

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique

UNIVERSITE 08 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE
ET DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire De Fin D'étude Pour L'obtention Du Diplôme De Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Immunologie appliquée

Thème : Epidémiologie de la thyroïdite de Hashimoto dans la région de
Guelma

Présenté par :

-BENCHOUIEB Kamila
-ZOUGHAMI Fatima Zahra

Devant le jury composé de :

Président : Mme KAIDI. S	(MAA)	Université de Guelma
Examineur : Mr HEMICI. A	(MCB)	Université de Guelma
Encadreur : Mr YOUNSI. M	(MCB)	Université de Guelma

Juillet 2019

Remerciement

Alhamdoulillah avant tout, on remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la force, la volonté et la patience afin d'accomplir ce modeste travail.

Ce mémoire est le résultat d'un travail de recherche de plusieurs mois. En préambule, nous souhaitons adresser tous nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont ainsi contribué à l'élaboration de ce mémoire de recherche indispensable pour valider notre master.

Tout d'abord, nous tenons à exprimer nos vifs remerciements et notre profonde gratitude à notre encadreur Dr. Younsi Mourad pour nous avoir dirigé et accompagné tout au long de la réalisation de ce mémoire, pour ses précieux conseils, pour le temps qu'il a bien voulu nous consacrer ainsi que pour son encadrement exemplaire.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury :

A Mme Kaidi qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A Mr Hemici d'avoir accepté d'examiner ce modeste travail et de l'enrichir par ses propositions et ses corrections très intéressantes.

Nos remerciements s'étendent également à tous nos enseignants durant les années des études.

Nous remercions vivement toute l'équipe du service médecine interne et l'ensemble du personnel du laboratoire centrale de l'hôpital Hakim Okbi, sans oublier le personnel de la polyclinique Ain defla et en particulier l'infirmière Aissani.n.

Nous adressons enfin une pensée spéciale à nos parents, dont tous les mots ne sauraient exprimer notre gratitude et reconnaissance à eux pour les sacrifices qu'ils ont fait pour nous voir réussir, pour le soutien moral, les encouragements et pour leurs amours inconditionnels. Merci de nous avoir aidé à construire notre avenir «Que dieu vous garde ».

Un grand merci pour tous ceux et celles qui ont participé de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail de fin d'étude.

Merci à tous...



A mes chers parents et à toutes celles et ceux que j'aime...

Fatima Zahra

Je Dédie ce travail :

A mon père et ma mère

Voilà le jour que vous avez impatiemment attendu. Aucun mot, aucune dédicace ne sauraient exprimer mon respect et l'amour éternel que je vous porte pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et mon bien être. Vous avez été et vous serez toujours un exemple à suivre pour vos qualités humaines et votre persévérance.

En ce jour, j'espère réaliser l'un de vos rêves et j'espère ne jamais vous décevoir. Que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous accorde santé et longue vie, afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.

A mes chères sœurs «Randa, Lamis et Notre princesse Dima»

Je vous remercie que dieu vous protège et j'espère que vous ferez mieux que votre grande sœur.

A mes chers frères «Anis, Wassim et Touha»

Que ce travail vous reflète ma profonde affection, que dieu vous protège et vous procure Bonheur, santé et prospérité.

A mes chères tantes « Fahima et Abla»

Qui m'ont toujours aidé et encouragé et qui étaient toujours à mes côtés. Je vous remercie que dieu vous protège

A ma folle binôme « Yasmine» t'es pas une amie mais une sœur, je n'oublierai jamais les bons moments et les aventures qu'on a vécu ensemble au long de cette période.

A toute ma famille maternelle et paternelle. A tous ce qui me sont chers.

Kamila.....

Table de matières

<i>Titre</i>	<i>Page</i>
Liste des figures	
Liste des abréviations	
Introduction.....	01
Chapitre I : Rappel bibliographique	
I. Physiologie de la thyroïde	03
1-Définition de la glande thyroïde.....	03
2-Anatomie descriptive.....	03
2.1 Situation	03
2.2 Aspect.....	04
2.3 Morphologie	05
2.4 Vascularisation et innervation	05
2.4.1 Les artères thyroïdiennes	05
2.4.2 Les veines thyroïdiennes	06
2.4.3 Lymphatiques.....	06
2.4.4 Les nerfs	07
3-Histologie de la glande thyroïde	07
4-La physiologie thyroïdienne.....	08
4.1 Les hormones thyroïdiennes.....	08
4.2 La structure des hormones thyroïdiennes	09
4.3 Métabolisme des hormones thyroïdiennes.	10
4.3.1 Hormonogenèse	10
4.3.1.1 Synthèse d'une prohormone, la thyroglobuline	11
4.3.1.2 Captation d'iode	12
4.3.1.3 Iodation et couplage.....	13
4.3.1.4 Récaptation et protéolyse de la thyroglobuline	14
4.3.2 Stockage et sécrétion	15
4.3.3 Transport des hormones.....	16
4.3.4 Désiodation	16
4.4 Régulation des hormones thyroïdiennes	17
4.4.1 Régulation extrinsèque	17
4.4.2 Autorégulation intrinsèque	18

4.5 Effets biologiques des hormones thyroïdiennes	19
4.5.1 Les effets métaboliques des hormones thyroïdiennes	19
4.5.1.1 Le métabolisme de base	19
4.5.1.2 Le métabolisme glucidique	19
4.5.1.3 Le métabolisme lipidique	19
4.5.1.4 Le métabolisme protidique	19
4.5.1.5 Autres effets	19
4.5.2 Actions sur les organes et fonction de l'organisme	20
4.5.2.1 Le système nerveux	20
4.5.2.2 La croissance	20
4.5.2.3 L'appareil cardiovasculaire	20
4.5.2.4 La fonction rénale	20
4.5.2.5 Le système hématopoïétique	20
4.5.2.6 La reproduction	20
II. Physiopathologie de la thyroïde : la thyroïdite d'Hashimoto	21
1-Définition	21
2-Historique	21
3-Epidémiologie	22
4-Anatomopathologie	23
5-Bases auto immune	25
5.1 Maladie Auto-immune	25
5.2 Tolérance	25
5.1.1 Tolérance des lymphocytes B	25
5.1.1.1 Tolérance centrale	25
5.1.1.2 Tolérance périphérique	25
5.1.2 Tolérance des lymphocytes T	26
5.1.2.1 Tolérance centrale	26
5.1.2.2 Tolérance périphérique	26
6- Physiopathologie	27
7- Les Auto-antigènes thyroïdiens	27
7.1 Le Récepteur TSH	27
7.2 La Thyroperoxydase	27
7.3 La Thyroglobuline	27
7.4 Autres Auto-antigènes	28
8- immunité Humorale	28

9- Les anticorps antithyroïdiens.....	28
9.1 Les anticorps anti-Thyroperoxydase TPO	28
9.2 Les anticorps anti-thyroglobuline	29
9.3 Les anticorps anti-récepteur à TSH	29
9.4 Les anticorps anti-T3 et anti-T4	29
10- Immunité cellulaire	30
11-Les facteurs favorisants de la maladie de Hashimoto	30
11.1 Facteurs génétiques.....	30
11.2 Dysfonctionnements immunologiques.....	31
11.3 Facteurs d'environnement	31
11.3.1 L'iode	31
11.3.2 Les radiations	32
11.3.3 Le tabac.....	32
11.4 Facteurs acquis	32
11.4.1 Facteurs infectieux	32
11.4.2 Stress.....	32
11.5 Le sexe féminin	33
12-Pathologie Associés à la maladie de Hashimoto	33
13- Manifestations cliniques	34
14- Diagnostic	34
14.1 Diagnostic clinique	34
14.2 Diagnostic biologique	34
14.3 Diagnostic topographique	35
14.3.1 Echographie thyroïdienne.....	35
14.3.2 Scintigraphie thyroïdienne.....	35
15-Traitement.....	35
15.1 Traitement médical	35
15.2 Traitement chirurgicale	35
16-Evolution de la thyroïdite de Hashimoto	36
Chapitre II : Etude épidémiologique.....	37
1- Objectif de l'étude	37
2- Présentation de la région d'étude.....	37
3- Population d'étude	38
4- Type et période de l'étude.....	38
5- Collecte des données.....	38

6- Analyse des données	39
Chapitre III : Résultats et Discussion.....	40
1- Répartition des malades atteints par la thyroïdite de Hashimoto dans la wilaya de Guelma durant la période 2017-2019	40
2- Répartition des malades selon le sexe.....	41
3- Répartition des malades selon le sexe et les tranches d'âge	42
4- Répartition des malades selon la région.....	43
Conclusion	46
Bibliographie	
Webographie	
Résumé	

Liste des figures

<i>Titre</i>	<i>Page</i>
• Figure 01 : localisation de la glande thyroïde	04
• Figure 02 : L'aspect du corps thyroïdien	04
• Figure 03 : Les dimensions de la glande thyroïde	05
• Figure 04 : Vascularisation de la glande Thyroïde	06
• Figure 05 : Structure histologique de la glande thyroïde	08
• Figure 06 : cellules folliculaires au repos et en activité	08
• Figure 07 : Structure chimique des hormones thyroïdiennes	10
• Figure 08 : synthèse de la thyroglobuline	12
• Figure 09 : Transport des ions iodures au travers du thyrocyte.....	13
• Figure 10 : le couplage des iodotyrosines	14
• Figure 11 : Représentation schématique des étapes de biosynthèse des HT.....	15
• Figure 12 : La Désiodation des hormones T3 et T4	17
• Figure 13 : La régulation des hormones thyroïdiennes.....	18
• Figure 14 : Coupe histologique d'une thyroïde atteinte par la maladie de Hashimoto en coloration hématoxyline-éosine, montrant l'infiltration lymphoïde avec notamment la présence de follicules	24
• Figure 15 : Situation géographique de la Wilaya de Guelma	38
• Figure 16 : Répartition du nombre annuel des patients enregistrés durant la période 2017-2019.	40
• Figure 17 : Répartition avec pourcentage de cas de thyroïdite d'Hashimoto en fonction de sexe entre 2017-2019 dans la wilaya de Guelma.....	41
• Figure 18 : répartition des malades selon le sexe et les tranches d'âge.	43
• Figure 19 : Distribution géographique des cas de Hashimoto par département de résidence (Wilaya de Guelma)	44
• Figure 20 : Nombre des cas de thyroïdite d'Hashimoto par département de résidence	44

Liste des abréviations

- **ADCC** : Cytotoxicité à médiation Cellulaire **D**épendant des **A**nticorps
- **AIRE** : **A**uto **I**mmune **R**egulator gene
- **ARNm** : **A**cide **R**ibonucléique **M**essenger
- **CD4** : Cluster de **D**ifférenciation **4**
- **CD8** : Cluster de **D**ifférenciation **8**
- **CMH** : **C**omplexe **M**ajeur d'**H**istocompatibilité
- **CTLA4** : **C**ytotoxic **T** **L**ymphocyte **A**ntigen **4** gene
- **DIT** : **D**iiodotyrosine
- **GH** : **G**rowth **H**ormone
- **H2O2** : **P**eroxyde d'hydrogène.
- **HLA** : **H**uman **L**eucocyte **A**ntigen
- **HT** : **H**ormones **T**hyroïdienne
- **I-** : Iodure
- **I2** : Iode
- **Ig** : Immunoglobuline
- **IgD** : Immunoglobuline **D**
- **IgM** : Immunoglobuline **M**
- **IL** : Interleukine
- **LB** : Lymphocyte **B**
- **LT** : Lymphocyte **T**
- **MAI** : **M**aladies **A**uto-**I**mmunes
- **MIT** : **M**onoiodotyrosine
- **NA+** : Sodium
- **NADPH** : **N**icotinamide **A**dénine **D**inucléotide**P**hosphate
- **NIS** : Symporteur de l'iode et du sodium
- **O2** : Oxygène
- **RT3** :**R**éverse**T**riiodothyroine
- **REG** : **R**éticulum **E**ndoplasmique **G**ranuleux
- **T3** : Tri-iodothyronine
- **T4** : **T**étra-iodothyronine (thyroxine)

- **TBG** : Thyroxin- **B**inding- **G**lobulin
- **TBPA** : Thyroxin**B**inding**P**re-**A**lbumin
- **TCR** : *T Cell Receptor*
- **Tg** : Thyroglobuline
- **TH** : Cellules **T**Helper
- **TRH** : Thyroïde **R**eleasing **H**ormone
- **TSH** : Thyroïde **S**timuline **H**ormone
- **TSH-R** : Récepteur de la thyroïdostimuline
- **TPO** : Thyroperoxydase



INTRODUCTION

Introduction

La thyroïde est une glande endocrine, située à la base du cou. C'est un organe méconnu mais vital ; siège des émotions, du bon fonctionnement du corps [1].

Comme toutes les glandes, la thyroïde synthétise des hormones : la T4 et la T3, dont l'action est de réguler le métabolisme de base ainsi que la croissance et la maturation des tissus. Pour que ces hormones thyroïdiennes, soient sécrétées en fonction des besoins de l'organisme, l'hypophyse, sécrète une hormone régulatrice, qui agit directement sur la thyroïde que l'on appelle : la Thyroïde Stimuline Hormone (TSH) [1].

Parfois, notre glande thyroïde s'emballa ou au contraire devient trop paresseuse. Ce dysfonctionnement thyroïdien est généralement associé à une atteinte auto-immune (**Ghislaine, 2017**).

