. Moini J, Pereira K, Samsam M. Chapter 5 - Hypothyroidism. In: Moini J, Pereira K, Samsam M, editors. *Epidemiology of Thyroid Disorders*: Elsevier; 2020. p. 89-120.
56. Brix TH, Knudsen GPS, Kristiansen M, Kyvik KO, Ørstavik KH, Hegedüs L. High frequency of skewed X-chromosome inactivation in females with autoimmune thyroid disease: a possible explanation for the female predisposition to thyroid autoimmunity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(11):5949-53.
57. Lee T-P, Chiang B-L. Sex differences in spontaneous versus induced animal models of autoimmunity. *Autoimmunity reviews*. 2012;11(6-7):A422-A9.
58. Weetman A. The thyroid and autoimmunity in children and adolescents. *Pediatric and Adolescent Medicine*. 2007;11(R):104.
59. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimoto's Thyroiditis: epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019:101367.
60. Wang S, Wu Y, Zuo Z, Zhao Y, Wang K. The effect of vitamin D supplementation on thyroid autoantibody levels in the treatment of autoimmune thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. Springer; 2018.
61. Köhrle J, Gärtner R. Selenium and thyroid. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2009;23(6):815-27.
62. Tomer Y, Menconi F. Interferon induced thyroiditis. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2009;23(6):703-12.
63. Simon A, Zacharin M. Chapter 3 - Thyroid Disorders. In: Zacharin M, editor. *Practical Pediatric Endocrinology in a Limited Resource Setting*. San Diego: Academic Press; 2013. p. 69-95.
64. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(26):2646-55.
65. Zaletel K, Gaberscek S. Hashimoto's thyroiditis: from genes to the disease. *Current genomics*. 2011;12(8):576-88.

66. Duclos-Vallee J, Johanet C, Trinchet J, Deny P, Laurent M, Duron F, et al. High prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus in patients with Hashimoto's thyroiditis. *BMJ: British Medical Journal*. 1994;309(6958):846.
67. Atta MN, Elessawy R, Deghedy A, Hafez A, Elsherbiny TM. Hashimoto thyroiditis is an independent cardiovascular risk factor in clinically hypothyroid patients. *Alexandria journal of medicine*. 2011;47(4):267-76.
68. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(7):501-9.
69. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, et al. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *European journal of endocrinology*. 2005;153(6):747-53.
70. Dugbartey AT. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Archives of internal medicine*. 1998;158(13):1413-8.
71. Miller KJ, Parsons TD, Whybrow PC, HERLE KV, Rasgon N, HERLE AV, et al. Memory improvement with treatment of hypothyroidism. *International journal of neuroscience*. 2006;116(8):895-906.
72. Wondisford FE, Radovick S. *Clinical Management of Thyroid Disease E-Book: Elsevier Health Sciences*; 2009.
73. Burman KD, McKinley-Grant L. Dermatologic aspects of thyroid disease. *Clinics in dermatology*. 2006;24(4):247-55.
74. Radetti G. Clinical aspects of Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Dev*. 2014;26:158-70.
75. Kyriacou A, McLaughlin J, Syed AA. Thyroid disorders and gastrointestinal and liver dysfunction: A state of the art review. *European Journal of Internal Medicine*. 2015;26(8):563-71.
76. Yaylali O, Kirac S, Yilmaz M, Akin F, Yuksel D, Demirkan N, et al. Does hypothyroidism affect gastrointestinal motility? *Gastroenterology research and practice*. 2009;2009.
77. Lauritano EC, Bilotta AL, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Laginestra A, et al. Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(11):4180-4.
78. Brent GA, Weetman AP. Hypothyroidism and thyroiditis. *Williams textbook of endocrinology: Elsevier*; 2016. p. 416-48.
79. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Annals of Internal Medicine*. 1993;119(6):492-502.
80. Barakate MS, Agarwal G, Reeve TS, Barraclough B, Robinson B, Delbridge LW. Total thyroidectomy is now the preferred option for the surgical management of Graves' disease. *ANZ journal of surgery*. 2002;72(5):321-4.
81. Mazokopakis EE, Papadakis JA, Papadomanolaki MG, Batistakis AG, Giannakopoulos TG, Protopapadakis EE, et al. Effects of 12 months treatment with L-selenomethionine on serum anti-TPO Levels in Patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2007;17(7):609-12.
82. Berthélémy S. L'hypothyroïdie, un trouble sous surveillance. *Actualités Pharmaceutiques*. 2015;54(545):37-40.
83. Bah M, Diakité F, Baldé M, Traoré M, Djibrine D, Chérif I, et al. www.jaccrafrica.com ISSN: 1859-5138 Open access.
84. Chabchoub G, Mnif M, Maalej A, Charfi N, Ayadi H, Abid M, editors. Étude épidémiologique des maladies autoimmunes thyroïdiennes dans le sud tunisien. *Annales d'endocrinologie*; 2006: Elsevier.
85. Gulseren YD, Adiloglu AK, Yucel M, Dag Z, Eyerci N, Berkem R, et al. Comparison of non-invasive tests with invasive tests in the diagnosis of celiac disease. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2019;33(3):e22722.
86. Imane A, Meriem A. Effet du temps et de la température de conservation sur les échantillons sanguins destinés au dosage de la TSH chez les sujets atteints de pathologies thyroïdiennes. 2018.