Les maladies thyroïdiennes auto-immunes sont fréquentes. Elles représentent 30% des maladies spécifiques d'organes et un large spectre de manifestations cliniques parfois totalement opposées telles que l'hypothyroïdie ou thyroïdite de Hashimoto et l'hyperthyroïdie ou maladie de Basedow (**Orgiazzi, 1999**).

La thyroïdite de Hashimoto est l'une des maladies auto-immunes les plus fréquentes caractérisée par la présence d'un goitre et le plus souvent d'une hypothyroïdie. Elle touche avec prédilection le sexe féminin : 3 à 10 femmes/1 homme, peut être vue dans n'importe quel groupe d'âge mais apparaît en général entre 40 et 50 ans (**Leclère et al. ,2001**).

Au cours de seulement deux décennies, une nette augmentation de la fréquence annuelle de l'atteinte par la thyroïdite de Hashimoto a été rapportée au monde. Les causes précises d'apparition de cette maladie ne sont pas encore suffisamment étudiées, résultant probablement de l'action des facteurs d'environnement sur un terrain génétique prédisposé.

Il s'agit d'une affection inflammatoire chronique de la glande thyroïde qui est agressée par les cellules du système immunitaire (cellules mononucléaires, les lymphocytes) comme si elle était étrangère à l'organisme, ces derniers s'attaquent aux cellules thyroïdiennes (**Leclère et al. ,2001**).

Les mécanismes immunopathologiques de la thyroïdite de Hashimoto font intervenir aussi bien l'immunité cellulaire que l'immunité humorale.

La maladie, se traduit normalement par une hypothyroïdie, c'est-à-dire une baisse de la quantité d'hormones thyroïdiennes dans le sang, et la présence d'auto-anticorps spontanés dirigés contre des constituants ou des produits de sécrétion de la glande thyroïde (**Orgiazzi et al. ,1991**).

Comme toute autre maladie auto-immunes, la physiopathologie de la maladie d'Hashimoto demeure très complexe. Son tableau clinique est très polymorphe (**Amangar, 2009**).

Cette maladie a une progression lente et insidieuse, et ses symptômes peuvent être causés par de nombreuses autres maladie et combinés à des effets de l'environnement et prédisposition génétique, tous ces éléments poussent vers la question suivante quel est l'impact de cette maladie dans notre région ?

Dans l'objectif de mieux comprendre cette pathologie et ses étiologies et pour définir ses caractéristiques et ses particularités dans la région de Guelma. Nous avons essayé d'effectuer une étude rétrospective des cas de la maladie d'Hashimoto enregistrés dans cette région du Janvier 2017, à Mai 2019, à l'hôpital Hakim Okbi de Guelma.

Notre travail s'articule sur trois chapitres :

- *Un chapitre consacré aux rappels bibliographiques ;
- *Un chapitre pour l'étude épidémiologique ;
- *Un chapitre pour exposer les résultats obtenus suivi par une conclusion.



**RAPPEL
BIBLIOGRAPHIQUE**

I - physiologie de la thyroïde

1. Définition de la glande thyroïde

Le nom Thyroïde provient du mot grec « *thyroeidōs* » qui signifie thyros: bouclier eidos : forme, En effet la glande a une forme de bouclier de guerriers grecs [2].

La thyroïde est une petite glande endocrine (en forme de papillon) située à la base du cou, sous la pomme d'Adam. Elle ne pèse qu'une trentaine de grammes, elle n'est pas normalement visible et elle est difficilement palpable [3].

La glande thyroïdienne est la seule glande de l'organisme qui stocke son produit de sécrétion au sein de ces cellules (**Junqueira, Luiz, 1998**).

Sous l'effet de l'iode apporté par l'alimentation elle synthétise des hormones essentielles permettant de réguler le fonctionnement de nombreux organes: température corporelle, sudation, fréquence cardiaque, sommeil, nervosité, poids, humeur, vie sexuelle et bien d'autre.

Le contrôle de la sécrétion se fait par la glande hypophyse pour maintenir un équilibre métabolique (**Eboko, 2011**).

Parfois, la thyroïde déraile donnant un rythme trop lent ou trop rapide à l'organisme il s'agit de dysthyroïdies dont fait partie la thyroïde de Hashimoto.

2. Anatomie Descriptive

2.1 Situation :

La thyroïde est une glande endocrine impaire et médiane située dans la loge thyroïdienne, à la face antérieure du cou, dans la région sous hyoïdienne en regard des deuxième et troisième anneaux trachéaux, Le parenchyme de la thyroïde est entouré d'une capsule fibreuse, dépendante de la gaine viscérale du cou. Celle-ci est maintenue par des ligaments à la trachée et à la gaine vasculaire par les ligaments thyro-trachéaux, un médian et deux latéraux, dits aussi ligaments de Grüber (**Jean-Louis, 2010**) (**Radi, 2016**). (Fig.01)

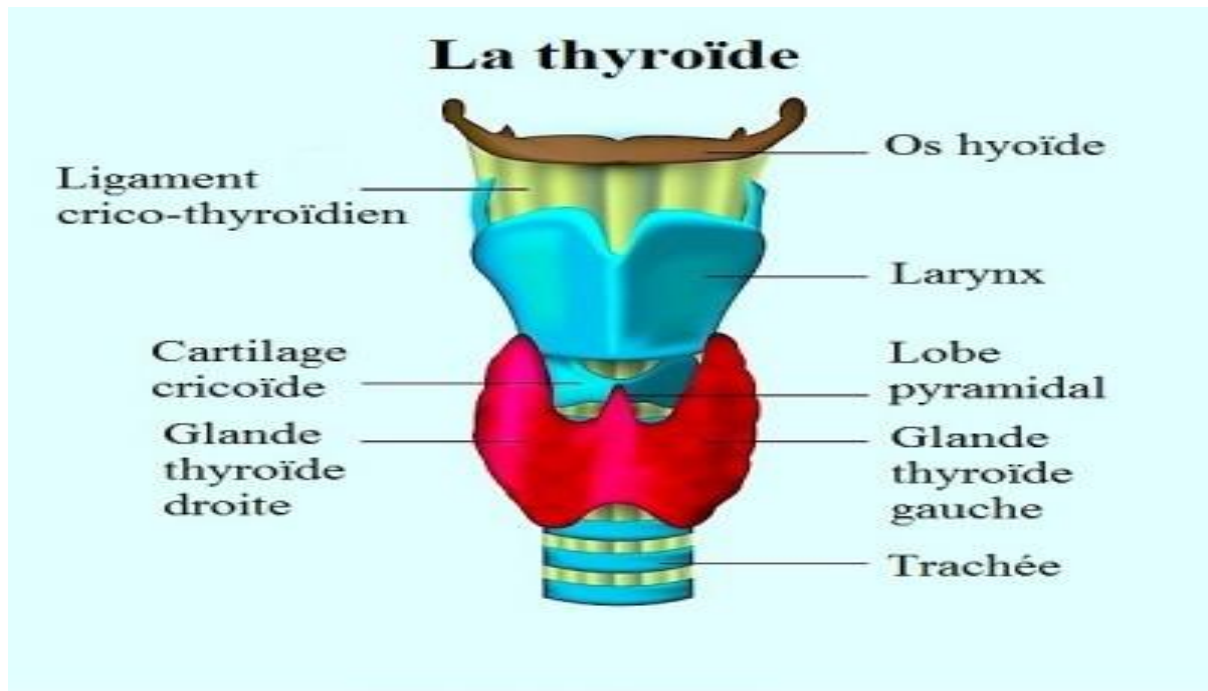


Figure 01 : localisation de la glande thyroïde [4].

2.2 Aspect :

La thyroïde normale a une coloration rose tirant sur le rouge plutôt clair, une consistance molle, dépressible et friable et une surface apparemment lisse. Elle est plus volumineuse chez la femme que chez l'homme ainsi que son volume varie en fonction de l'âge, son poids normal est de 25 à 30 g, et son volume total est de l'ordre de 10 à 28 ml (Chapius, 1997). (Fig.02)



Figure 02 : L'aspect du corps thyroïdien [5].

2.3 Morphologie :

La thyroïde est la plus volumineuse des glandes endocrines. Le corps thyroïde est formé de 2 lobes latéraux piriformes, à grand axe vertical, élargis à leur partie inférieure, effilés à leur partie supérieure, réunis sur la ligne médiane par : l'isthme thyroïdien. L'ensemble vu de face revêt grossièrement la forme d'un "H".

Le plus souvent, le bord supérieur de l'isthme émet un prolongement verticalement ascendant en avant du larynx, légèrement décalé à gauche: la pyramide de Lalouette ou lobe pyramidal (**Bouchet, Cuilleret, 1991**).

Le corps thyroïde a les dimensions suivantes :

- Largeur: 6 cm.
- Hauteur: 6 - 8cm.
- Epaisseur: 2 cm (**Beddouche, 2008**).

L'isthme mesure 1 cm de largeur et 1,5 cm d'hauteur (**Rachid, 2012**). (Fig.03)

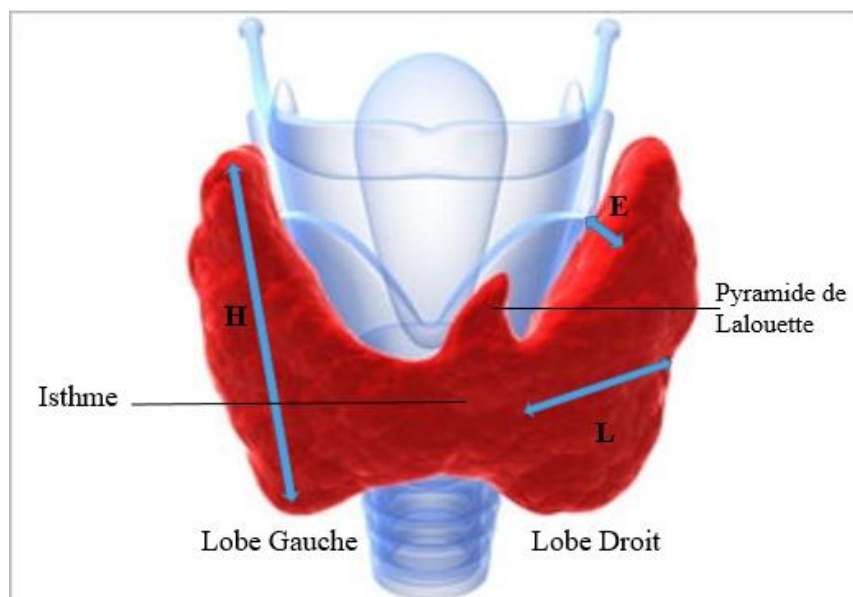


Figure 03 : les dimensions de la glande thyroïde [6].

2.4 Vascularisation et innervation : (**Chapuis, 1997**) (**Lacombe, 2015**)

2.4.1 Les artères thyroïdiennes :

La vascularisation artérielle du corps thyroïde est très riche et importante, trois fois celle du cerveau, six fois celle du rein.

Elle est assurée par les deux artères thyroïdiennes supérieures, les deux artères thyroïdiennes inférieures, une artère thyroïdienne moyenne accessoire, grêle et inconstante. Ces artères sont coudées, flexueuses, ce qui facilite l'extériorisation de la glande au cours des exérèses chirurgicales.

2.4.2 Les veines thyroïdiennes :

Elles forment à la surface du corps thyroïde, le plexus thyroïdien. Ce plexus est fait de veines irrégulières, sinueuses sur la convexité de la glande, Ce réseau se déverse par:

- La veine thyroïdienne supérieure, parallèle et postérieure à l'artère.
- La ou les veines thyroïdiennes inférieures.
- La veine thyroïdienne moyenne, inconstante, formée d'une ou de deux branches plus ou moins volumineuses, selon les cas et surtout l'état fonctionnel du lobe.

L'ensemble des veines thyroïdiennes, se jette dans la veine jugulaire interne. (Fig.04)

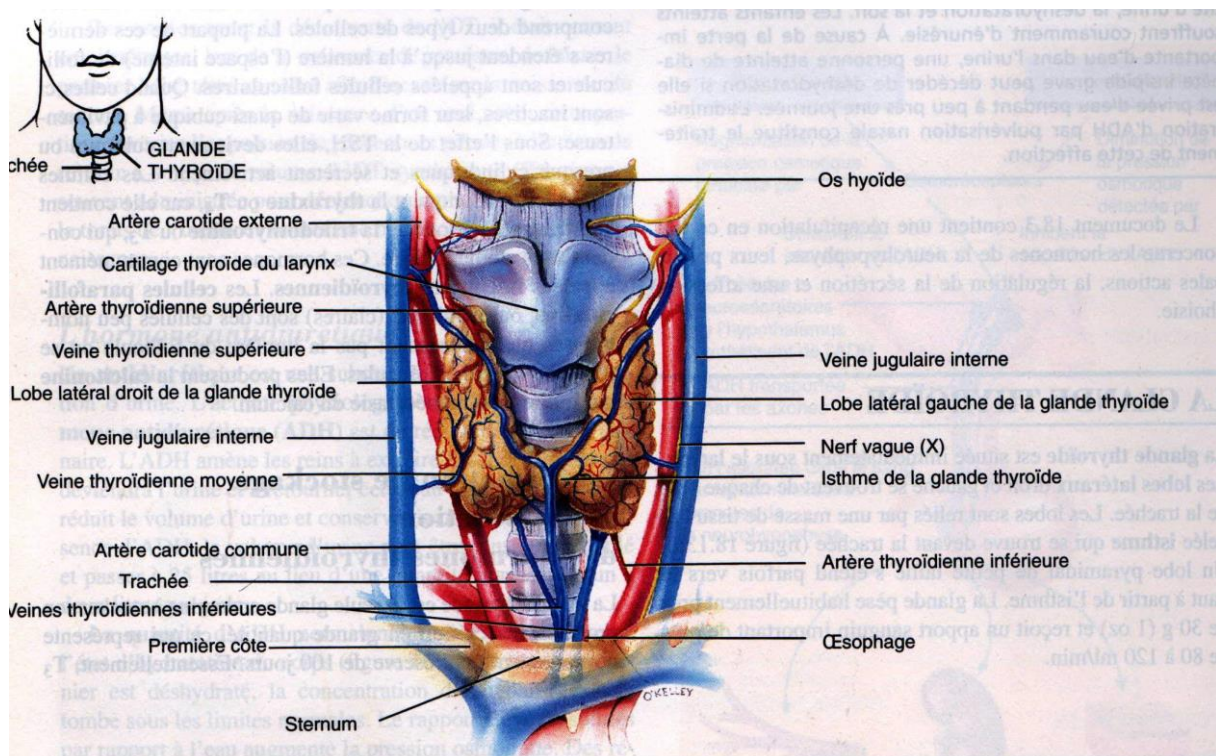


Figure 04 : Vascularisation de la glande Thyroïde [7].

2.4.3 Vaisseaux Lymphatiques

D'un réseau capillaire très fin, situé à la périphérie des vésicules thyroïdiennes, naît un réseau sous capsulaire d'où partent les troncs collecteurs, les uns médians, les autres latéraux.

Dans l'ensemble ces troncs collecteurs sont satellites des veines thyroïdiennes. Ils confinent à deux groupes ganglionnaires principaux :

- Les ganglions latéraux et antérieurs de la chaîne jugulaire interne.
- Les ganglions pré- trachéaux et récurrent des droits et gauches.

Le drainage lymphatique est caractérisé par son externe diffusion cervicale et médiastinale.

2.4.4 Les nerfs :

L'innervation de la glande thyroïde est double :

- Une innervation sympathique à partir des ganglions cervicaux supérieurs et moyens.
- Une innervation parasympathique par des filets des nerfs laryngés supérieurs et inférieurs.

3. Histologie de la glande thyroïde

L'unité de base histologique et fonctionnelle de la glande thyroïde est le follicule. Il est constitué d'une masse plus ou moins sphérique de colloïde entourée d'une couche de cellules épithéliales appelées cellules folliculaires (thyrocytes) ont une forme cuboïde et possèdent un pôle basal et un pôle apical et d'une membrane basale.

La synthèse des hormones thyroïdiennes se fait au niveau des cellules folliculaires. Ces hormones thyroïdiennes sont stockées dans la lumière du follicule, au sein d'une protéine appelée thyroglobuline, qui le principal constituant du colloïde. Outre ces cellules folliculaires, il existe des cellules para folliculaires isolées ou parfois groupées en petits amas; elles sont localisées entre les cellules folliculaires et la membrane basale. Ces cellules, appelées également cellules claires ou cellules C (10% des cellules), synthétisent la calcitonine, l'hormone qui régule la calcémie. Les follicules sont entourés de stroma conjonctif riche en vaisseaux sanguins et lymphatiques et en fibres nerveuses, surtout adrénérergiques. (Fig.05)

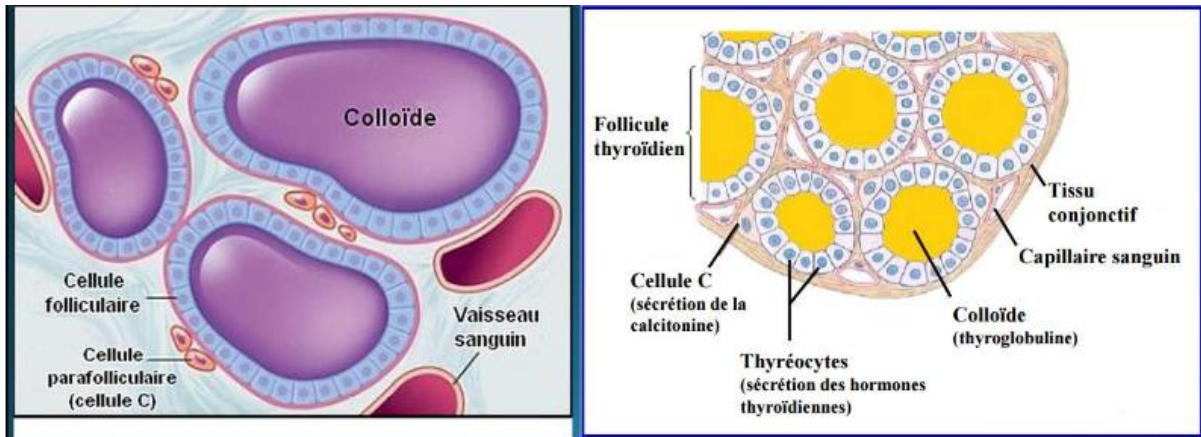


Figure 05 : Structure histologique de la glande thyroïde [8].

La taille des follicules thyroïdiens est très variable. L'aspect histologique est très fortement influencé par la thyroïdostimuline hypophysaire TSH : en son absence, les cellules folliculaires sont plates ; le colloïde est dense, ce qui indique une concentration accrue de thyroglobuline. Par contre, la présence de thyroïdostimuline entraîne une hypertrophie et une hyperplasie des cellules folliculaires, une absorption progressive du colloïde par ces cellules et une accentuation de la vascularisation du stroma (Malvaux, 1982). (Fig.06)

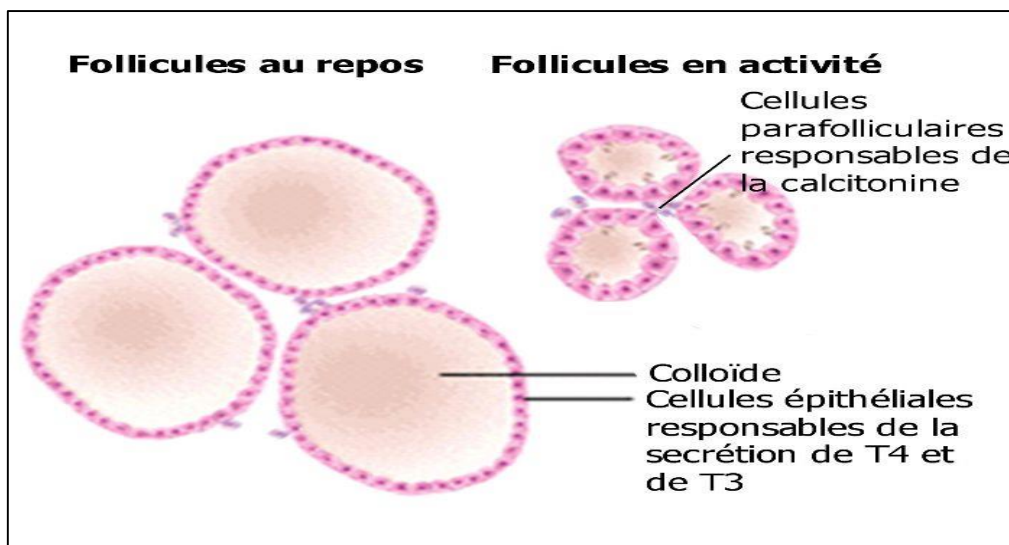


Figure 06 : cellules folliculaires au repos et en activité [9].

4. Physiologie thyroïdienne

4.1 Les hormones thyroïdiennes

Ce sont les hormones synthétisées par la thyroïde et qui jouent un rôle d'activateur des principaux métabolismes du corps. On les appelle la T3 (triiodothyronine) et la T4 (tétraiodothyronine). Elles résultent de la fixation d'iode sur un précurseur de ces hormones

qu'on appelle la thyroglobuline. Cette molécule est fabriquée par la thyroïde et transformée en T3 et en T4 grâce à une enzyme qu'on appelle la peroxydase. T3 et T4 sont alors stockées dans la thyroïde et libérées à la demande [10].

La T4 représente environ 80% des hormones produites par la thyroïde. C'est une hormone inactive, mais elle peut se convertir en T3, qui elle est active, après déionisation dans les cellules cibles. On dit que la T4 est la pro-hormone de la T3 [11].

Toute chute de la concentration des HT dans l'organisme est immédiatement ressentie par l'hypothalamus et l'hypophyse qui répondent en stimulant la synthèse de TRH et TSH afin de stimuler la production des hormones thyroïdiennes par la thyroïde (**Marieb, 1999**).

4.2 La structure des hormones thyroïdiennes :

Les hormones thyroïdiennes sont constituées d'un acide aminé cyclique la tyrosine sur lequel est greffé un deuxième groupement phénol. La caractéristique de ces hormones c'est qu'on a des atomes d'iode qui sont fixés sur certaines des carbones des groupements phénol.

Ces carbones sont numérotés et on a ici la 3,5, 3', 5'-tétra-iodo-L-thyronine c'est la T4. C'est l'hormone tétra-iodée, et la 3,5,3'-tri-iodo-L-thyronine. C'est la T3, la forme tri-iodée de la molécule. C'est la forme active de l'hormone [12].

Les hormones thyroïdiennes T3 et T4 possèdent la même structure organique : la thyronine, résultant de la condensation de deux molécules de tyrosine et qui est formée par deux noyaux aromatiques reliés par un pont éther. Elles se différencient entre elles par le nombre d'atomes d'iode qu'elles portent (**Pérez-Martin, 2007**).

- **T4** (4 atomes d'iode). C'est une pro-hormone. Elle a une durée de vie d'environ une semaine.
- **T3** (3 atomes d'iode). Elle est biologiquement active. Il existe également la rT3 (reverse T3) qui est une hormone inactive de durée de vie beaucoup plus courte (24h) (**Bénédictte, 2014**). (Fig.07).

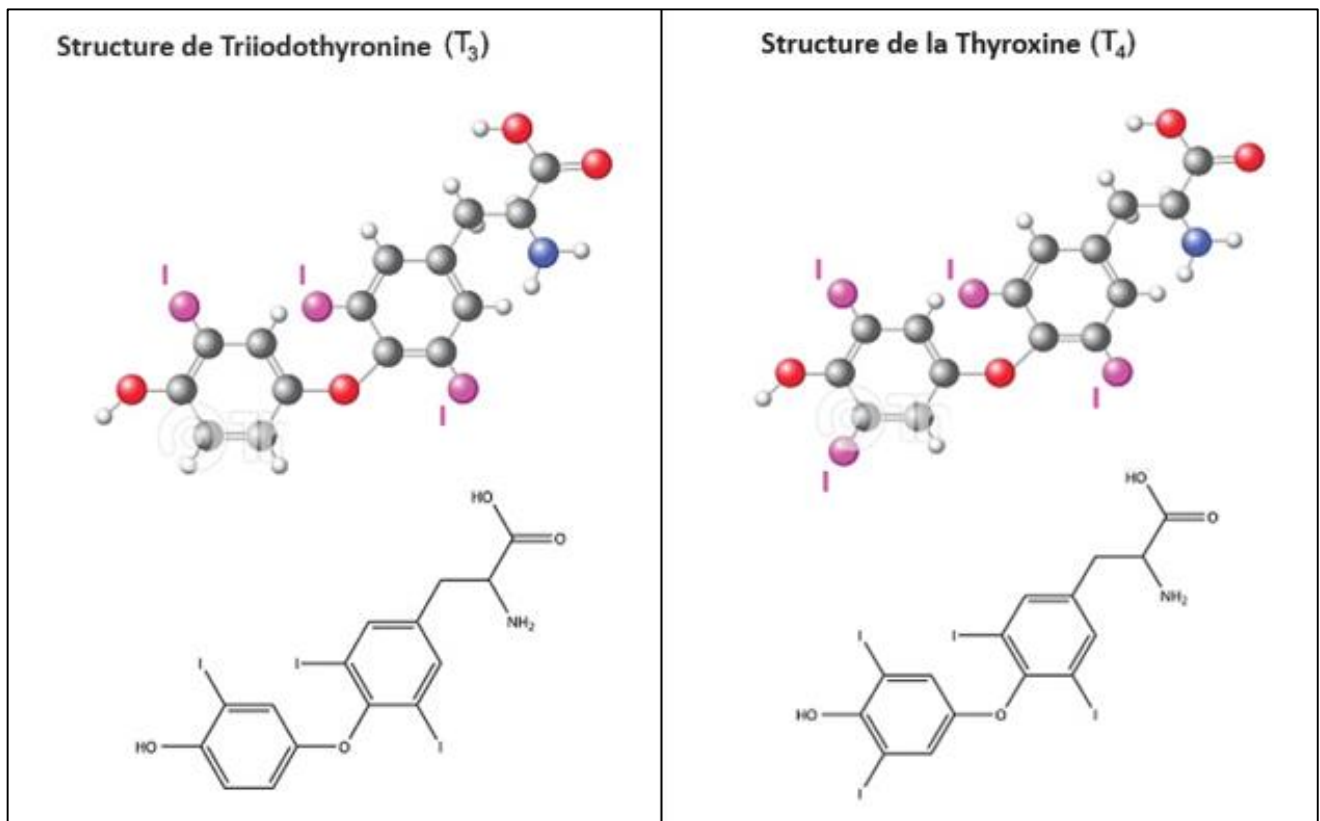


Figure 07 : Structure chimique des hormones thyroïdiennes [13] [14].