87. Li X, Sjostedt C, Sundquist J, Zoller B, Sundquist K. Familial association of attention-deficit hyperactivity disorder with autoimmune diseases in the population of Sweden. *Psychiatric genetics*. 2019;29(2):37-43.
88. Charfi N, Chabchoub G, Mnif M, Bougacha NE, Jouida J, Ayadi H, et al. Prédiposition aux maladies auto-immunes thyroïdiennes au sein d'une famille tunisienne multiplexe. *Pathologie Biologie*. 2009;57(5):378-82.
89. Derrou S, El Guendouz F, Ouleghzal H, Safi S. Association du diabète de type 1 à la thyroïdite auto-immune et à la maladie cœliaque. *Annales d'Endocrinologie*. 2018;79(4):486-7.
90. Al-khodair SA, Damiati SA, Zamzami MA, Khoja SM. Association of Dyslipidemia with Hypothyroidism: Comparative Study. *elsevier*2017.
91. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Circulating levels of oxidized low-density lipoprotein in overt and mild hypothyroidism. *Thyroid*. 2002;12(11):1003-7.
92. Lee JE, Jeong SJ, Lee SJ, Lee YH, Lee Y, Lee SJ, et al. Alteration of Lipid Profiles in Patients with Subclinical Hypothyroidism. *Journal of Lipid and Atherosclerosis*. 2017;6(2):84-8.
93. Souberbielle J-C. Épidémiologie du déficit en vitamine D. *Cahiers de nutrition et de diététique*. 2014;49(6):252-9.
94. Maciejewski A, Wójcicka M, Roszak M, Losy J, Łacka K. Assessment of vitamin D level in autoimmune thyroiditis patients and a control group in the Polish population. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2015;24(5):801-6.
95. Arabi A, El Rassi R, Fuleihan GE-H. Hypovitaminosis D in developing countries—prevalence, risk factors and outcomes. *Nature Reviews Endocrinology*. 2010;6(10):550.
96. Meddeb N, Sahli H, Chahed M, Abdelmoula J, Feki M, Salah H, et al. Vitamin D deficiency in Tunisia. *Osteoporosis International*. 2005;16(2):180-3.

Annexes

Annexe I: le questionnaire utilisé durant notre étude.

Questionnaire sur la maladie de HASHIMOTO

NUMERO DE PATIENT : _____

NOM : _____ POIDS : _____ Kg

PRENOM : _____ SEXE : male female

AGE : _____

1/ LES ATCD FAMILIAUX :

Maladie de Hashimoto Autres maladie auto-immune

2/ LES AUTRES MALADIE AUTO-IMMUNE :

Diabete type 1 Vitiligo Polyarthrite rhumatoide

Insuffisance surrenalienne

Maladie coeliaque

3/MALADIES ASSOCIEES :

4/MEDICAMENTS UTILISES :

5/ SIGNES CLINIQUES :

Bradycardie Frilosité Prise de poids

Fatigue Visage bouffi Constipation

Ongles et cheveux cassants

Modification ou interruption des règles chez la femme

6/SIGNES BIOLOGIQUES :

TSH↑

T3↓

Anticorps anti TP9

Anticorps anti T4

Anémie

Hypercholestérolémie

Hyponatrémie

Trouble de coagulation

Résumé :