4.3 Métabolisme des hormones thyroïdiennes :

4.3.1 Hormonogénèse :

Les cellules folliculaires ont une bipolarité histo-fonctionnelle :

- Pôle vasculaire (basal) du thyrocyte où est capté l'iode qui provient de la circulation sanguine
- Pôle apical (partie sup) (au contact du colloïde) où sont stockées les hormones thyroïdiennes, avant d'être libérés dans la circulation sanguine (**Bénédicte, 2014**).

➤ la thyroglobuline :

La thyroglobuline est une glycoprotéine spécifique de la thyroïde, stockée dans la lumière folliculaire où elle constitue jusqu'à 95% du colloïde. Elle est synthétisée par les thyrocytes et excrétée dans la lumière folliculaire. On peut la considérer comme une pro-hormone thyroïdienne car c'est l'iodation de ses résidus tyrosyls terminaux qui est à l'origine de la formation des hormones thyroïdiennes proprement dites (**Leclère et al., 2001**).

➤ **l'iode :**

L'iode est le constituant essentiel à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Une thyroïde normale en contient environ 10 g, principalement sous forme organique puisque moins de 1% se trouve sous forme de iodure (I⁻) (**Gallois, 2008**).

Les besoins varient en fonction du sexe, de l'âge, de la situation géographique et ils sont augmentés durant la grossesse et l'allaitement ainsi qu'en cas de tabagisme (**Charbit, 2017**).

L'iode qui arrive au niveau de la thyroïde, aura 2 origines :

- Exogène : est principalement d'origine alimentaire (crustacés et poissons surtout, ou ajouté au sel de table).
- Endogène (catabolisme des hormones thyroïdiennes par le foie), récupération des atomes d'iode puis redistribution pour être réutilisé par la thyroïde.

L'iode circule dans le plasma sous forme d'iodure, et est majoritairement éliminé par voie urinaire (60%). Le reste est capté au niveau du pôle basal des thyrocytes ou par d'autres tissus à un moindre degré (glandes salivaires, muqueuse gastrique, placenta, glandes mammaires, etc) (**Gallois, 2008**).

Les principales étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes sont stimulées par la TSH qui se lie aux récepteurs membranaires des cellules folliculaires TSH-R :

4.3.1.1 Synthèse d'une prohormone, la thyroglobuline

Il s'agit d'une synthèse protéique classique ou un gène nucléaire s'exprime formant un ARNm qui est traduit en protéine au niveau de REG. La protéine synthétisée est stockée dans des vésicules qui sont sécrétées du côté colloïdien. Donc les acides aminés qui ont été captés dans la cellule folliculaire pour permettre la synthèse de la protéine transite le long de cette cellule folliculaire pour se retrouver dans la thyroïde sous forme de thyroglobuline. C'est une grosse protéine de 5000 acides aminés, assez riche en tyrosine qui sera la cible de l'étape d'iodation [12]. (Fig.08)

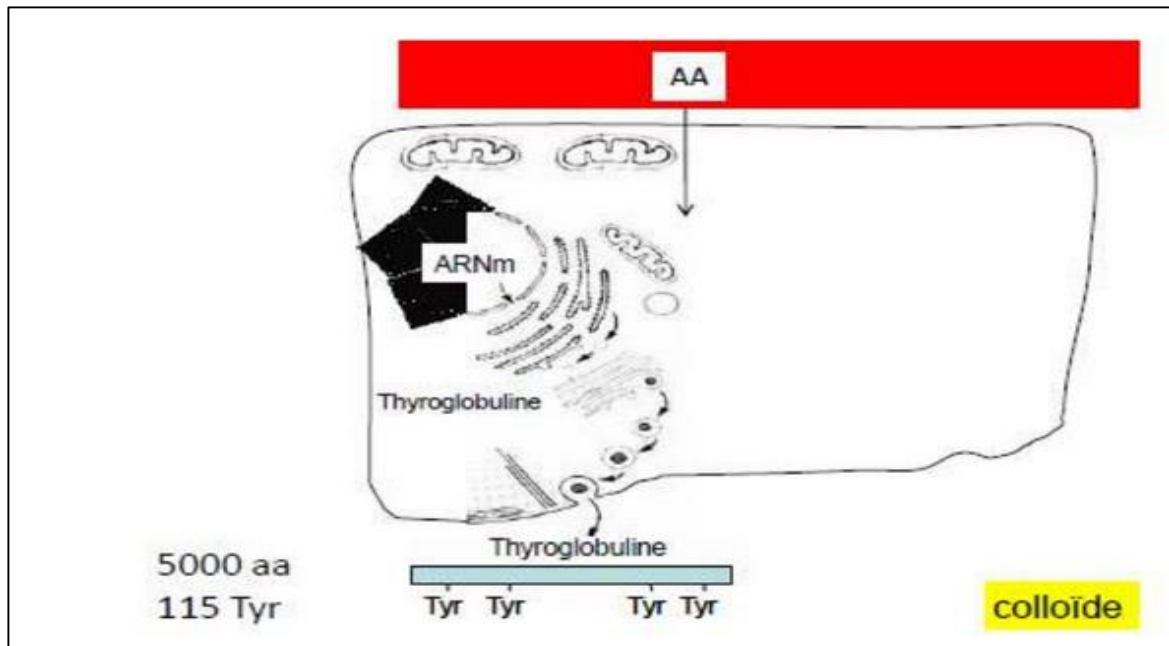


Figure 08 : synthèse de la thyroglobuline [12].

4.3.1.2. Captation d'iode

Il faut ioder ces tyrosines, pour cela l'iode présent dans la circulation va être capté par les thyrocytes en passant par un transporteur membranaire appelé Symporteur sodium/iodure ou NIS (Natrium Iodide Symporter) et qui sert à concentrer l'iode dans la thyroïde. En effet, l'iode est 30 fois plus concentré dans la thyroïde que dans la circulation sanguine.

- Il s'agit d'un **transport actif** ATP-dépendant, sous contrôle d'une hormone hypophysaire : la TSH, du sang vers la cellule thyroïdienne : contre gradient de concentration par pompe Na^+/I^- .
- Une fois l'iode dans le thyrocyte, il va jusqu'au pôle apical pour être transféré dans la lumière de la vésicule en passant par un autre transporteur de nature lipoprotéique : la pendrine (**transport passif**) (Maiza, 2018). (Fig.09)

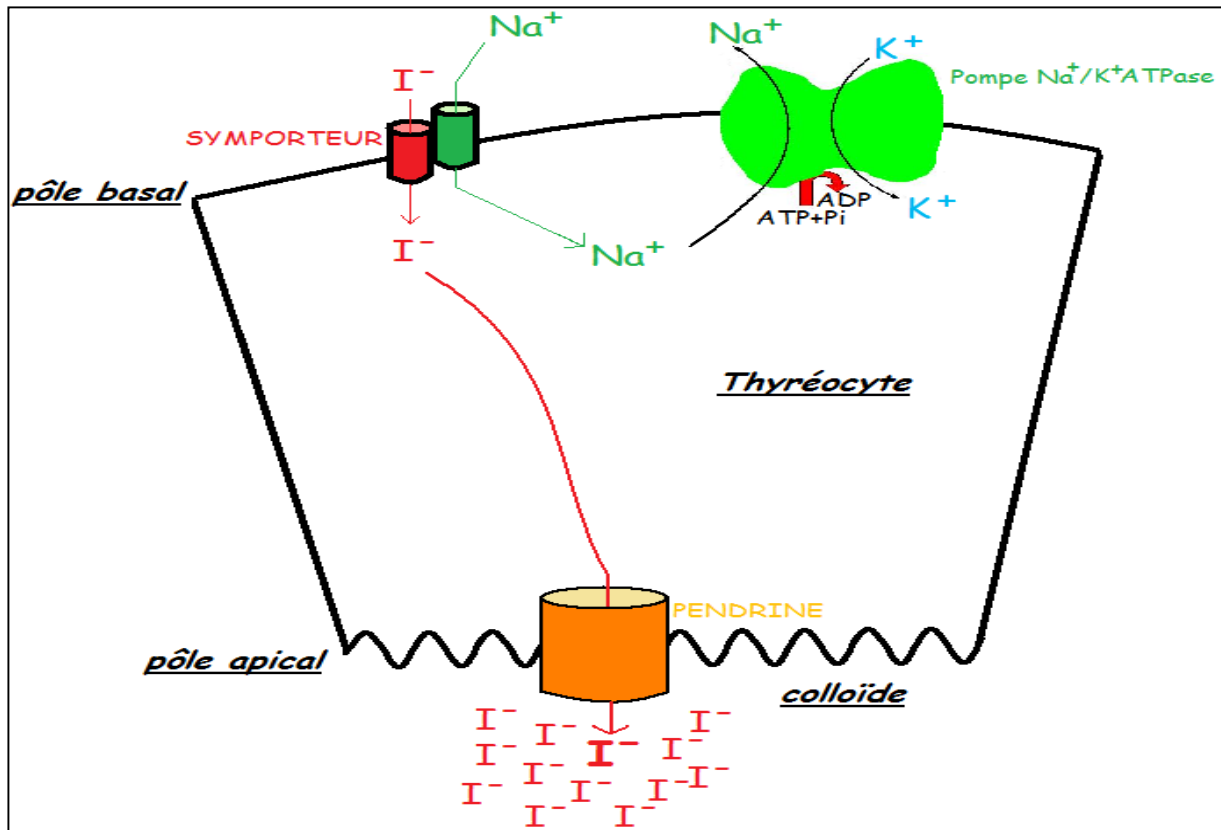


Figure 09 : Transport des ions iodures au travers du thyrocyte (Edouard, 2010).

Pour qu'il soit fonctionnel (actif) et intégré à la thyroglobuline l'iode minéral (I^-) va être transformé en iode organique, grâce l'enzyme Thyroperoxydase (TPO).

La thyroperoxydase ou TPO est une enzyme clef, localisée au niveau des microvillosités de la membrane apicale des thyrocytes (Leclère *et al.*, 2001).

Cette réaction nécessite l'apport de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) produit par un système NADPH-oxydase (Massart, Corbineau, 2006).

4.3.1.3 Iodation et couplage

L'iode actif est alors organisé sur les résidus tyrosyles de la thyroglobuline (Tg) générant ainsi la formation de mono-iodo-tyrosine (MIT) et de di-iodo-tyrosine (DIT) (Massart, Corbineau, 2006).

La thyroperoxydase catalyse également le couplage des iodotyrosines entre elles pour former des :

- **tri-iodothyronine** ($T_3=MIT+DIT$): formée de trois atomes d'iode, elle est biologiquement active, il existe également la rT_3 (réverse T_3) qui est une hormone inactive de durée de vie beaucoup plus courte 24 h.

- **tétraïodothyronines ou thyroxine (T4 = DIT+DIT)**: c'est une pro-hormone elle a une durée de vie d'environ une semaine (**Willem, 2010**) (**Bénédicte, 2014**).

Les quantités de T3 et de T4 formées dépendent des quantités respectives de MIT et DIT, elles-mêmes sous l'influence de l'apport iodé : lorsque l'apport en iode est suffisant, la thyroglobuline contient 2 à 5 fois plus de T4 que de T3. Lorsque l'apport iodé est insuffisant, le rapport MIT/DIT augmente, entraînant une synthèse de T3 plus importante (**Edouard, 2010**). (Fig.10)

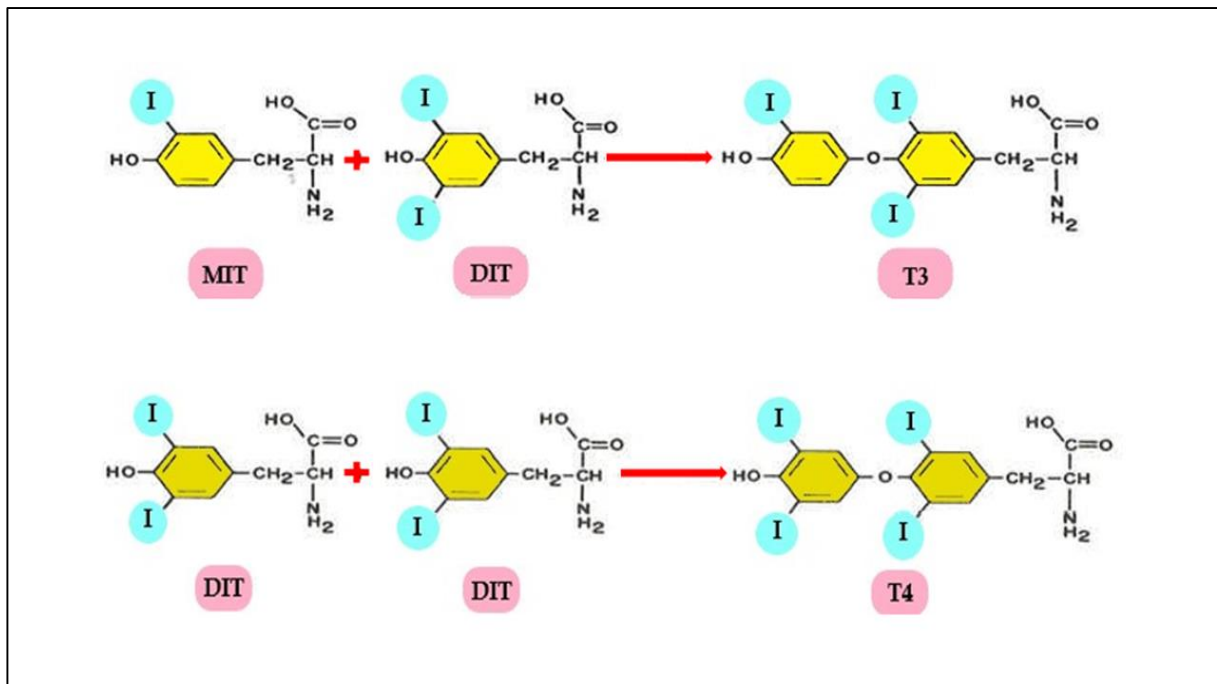


Figure10 : le couplage des iodotyrosines [15].

4.3.1.4 Récapitulation et protéolyse de la thyroglobuline

La thyroglobuline iodée contenant les hormones T3 et T4 est capturée par endocytose par le thyrocyte et forme des compartiments intracellulaires (les vésicules) qui vont fusionner avec des lysosomes qui sont très riches en enzymes et notamment en protéase. La protéolyse consiste à séparer les T3 et T4 de la thyroglobuline.

Ensuite sont libérées dans le cytoplasme et vont diffuser depuis la cellule folliculaire jusque dans la circulation sanguine (**Visser et al., 2008**). (Fig.11)

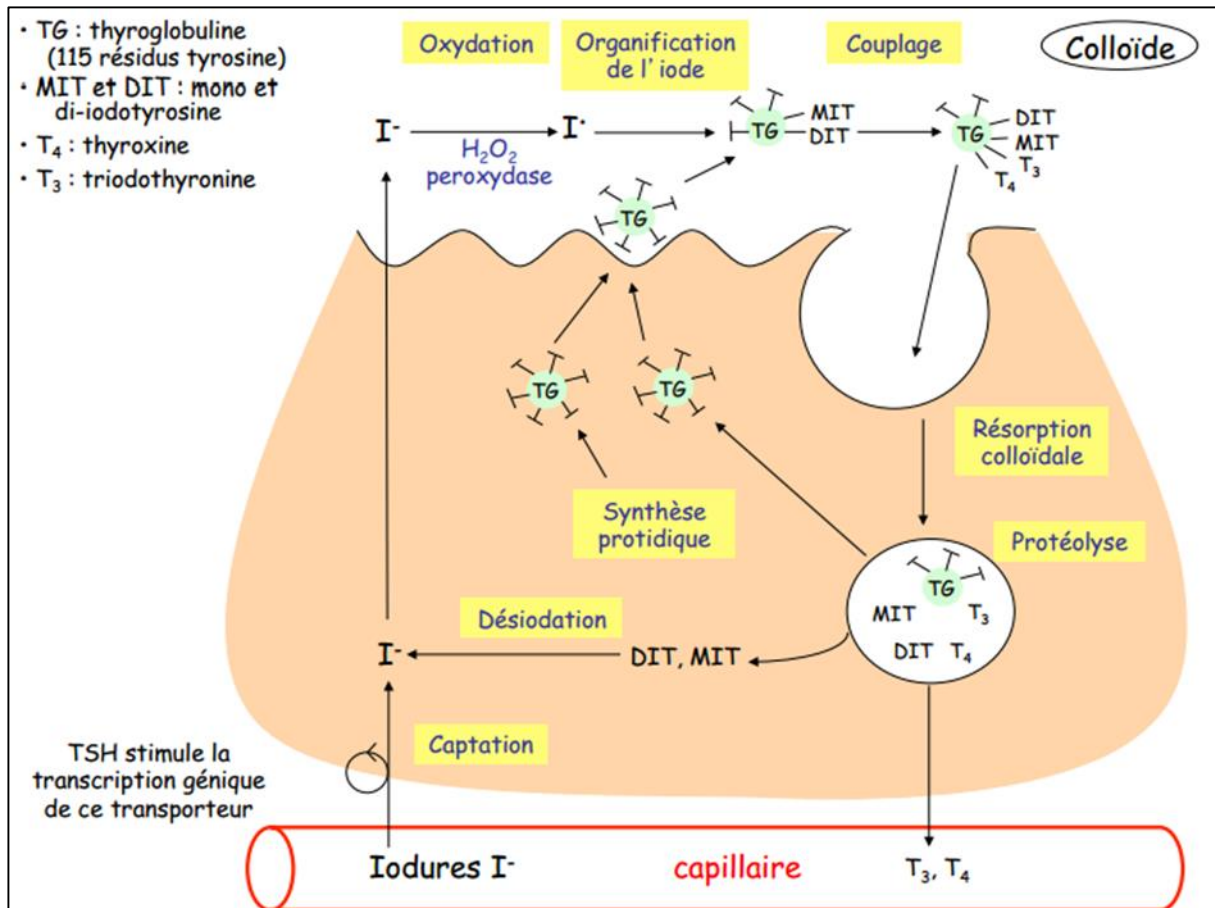


Figure 11 : Représentation schématique des étapes de biosynthèse des HT [16].

4.3.2 Stockage et sécrétion

La thyroglobuline iodée qui porte les hormones synthétisée va constituer la forme de stockage de ces hormones. Le colloïde est constitué de 80-95% de la thyroglobuline iodée qui porte les hormones synthétisée.

C'est une façon pour l'organisme de stocker l'iode. Un stockage qui dépasse quelques mg, ça permet de pallier des apports alimentaires en iode. Ces stocks représentent plusieurs mois de sécrétions d'hormones.

Les cellules folliculaires vont récupérer une partie de stocks de thyroglobulines iodée qui sont dans le colloïde à travers des processus d'endocytose.

Et vont libère ainsi les hormones par des activités protéolytiques. Les tyrosines iodées qui n'auront pas été condensé vont aussi être libérer par ces activités protéolytiques. On va aussi libérer des mono-iodo-tyrosine et des di-iodo-tyrosine qui seront activement récupérer par les cellules folliculaires pour ré-synthétiser des hormones [12].

4.3.3 Transport des hormones

Les hormones seront libérées dans le compartiment sanguin. On se rappelle que ce sont des hormones peu solubles dans l'eau donc pour être transportées dans le sang. Donc on trouvera une majorité d'hormones associées à des protéines de transport d'origine hépatique [12].

Les 3 globulines principales intervenant dans ce transport sont

- La Thyroïde Binding Globulin (TBG), Elle est spécifique et fixe 75% de la T4 et T3.
- La Thyroïde Binding Pré Albumine (TBPA), spécifique, fixe 15% de la T4.
- l'Albumine, non spécifique, fixe 10% de la T4 (**Gaucher, 2014**).

4.3.4 Désiodation

Au niveau périphérique, les hormones thyroïdiennes (T3 et T4) subissent une réaction de désiodation. A travers cette réaction de désiodation, T4 peut donner soit la T3 biologiquement active, soit la T3 reverse, biologiquement inactive (**Piketty, 2001**).

La désiodation par types d'enzymes:

- la 5' désiodase qui permet la conversion de T4 en T3 active. Il existe également plusieurs types de cette enzyme:
 - La 5' désiodase de type 1 : retrouvée dans le foie, le rein, la thyroïde et de nombreux autres tissus périphériques, est fortement modulée par l'état nutritionnel.
 - La 5' désiodase de type 2 : est présente dans le système nerveux central, l'hypophyse et la thyroïde. Son activité est majorée en cas d'hypothyroïdie de façon à couvrir les besoins du système nerveux central en hormones actives.
- la 5 désiodase transforme la T4 en T3 reverse, inactive (**Pérez-Martin, 2007**).

L'action de désiodase permet la libération d'iodure endogène qui intégrera un nouveau cycle hormonal au sein du thyrocyte (**Lacroix, 2004**). (Fig.12)

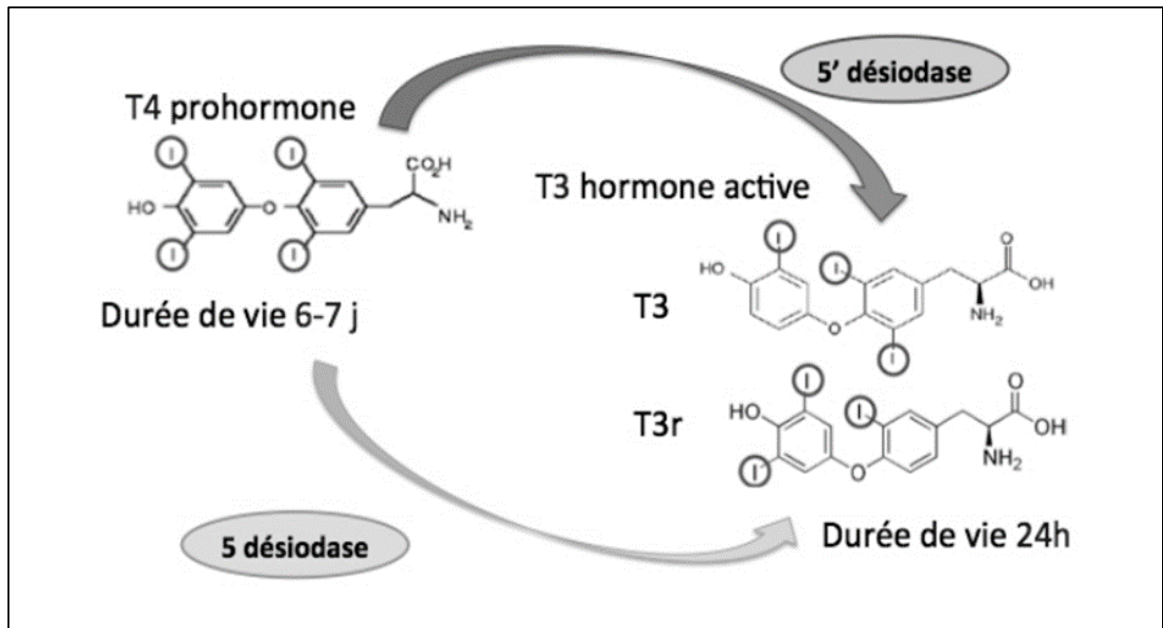


Figure 12 : La désiodation des hormones T3 et T4 (Bénédicte, 2014).

4.4 Régulation des Hormones thyroïdiennes :

Le principal système de régulation est représenté par l'**axe thyroïdienne**. Il est complété par un système d'autorégulation thyroïdienne.

4.4.1 Régulation extrinsèque :

La régulation de la production des hormones thyroïdiennes fonctionne selon une boucle entre l'hypothalamus, l'hypophyse et la thyroïde.

L'hypothalamus reçoit des signaux qui activent la production d'une libérine, la TRH, pour activer l'hypophyse. Cette dernière, en recevant les signaux de la TRH, synthétise et libère la TSH qui agit à son tour sur les cellules de la thyroïde. Cette action survient à plusieurs niveaux:

- La TSH contrôle et stimule les différentes étapes de l'hormonosynthèse : capture de l'iode, iodation de la thyroglobuline, pinocytose, hydrolyse de la thyroglobuline et sécrétion hormonale.
- Elle entretient le phénotype des thyrocytes en régulant l'expression et la synthèse de la thyroglobuline, des pompes à iodures et des thyroperoxydases.
- La TSH est un facteur de croissance pour la thyroïde.

La thyroïde répond à la TSH en synthétisant les hormones thyroïdiennes T3 et T4.

La régulation de synthèse se fait aussi par un rétrocontrôle négatif par les hormones elles-mêmes, c'est-à-dire que les taux d'hormones thyroïdiennes dans le sang régulent leur propre

production : plus il y'en a, moins l'hypophyse produit de TSH. Ceci, freine également la sécrétion de TRH.

Quand les hormones thyroïdiennes sont en quantité insuffisante, la TSH est fortement sécrétée par l'hypophyse. On parle d'hypothyroïdie.

Quand elles sont en excès, les valeurs de TSH sont basses. Il s'agit d'hyperthyroïdie.

Sur cette régulation s'exercent des influences diverses. Le froid, le stress, les catécholamines et prostaglandines ont un effet activateur et favorisent la sécrétion des hormones thyroïdiennes. La somatostatine exerce l'effet inverse et inhibe la synthèse et libération de TSH (**Pérez-Martin, 2007**).