La thyroïdite de Hashimoto est une maladie auto immune causée par l'interaction d'une variété de facteurs génétiques et environnementaux. Pour définir les caractéristiques et les particularités de cette maladie dans notre région (Tlemcen), nous avons réalisé une étude épidémiologique et clinico-biologique au niveau du CHU Tlemcen sur une période de 05 mois menée sur 30 patients. Les résultats obtenus montrent une prédominance féminine avec 93,33%, la tranche d'âge la plus touchée chez ces femmes est celle comprise entre [41-50ans]. Nous avons constaté une baisse du taux des hormones thyroïdiennes T4 et T3 et une élévation du taux de la TSH et la positivité des Ac anti-TPO et anti-Tg chez tous les malades. Cette maladie est souvent accompagnée cliniquement d'une bradycardie, fatigue, frilosité, sècheresse cutanée, ongles et cheveux cassants, hypothermie, visage bouffé, constipation, myalgie et douleur articulaire chez la totalité des patients, d'une prise de poids (chez 70 %) et des troubles des règles (chez 50%). Biologiquement, on a une hypovitaminose D chez la majorité des patients, anémie (chez 26,67%), hypercholestérolémie (20%), hypoglycémie (10%) et une hyponatrémie (3%). Cette thyroïdite est associée le plus souvent avec des MAI : DT1, MC, polyarthrite rhumatoïde et le vitiligo.

Abstract :

Hashimoto's thyroiditis is an autoimmune disease caused by the interaction of a variety of genetic and environmental factors. To define the characteristics and peculiarities of this disease in our region (Tlemcen), we carried out an epidemiological and clinical-biological study at the Tlemcen CHU over a period of 5 months carried out on 30 patients. The results obtained show a female predominance with 93.33%, the age group most affected in these women is between [41-50 years]. We observed a decrease in the level of thyroid hormones T4 and T3 and an increase in the level of TSH and the positivity of anti-TPO and anti-Tg antibodies in all patients. This disease is often clinically accompanied by bradycardia, fatigue, chilliness, dry skin, brittle nails and hair, hypothermia, puffy face, constipation, myalgia and joint pain in all patients, weight gain (in 70%) and period disorders (in 50%). Biologically, we have hypovitaminosis D in the majority of patients, anemia (in 26.67%), hypercholesterolemia (20%), hypoglycemia (10%) and hyponatremia (3%). This thyroiditis is most often associated with AIDs: T1D, MC, rheumatoid arthritis and vitiligo.

الملخص

التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو هو مرض مناعي ذاتي ناتج عن تفاعل مجموعة متنوعة من العوامل الوراثية والبيئية. لتحديد خصائص هذا المرض في منطقتنا (تلمسان)، أجرينا دراسة وبائية وبيوسيريسة في مستشفى تلمسان على لمدة 5 أشهر على 30 شخصاً. النتائج التي تم الحصول عليها تظهر غلبة للإناث بنسبة 93.33%، والفئة العمرية الأكثر تضرراً بين هؤلاء النساء بين [41 – 50 سنة]. لاحظنا انخفاضاً في مستوى هرمونات الغدة الدرقية " تريودو تيرونين" و "التيروكسين" وزيادة في مستوى "التيروسستيمسولين" وإيجابية الأجسام المضادة لـ "التيروغلوبولين" والأجسام المضادة لـ "التيروبيروكسيداز" في جميع المرضى. غالباً ما يصاحب هذا المرض بطء القلب، والتعب، والبرودة، وجفاف الجلد، والأظافر وهشاشة الشعر، وانخفاض حرارة الجسم، وانتفاخ الوجه، والإمساك، وآلام العضلات والمفاصل لدى جميع المرضى، وزيادة الوزن (بنسبة 70%). واضطرابات الدورة الشهرية (في 50%). من الناحية البيولوجية، لدينا نقص فيتامين "د" في غالبية المرضى، فقر الدم (26.67%)، فرط كوليسترول الدم (20%)، نقص السكر في الدم (10%) ونقص صوديوم الدم (3%). غالباً ما يرتبط التهاب الغدة الدرقية هذا بأمراض المناعة الذاتية كالتهاب المفاصل الروماتيدي و البهاق و مرض الاضطرابات الهضمية.