4.4.2 Autorégulation intrinsèque

Assurée par l'iodémie : L'autorégulation thyroïdienne correspond à des mécanismes transitoires permettant :

- en cas d'excès d'iode l'inhibition de la synthèse des hormones thyroïdiennes
- une plus grande sensibilité des thyrocytes à l'action de la TSH en cas de carence en iode.
- La captation d'iode est d'autant plus forte et plus prolongée que la glande est pauvre en iode et inversement (**Pérez-Martin, 2007**). (Fig.13)

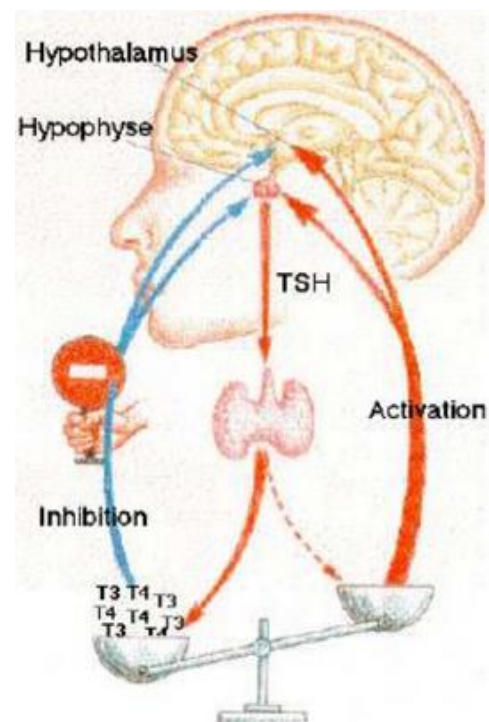
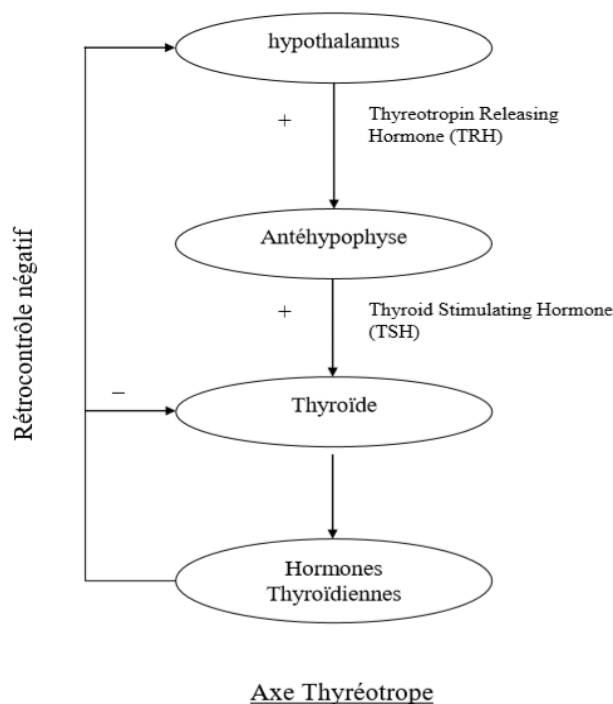


Figure 13 : La régulation des hormones thyroïdiennes (**Ecochard, 2011**).

4.5 Effets biologiques des hormones thyroïdiennes :

Les HT contrôlent plusieurs fonctions importantes de l'organisme. L'activation de leurs récepteurs est à l'origine des effets physiologiques; on sépare des effets métaboliques et des effets spécifiques d'organe :

4.5.1 Les effets métaboliques des hormones thyroïdiennes:

L'action générale des HT est d'accroître les métabolismes :

4.5.1.1 Le métabolisme de base :

Les HT augmentent la thermogénèse obligatoire et la consommation d'O₂ dans tous les tissus. Ainsi l'hypothyroïdie peut s'accompagner de frilosité tandis que l'hyperthyroïdie est caractérisée par une thermophobie.

4.5.1.2 Le métabolisme glucidique :

Les HT sont hyperglycémiantes en accélérant l'absorption intestinale de glucose, en accroissant la glycogénolyse et en réduisant la glycogénèse et la néoglucogénèse d'origine protidique ou lipidique.

4.5.1.3 Le métabolisme lipidique :

L'action des HT sur le métabolisme lipidique est également complexe avec une action stimulatrice de la synthèse du cholestérol aux concentrations physiologiques mais inhibitrices à des concentrations supérieures.

4.5.1.4 le métabolisme protidique

Elles ont un effet anabolisant à concentration physiologique, c'est-à-dire qu'elles augmentent la synthèse protéique mais à doses supraphysiologiques, un effet catabolisant devient prépondérant (**Pérez-Martin, 2007**).

4.5.1.5 Autres effets :

Les HT augmentent la synthèse de vitamines et des coenzymes, dont elles dérivent. Elles augmentent aussi la cétogénèse et l'absorption intestinale du calcium (**Santelli, Martin, 2006**).

4.5.2 Action sur les organes et fonctions de l'organisme :

4.5.2.1 Le système nerveux :

Durant les premiers mois de la vie, le rôle des hormones thyroïdiennes est primordial. Elles assurent la maturation des cellules nerveuses et leur myélinisation ainsi que la mise en place des connexions neuronales. Une carence durant cette période s'accompagne d'un retard mental. L'excès est également délétère.

Chez l'adulte, elles participent également au fonctionnement du système nerveux central ; une hypothyroïdie pouvant s'accompagner de ralentissement et somnolence, tandis qu'une hyperthyroïdie peut être à l'origine d'excitabilité et d'irritabilité.

4.5.2.2 La croissance :

Durant la période post-natale, les hormones thyroïdiennes contrôlent la maturation et la différenciation osseuses. Elles agissent en synergie avec l'hormone de croissance (GH), favorisent sa sécrétion et potentialisent son action. Elles favorisent la maturation et l'ossification du cartilage. Chez l'adulte, elles sont également impliquées dans les phénomènes d'ostéosynthèse et de résorption osseuse. Une hyperthyroïdie étant associée à un risque d'ostéoporose.

4.5.2.3 L'appareil cardiovasculaire :

Les HT exercent un effet chronotrope positif (augmentation de la fréquence cardiaque) et inotrope positif (augmentation de la contractilité myocardique). Ainsi, l'hypothyroïdien est bradycarde, l'hyperthyroïdien est tachycarde.

4.5.2.4 La fonction rénale :

Les HT augmentent la filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal. L'hypothyroïdie s'accompagne ainsi d'œdème.

4.5.2.5 Le système hématopoïétique :

Elles participent à la régulation de l'hématopoïèse et au métabolisme du fer. L'hypothyroïdie est accompagnée d'anémie.

4.5.2.6 La reproduction :

En cas d'hypothyroïdie, il y a absence ou insuffisance du développement pubertaire. Chez l'adulte, oligo ou aménorrhée (Bénédicte, 2014).

II - Physiopathologie de la thyroïde

1. Définition :

La thyroïdite de Hashimoto (TH) ou thyroïdite chronique lymphocytaire est le trouble le plus répandu de thyroïdites auto-immunes où l'infiltration lymphocytaire de la glande thyroïde est souvent suivie d'une destruction progressive de la thyroïde avec remplacement du tissu parenchymateux. Les personnes qui en sont atteintes peuvent présenter une hypothyroïdie et développer ou pas un goitre.

La principale caractéristique biologique est la présence d'anticorps anti-thyroperoxydase (Ac anti-TPO) et d'anticorps anti-thyroglobuline (Ac anti-hTg) (**Boukli-Hacene, Cherifi, 2016**).

2. Historique :

La thyroïdite de Hashimoto est une thyroïdite chronique auto-immune. La première description de cette maladie est classiquement attribuée à *Hakaru Hashimoto*, en 1912, le médecin japonais qui en a fait une caractérisation anatomopathologique précise (**Amino, Tada, 1995**) (**Dayan, Daniels, 1996**).

Cependant, il semblerait que la première description soit en fait rapportée par *Ord* en 1877 puis 1888 qui a décrit le « myxœdème » comme étant « dépendant d'une affection destructive de la thyroïde », qui apparaît « réduite en taille, de couleur pâle, ferme, indurée, fibreuse et déstructurée... » (**Davies, 2003**).

Le premier cas diagnostiqué chez l'enfant est mentionné par *Hewig* en 1938 (**Malvaux, 1982**).

Des études cliniques et pathologiques de cette maladie sont fréquemment apparues depuis la description originale de Hashimoto. La maladie a été appelée thyroïdite d'Hashimoto (TH), thyroïdite chronique, thyroïdite lymphocytaire, goitre lymphadenoïde et, récemment, thyroïdite auto-immune. Classiquement, la maladie se manifeste par un élargissement diffus et indolore de la glande thyroïde chez une femme jeune ou d'âge moyen. Il est souvent associé à l'hypothyroïdie. La maladie était considérée comme rare pendant de nombreuses années et le diagnostic était généralement posé par le chirurgien au moment de l'opération ou par le pathologiste après une thyroïdectomie. L'utilisation croissante de la biopsie à l'aiguille et les tests sérologiques pour les anticorps ont conduit à une reconnaissance

beaucoup plus fréquente, et il y a des raisons de croire que sa fréquence augmente. Elle est actuellement l'un des troubles thyroïdiens les plus courants (**McConahey et al. ,1962**).

La première indication d'une anomalie immunologique dans cette maladie était une élévation de la fraction de gamma globuline plasmatique détectée par Fromm et al (**Fromm et al. ,1953**).

Cette découverte, associée à des anomalies des résultats des tests de floculation sérique indiquait que la pathologie est en rapport avec une réaction auto-immune prolongée (**Luxton, Cooke, 1956**).

L'année 1956 est fondamentale dans l'histoire des thyroïdites auto-immunes avec la réalisation d'une thyroïdite expérimentale chez le lapin par *Rose et Witebsky* (**Rose, Witebsky, 1956**) qui ont montré que l'immunisation de lapins avec des extraits de thyroïdes de lapin provoquait des modifications histologiques dans les glandes thyroïdiennes ressemblant à celles observées dans la thyroïdite de Hashimoto. Ils ont également trouvé des anticorps anti-thyroglobuline dans le sang des animaux. Par la suite, *Roitt et al* ont observé qu'un précipité s'était formé lorsqu'un extrait de thyroïde humaine avait été ajouté au sérum d'un patient atteint de thyroïdite de Hashimoto.

1956, c'est également la découverte des anticorps antithyroïdiens dans le sérum des patients atteints de thyroïdite de Hashimoto par *Doniach et Roitt*. (**Roitt et al. ,1956**)

Ainsi, il est apparu que le sérum contenait des anticorps dirigés contre un constituant de la thyroïde humaine et que ces anticorps pourraient être responsables du processus pathologique. Ces observations originales ont conduit directement à des concepts entièrement nouveaux de la causalité de la maladie par auto-immunisation (**Mimouni, 2019**).

3. Epidémiologie :

Selon la publication de l'OMS, il s'agit de la maladie thyroïdienne la plus répandue dans le monde et la deuxième maladie la plus détectable parmi toutes les maladies du système endocrinien (après le diabète sucré). Cependant, il n'y a pas de statistiques exactes, car la maladie à une étiologie complexe. Certains scientifiques pensent que près de 50% de la population souffre de thyroïdite [17].

La prévalence de la maladie dépend des critères de définition. Sur des critères anatomopathologiques (infiltration lymphocytaire de la thyroïde à l'autopsie) (**Dayan, Daniels, 1996**).

Le bilan iodé a un rôle dans la fréquence de la maladie, plus fréquente dans les pays qui ont augmenté leur apport alimentaire en iode, il y a quelques décennies, comme les Etats-Unis. Le tabac favorise également sa survenue (**Leger, 2001**).

Le rapport des femmes aux hommes est 20 à 1. La maladie est plus fréquente chez les femmes d'âge moyen, mais elle peut affecter tous les groupes d'âge, y compris les enfants (**Rosales, 2016**).

La prévalence augmente avec l'âge, près de 10 % des personnes de plus de 75 ans ayant une hypothyroïdie modérée (**Vialettes et al. ,1993**).

4. Anatomopathologie :

Dans la forme classique avec goitre, le tissu thyroïdien normal composé de structures folliculaires est détruit, déstructuré et remplacé par un infiltrat formé de cellules lymphocytaires organisées en « nappes » ou en véritables « centres germinaux lymphoïdes ». L'infiltrat est formé à la fois par les lymphocytes T et B. Les follicules thyroïdiens sont isolés, de petite taille, atrophiques et contiennent peu de colloïde.

Les cellules thyroïdiennes elles-mêmes apparaissent au contraire élargies et présentent des modifications oxyphiles de leur cytoplasme (**Dayan, Daniels, 1996**).

Ces modifications correspondent à un aspect granulaire et une coloration rose du cytoplasme, et les cellules modifiées sont appelées « *oncocytes* » ou cellules de « *Hürthle* » ou « *d'Askanazy* ». (Fig.14)

De telles cellules peuvent être retrouvées dans d'autres pathologies thyroïdiennes, en particulier dans certains cancers vésiculaires.

Des degrés variables de fibrose et d'infiltration lymphocytaire sont présents dans le tissu interstitiel (**Amino, Tada, 1995**) (**Dayan, Daniels, 1996**).

Une forme plus modérée de maladie de Hashimoto peut correspondre à une thyroïdite focale, caractérisée par une destruction modérée et locale de l'architecture thyroïdienne normale, avec un infiltrat lymphocytaire focal, préservant des zones folliculaires normales et fonctionnelles. Un certain degré de fibrose est souvent associé (**Amino, Tada, 1995**).

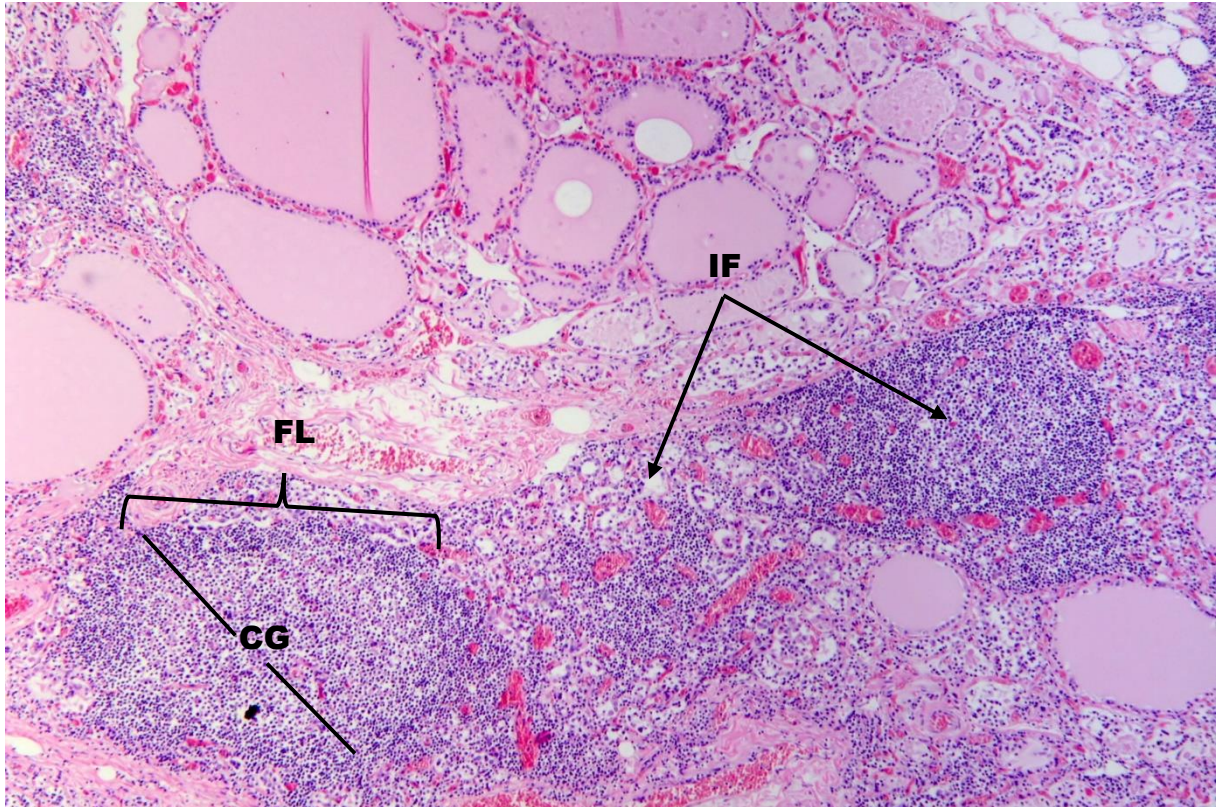


Figure 14 : Coupe histologique d'une thyroïde atteinte par la maladie de Hashimoto en coloration hématoxyline-éosine, montrant l'infiltration lymphoïde avec notamment la présence de follicules [18].

Infiltration lymphoplasmocytaire (**IF**), follicules lymphoïdes (**FL**) contenant des centres germinatifs (**CG**).

On décrit quelques formes particulières :

- Une thyroïdite lymphocytaire juvénile, qui est surtout observée chez les adolescentes, marquée par l'existence d'une hyperplasie des cellules épithéliales, par une infiltration lymphocytaire modérée et par l'absence de métaplasie oxyphile et d'atrophie folliculaire.
- Une forme fibreuse, qui affecte des sujets âgés, caractérisée par l'importance de la fibrose et de l'atrophie folliculaire et par une disparition de l'architecture lobulaire (**Doniach et al. ,1978**) (**Livolsi, 1990**).

5. Bases auto-immune :

5.1 Maladie Auto-immune :

Une maladie auto-immune peut se définir par l'activation du système immunitaire du patient contre ses propres antigènes. Les lymphocytes T et B auto-réactifs activés vont entraîner la destruction des propres constituants de l'individu.

Si les auto-antigènes contre lesquels est dirigée la réaction immunitaire sont exprimés dans un seul organe, un seul organe sera atteint (exemple : thyroïdite, diabète). Si ces auto-antigènes sont exprimés de façon systémique, la maladie auto-immune sera systémique.

Pour qu'une maladie auto-immune apparaisse, il faut aussi une rupture de tolérance immunitaire. Cette tolérance repose sur un mécanisme central au niveau du thymus (lymphocyte T) et de la moelle osseuse (lymphocyte B) et sur des mécanismes périphériques (**Mimouni, 2019**).

5.2 Tolérance :

La tolérance immunitaire correspond à un état de non réponse vis-à-vis d'un antigène particulier. Les mécanismes de tolérance sont nécessaires pour prévenir les réactions délétères qui pourraient être la conséquence de réactivité spécifique des lymphocytes T (LT) ou des lymphocytes B (LB) vis-à-vis d'antigène du soi.

5.2.1 Tolérance des lymphocytes B :

Des auto anticorps sont mis en évidence au cours de nombreuses maladies, et sont la cause directe de la maladie dans quelques-unes d'entre elles. Plusieurs mécanismes permettent de contrôler ou d'éliminer les LB auto réactifs :

5.2.1.1 Tolérance centrale :

Sélection négative : Les LB immatures auto réactifs sont physiquement éliminés (délétion clonale) dans la moelle osseuse.

5.2.1.2 Tolérance périphérique :

-Délétion : délétion des LB auto réactifs dans les zones T de la rate et des ganglions.

-Anergie : les LB n'expriment pas d'IgM de surface mais une IgD de surface : ils peuvent migrer à la périphérie mais sont incapables de coopérer efficacement avec les LT.

-Edition du récepteur B : les LB peuvent échapper à la délétion en recommençant le processus de réarrangement des segments de gènes codant pour leur récepteur de surface. Grâce à ce mécanisme, une Ig de spécificité différente peut être exprimée à la surface du LB qui pourra continuer son développement.

5.2.2 Tolérance des lymphocytes T :

5.2.2.1 Tolérance centrale : Sélection thymique

Le thymus est l'organe central de la différenciation des LT. Les LT s'y développent à partir de précurseurs médullaires immatures et y subissent une double sélection : sélection positive et sélection négative.

La tolérance centrale des lymphocytes T varie en fonction des stades de différenciation :

-Précurseurs immatures : ils sont produits dans la moelle osseuse et migrent dans le thymus ou ils expriment CD4 et CD8.

-Thymocytes matures : les lymphocytes T ont réarrangé les segments de gènes codant pour le récepteur T(TCR) et acquis l'expression du co-récepteur CD4 ou CD8.

-Sélection positive : les thymocytes qui ont réarrangé avec succès les gènes du TCR sont mis en présence de peptides endogènes et des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) à la surface des cellules épithéliales thymiques. Seules les thymocytes simples positifs CD4 ou CD8 reconnaissant le complexe CMH-peptides sont sélectionnés positivement et survivent.

-Sélection négative : les LT interagissant avec trop d'avidité avec les peptides endogènes portés par les molécules du CMH sont éliminés.

-Mort cellulaire : la plupart des LT meurent par apoptose dans le thymus sans être capables d'achever leur maturation.

5.2.2.2 Tolérance périphérique :

Chez tous les individus il existe donc dans l'organisme des lymphocytes T reconnaissant avec une affinité faible des antigènes du soi, et ces antigènes du soi sont exprimés par les cellules de l'organisme. Néanmoins, dans la plupart des cas, les patients ne sont pas atteints de maladie auto-immune. Les deux principales raisons qui expliquent l'absence de maladies

auto-immunes sont une présentation inefficace de l'auto-antigène par les cellules de l'organisme ne permettant pas l'activation des lymphocytes T auto-réactifs et une régulation efficace du système immunitaire. Les principaux mécanismes de cette régulation périphérique semblent être la présence de lymphocytes régulateurs et les mécanismes de contrôle négatifs aboutissant à l'arrêt de la prolifération et à la mort des lymphocytes T après quelques jours d'activation (**Mouthon, Genereau, 2002**) (**Batteux, Weill, 2003**).

6. Physiopathologie :

La TH, maladie auto-immune spécifique d'organe, est la conséquence d'une rupture de la tolérance centrale et périphérique du fait de facteurs génétiques et environnementaux. Les mécanismes immunopathologiques font intervenir aussi bien l'immunité cellulaire que l'immunité humorale. Les thyrocytes expriment de nombreux antigènes. Les principaux sont les récepteurs de la thyroïdostimuline (RTSH), l'antigène majeur des microsomes thyroïdiens ou TPO, la thyroglobuline (Tg) et plus récemment, le symporteur de l'iodure ou symporteur Na⁺/I⁻ (NIS) et la mégaline (**Amangar, 2009**).

7. Auto-antigènes thyroïdiens

7.1 Récepteur de la thyroïdostimuline

Le RTSH est une glycoprotéine comprenant cinq domaines extracellulaires participant à la formation du site de liaison avec la TSH ; il est reconnu par plusieurs catégories d'anticorps. Ce récepteur est exprimé sur la face basale des thyrocytes (**Weetman, 2001**).

7.2 Thyropéroxydase

La TPO est une glycoprotéine transmembranaire localisée essentiellement au pôle apical des thyrocytes. Cette enzyme clé de la synthèse des hormones thyroïdiennes joue un rôle essentiel dans l'iodination de la Tg et des iodotyrosines. Deux formes différentes de la TPO sont produites par épissage alternatif, toutes deux reconnues par les autos anticorps et plusieurs déterminants antigéniques ont été identifiés (**Tonacchera et al. ,1995**).

7.3 Thyroglobuline

La Tg est une macromolécule précurseur des hormones thyroïdiennes et représentant le constituant essentiel du colloïde. Son immunoréactivité est conditionnée par sa glycosylation et son degré d'iodation. Elle présente une grande diversité antigénique puisqu'une quarantaine d'épitopes ont pu être identifiés. Enfin, il a récemment été montré que le gène

de la Tg pourrait être un gène de susceptibilité majeur dans le développement des thyroïdites auto-immunes (**Tomer et al. ,2002**).

7.4 Autres auto-antigènes

Le **NIS** est une grosse protéine membranaire exprimée au pôle basal des thyrocytes.

Il assure le captage actif de l'iode et son transport jusqu'au pôle apical où il est organisé par la TPO (**Raspe et al. ,1995**).

Enfin, la **mégaline**, lipoprotéine exprimée au pôle apical des thyrocytes, est un récepteur de haute affinité pour la Tg ; 50 % des patients ayant une thyroïdite auto-immune présentent des anticorps anti-mégaline, mais leur rôle dans la pathogénie de la maladie reste encore à établir (**Marino et al. ,2001**).

8. Immunité humorale

L'activation des cellules B provenant de thyroïde de patients atteints de thyroïdite de Hashimoto est montrée par leur capacité à sécréter spontanément in vitro des anticorps antithyroïdiens. Ces auto anticorps ont des modes d'action variés et peuvent agir à différents niveaux du métabolisme hormonal (**Chiovato et al. ,1993**).

9. Les anticorps antithyroïdiens

Les principaux antigènes thyroïdiens sont constitués par la thyroperoxydase (TPO) enzyme clé de la synthèse des hormones thyroïdiennes, la thyroglobuline (Tg), le récepteur de la TSH (RTSH), le symporteur sodium-iodure NIS et la pendrine. Ils sont susceptibles d'induire, lors de maladies auto-immunes thyroïdiennes, la formation d'auto anticorps d'affinité et concentrations élevées (**Herbomez, 2009**).

9.1 Les anticorps anti thyroperoxydase (anti-TPO)

Les anticorps anti-TPO, ce sont majoritairement des immunoglobulines (Ig) G1 et des IgG3 dirigés contre l'enzyme clé de l'hormonosynthèse, peuvent inhiber l'activité de l'enzyme ou entraîner la lyse des thyrocytes, soit par activation du complément, soit par un mécanisme de cytotoxique à médiation cellulaire dépendant des anticorps (ADCC) (**Chiovato et al. ,1993**).

Leur taux est corrélé à l'abondance de l'infiltrat lymphocytaire thyroïdien. Ces auto-anticorps sont surtout présents chez 90 % des patients atteints de thyroïdite de Hashimoto et pourraient jouer un rôle dans la physiopathologie de la thyroïdite, mais ils ne sont pas

spécifiques, puisqu'ils sont aussi présents chez 86 % des sujets atteints de maladie de Basedow (**Amino, Tada, 1995**).

Ils sont aussi présents chez environ 11 % des sujets sains, leur fréquence étant plus élevée chez les femmes, et augmente avec l'âge (**Hollowell et al. ,2002**).

9.2 Les anticorps anti thyroglobuline (anti – Tg)

Les Ac anti-Tg sont habituellement des immunoglobulines de type G, essentiellement de type IgG4 et IgG1 n'activent pas le complément et ne sont pas pathogènes (**Coutinho et al. ,1995**). Sont dirigés vers la thyroglobuline avec laquelle il y' a formation de complexes immuns circulants ou fixés dans le tissu thyroïdien (**Leclère et al. ,1992**).

Ces anticorps sont présents chez 90 % des sujets atteints de thyroïdite de Hashimoto. Ils sont aussi présents chez environ 10 % des sujets sains, plus souvent chez la femme que chez l'homme, leur prévalence augmente avec l'âge et ils ne sont pas associés à l'apparition d'une hypothyroïdie (**Hollowell et al. ,2002**).

L'immunogénicité de la thyroglobuline est probablement reliée à la fois à son degré d'iodification et à des modifications post-traductionnelles (**Davies, 2002**).

9.3 Les anticorps anti-récepteur de la TSH (anti-RTSH)

Ce sont surtout des IgG1. Contrairement aux anticorps anti-TPO et anti-Tg, les anticorps anti R-TSH sont pathogènes, Comme leur nom l'indique, ils peuvent se lier au récepteur de la TSH, soit pour stimuler ou pour bloquer la production d'hormones thyroïdiennes, ce qui déterminera l'évolution clinique (**Jennifer, Jean-Marie, 2012**).

Ils sont nettement moins souvent détectés dans la maladie de Hashimoto 10 % (ayant ici un effet bloquant) que dans la maladie de Basedow 80 % à 95 % (où ils ont un effet stimulant) (**Pearce et al. ,2003**).

9.4 Les anticorps anti symporteur sodium –iode (NIS) :

Des anticorps anti-NIS ont aussi été détectés chez 0 à 20 % des patients ayant une thyroïdite de Hashimoto, mais leur implication physiopathologique reste à préciser (**Davies, 2002**) (**Spitzweg et al. ,2002**).

9.5 Les anticorps anti-T3 et/ou anti-T4

Sont des variants des anticorps anti-Tg. Ils peuvent être responsables d'artefacts de dosages (**Herbomez, 2009**).

Ils sont présents chez 14 à 35 % des patients ayant une hypothyroïdie auto-immune. Leur présence interfère avec le dosage de la T3 et de la T4 libres (**Amino, Tada, 1995**).

10. Immunité cellulaire :

Comme dans la majorité des maladies auto-immunes, il est probable que les auto-anticorps n'aient pas un rôle pathogénique majeur dans la thyroïdite de Hashimoto. À l'inverse, les cellules T jouent un rôle important dans la destruction des cellules épithéliales thyroïdiennes.

Les lymphocytes T sont vraisemblablement au premier plan des mécanismes d'activation des cellules B et T auto-réactives effectrices, avec la mise en évidence de plusieurs types de clones T CD4+ spécifiques pour certains antigènes tels que la Tg et plus récemment la TPO.

Les cellules T helper (Th) 1 prédominent et des clones de lymphocytes T capables de lyser in vitro les cellules thyroïdiennes autologues ont pu être caractérisés chez des patients atteints de thyroïdite de Hashimoto.

Des anomalies de régulation immunitaire ont également été rapportées avec une diminution des lymphocytes T CD8+ circulants.

Une diminution des fonctions lymphocytaires suppressives est observée in vitro (**Fisfalen et al. ,1997**).

11. Les facteurs favorisant la maladie d'Hashimoto

11.1 Facteurs génétiques

Des facteurs génétiques prédisposent à la survenue d'une thyroïdite auto-immune. Il a été identifié des régions du génome impliquées dans la susceptibilité à la maladie de Hashimoto. Ces loci identifiés sont nombreux, les deux principaux impliqués dans la prédisposition à la maladie sont le gène « *cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene* » (CTLA4) et les gènes du CMH (**Tait, Gough, 2003**) (**Vaidya, Pearce, 2004**).

Près de 50 % des apparentés de 1er degré de patients atteints de thyroïdite de Hashimoto sont porteurs d'anticorps antithyroïdiens transmis sur un mode dominant suivant une susceptibilité génétique polygénique multifactorielle et variable selon le sexe : les femmes apparentées sont porteuses de ces anticorps dans 30 à 50 % des cas contre seulement 10 à 30% chez les hommes.

La thyroïdite chronique auto-immune est plus fréquente dans certaines familles et peut être associée à d'autres maladies auto-immunes comme la maladie d'Addison (**Vaidya et al. ,2002**).

Ce syndrome est dû à des mutations du gène autoimmun regulator gene (AIRE) impliqué dans la régulation et l'élimination des thymocytes autoréactifs, ainsi que dans la présentation antigénique (**Tait, Gough, 2003**) (**Ueda et al. ,2003**).

Enfin, la prévalence des thyroïdites auto-immunes est augmentée dans certaines maladies chromosomiques. Sa prévalence de la thyroïdite de Hashimoto dans la trisomie 21 est de 15 à 28 % 24, 76. Elle atteint 15 % des patientes atteintes de syndrome de Turner et 30 à 50 % d'entre elles ont des anticorps antithyroïdiens positifs (**Dayan, Daniels, 1996**) (**Vaidya et al. ,2002**).

11.2 Dysfonctionnements immunologiques

La perte de tolérance au soi dont témoigne l'auto-immunité pathologique peut résulter de plusieurs mécanismes : troubles immunitaires, facteurs génétiques, hormonaux et exogènes. La plupart des études ont montré une diminution dans le sang circulant de la sous population lymphocytaire T de phénotype suppresseur (CD8+). Une diminution de l'activité de la fonction suppressive lymphocytaire des cellules circulantes a aussi été démontrée.

La responsabilité première d'un déficit de la boucle suppressive spécifique d'antigène thyroïdien dans le déclenchement des maladies thyroïdiennes auto-immunes reste à démontrer (**Orgiazzi et al. ,1991**).

11.3 Facteurs d'environnement :

11.3.1 L'iode

La prévalence des thyroïdites auto-immunes augmente dans certaines zones géographiques et semble corrélée à la consommation d'iode. La prévalence est plus élevée dans les pays où l'ingestion d'iode est élevée, notamment le Japon et les Etats-Unis.

L'effet potentiel de l'iode sur la fonction thyroïdienne est mal connu, mais consisterait à réduire la biosynthèse et la libération des hormones thyroïdiennes, par « cytotoxicité » plutôt que d'augmenter l'auto-immunité. Il est cependant possible que la meilleure iodination de la Tg la rende plus immunogène (**Dayan, Daniels, 1996**).

Une étude récente réalisée chez des enfants d'âge scolaire en Grèce a retrouvé une multiplication par 3 de la prévalence de thyroïdite chronique auto-immune suite à la prophylaxie de la carence en iode dans une zone géographique de goitre endémique où le programme de supplémentation en iode existe depuis peu (**Zois *et al.* ,2003**).

11.3.2 Les radiations

L'effet des radiations ionisantes sur l'apparition des thyroïdites chroniques auto-immunes est controversé. Certaines études réalisées sur les populations exposées à l'accident de Tchernobyl, ou sur les survivants des bombes atomiques au Japon ont retrouvé une association entre l'exposition à l'irradiation et l'augmentation de fréquence de positivité des anticorps antithyroïdiens (**Eheman *et al.* ,2003**).

11.3.3 Le 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 (**Pearce *et al.* ,2003**).

11.4 Facteurs acquis :

11.4.1 Facteurs infectieux :

Le mimétisme moléculaire entre les antigènes d'agents infectieux et des structures du soi est une hypothèse permettant d'établir un lien de cause à effet entre un processus infectieux et une maladie auto-immunitaire.

Le rôle des virus dans les maladies thyroïdiennes auto-immunitaires a été envisagé et peut soit conduire à une altération antigénique de constituant thyroïdien, soit induire une activation locale de type inflammatoire ou immunologique susceptible d'augmenter l'expression par les cellules thyroïdiennes des molécules HLA de classe I et II, conférant ainsi aux cellules thyroïdiennes la capacité d'activer les lymphocytes T auto-réactifs spécifiques comme de véritables cellules présentatrices d'antigène (**Orgiazzi *et al.* ,1991**).

11.4.2 Stress

Le stress tend à déprimer les fonctions immunosuppressives et pourrait entraîner la stimulation neuroendocrine de la production de cytokine, ce qui conduirait à l'expression des molécules HLA sur les cellules thyroïdiennes, les rendant capables de présenter l'antigène, il pourrait aussi activer les cellules T indépendamment de antigènes (**Perelman, 1991**).

11.5 Le sexe féminin

La prédominance féminine des maladies thyroïdiennes auto-immunes pourrait s'expliquer par le rôle des hormones sexuelles en particulier les œstrogènes dans l'immunité. Les œstrogènes favorisent la réponse immunitaire humorale par un effet régulateur sur la lymphopoïèse T et B illustré par une prolifération des lymphocytes B et des lymphocytes helper (Th2), induisant ainsi une production de certains lymphokines (IL-4, IL-5 et IL-6) et des anticorps.

A noter aussi, les perturbations de la vie génitale féminine induisant une variation de sécrétion des hormones sexuelles telles que la grossesse, la ménopause et la prise de contraceptifs oraux, sont reconnues comme des facteurs déclenchant des MAI (**Bahaoui, 2010**).

Une hypothèse récente insiste sur le rôle des facteurs épi-génétiques dans la prédominance de l'auto-immunité thyroïdienne dans le sexe féminin, parmi lesquels le biais d'inactivation de l'X (**Brix et al. ,2009**).

La fréquence des pathologies thyroïdiennes auto-immunes 5 fois plus importante chez les patientes porteuses d'un syndrome de Turner est un argument supplémentaire pour l'implication du chromosome X dans l'apparition d'une auto-immunité thyroïdienne (**Mayer, Orgiazzi, 2000**).

En contre partie, les hommes atteints de syndrome de Klinefelter (caryotype XXY) développent plus fréquemment les MAI que les hommes ayant un caryotype normal (XY) (**French, Hughes, 1983**).

12. Pathologie Associés à la maladie de Hashimoto :

La thyroïdite d'Hashimoto, est parfois associée à d'autres maladies auto-immunes, comme la maladie d'Addison (insuffisance surrénalienne), le diabète sucré de type 1, l'hypoparathyroïdie, le vitiligo, le blanchiment précoce des cheveux, l'anémie de Biermer, les troubles du tissu conjonctif (p. ex., polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, le syndrome de Goujerot-Sjögren), la maladie cœliaque, et le syndrome de déficit polyglandulaire de type 2 (syndrome de Schmidt, une association de maladie d'Addison et d'hypothyroïdie secondaire à une thyroïdite d'Hashimoto et/ou à un diabète de type 1).

Il peut y avoir une augmentation de l'incidence des tumeurs de la thyroïde, rarement du lymphome thyroïdien. Histologiquement, il existe une infiltration étendue des lymphocytes avec des follicules lymphoïdes et de la sclérose (**Hershman, 2018**).

13. Manifestations cliniques :

En dehors de la présence d'anticorps liés à la réaction immunitaire, les symptômes sont les mêmes que l'hypothyroïdie :

- l'apparition d'une bosse à la base du cou ce qu'on appelle un goitre.
- fatigue physique et psychique anormale aux efforts de la vie courante.
- Somnolence.
- frilosité récente.
- constipation acquise (à différencier de troubles anciens).
- prise de poids modérée inexplicquée (contrastant parfois avec une perte d'appétit), en raison du métabolisme ralenti, la dépense énergétique diminue et le corps brûle moins de calories.
- atteinte des phanères (peau, ongles, cheveux) : peau pâle, sèche, diminution de la transpiration, dépilation (aisselles, pubis, queue des sourcils), cheveux/ongles secs et cassants.
- ralentissement du rythme cardiaque (bradycardie).
- atteinte neuromusculaire : crampes, faiblesse ou douleurs musculaires, fourmillements des extrémités.
- troubles des règles [19].

14. Diagnostic :

14.1 Diagnostic clinique :

Le diagnostic de la maladie de Hashimoto est basé sur les symptômes et signes cliniques.

14.2 Diagnostic biologique :

A-Test TSH : Taux de TSH ; ceci est un test sensible de la fonction thyroïdienne. Les niveaux sont généralement élevés dans l'hypothyroïdie due à la thyroïdite de Hashimoto (mais aussi dans l'hypothyroïdie primaire de toute cause) [20].

B- Test de thyroxine : Consiste à mesurer le niveau de T4 libre dans le sang pour aider à confirmer un diagnostic de thyroïdite de Hashimoto.

C- Test des anticorps anti-TPO : Comme la maladie de Hashimoto est une maladie auto-immune, la cause implique la production d'anticorps anormaux. Un test sanguin peut confirmer la présence d'anticorps contre la peroxydase de la thyroïde. Ce test confirme la présence de cette pathologie (**Benhaberon, 2014**).

14.3 Diagnostic topographique :

14.3.1. Echographie thyroïdienne :

Échographie thyroïdienne généralement pas nécessaire dans le diagnostic de la TH, mais il est utile pour évaluer la taille de la thyroïde, écho structure et, surtout, la présence de nodules de la thyroïde [20].

14.3.2. Scintigraphie thyroïdienne :

La scintigraphie thyroïdienne est un examen d'imagerie médicale permettant d'étudier la structure de la glande thyroïde et d'en observer le fonctionnement. Cet examen est moins souvent pratiqué aujourd'hui [21].

15. Traitement

Le traitement de la maladie d'Hashimoto a connu des progrès, ainsi, deux volets thérapeutiques méritent d'être discutés une fois le diagnostic de la maladie d'Hashimoto est établi :

15.1 Le traitement médical

L'objectif c'est l'obtenir des taux de T4 et de TSH dans les valeurs normales.

Le traitement médical de la maladie d'Hashimoto repose sur une hormonothérapie substitutive par la lévothyroxine sodique. Une corticothérapie n'est pas justifiée, sauf dans les rares cas où une autre pathologie auto-immune doit en bénéficier et dans les formes subaiguës douloureuses (**Shaw et al. ,1991**).

15.2 Le traitement chirurgical :

La chirurgie reste une option importante dans le traitement de certaines affections thyroïdiennes, en particulier en cas de cancer thyroïdien, mais aussi de volumineux nodule, de goitre multi nodulaire et d'hyperthyroïdie. S'il existe des indications strictes à la thyroïdectomie totale, comme un nodule thyroïdien suspect de néoplasie, le goitre multihétéronodulaire, et l'hyperthyroïdie, la thyroïdectomie totale prendra actuellement une place de plus en plus importante dans la maladie d'Hashimoto (**Dubose et al. ,2004**).


16. Evolution de la thyroïdite de Hashimoto :

L'évolution naturelle de la thyroïdite de Hashimoto est l'apparition progressive d'une hypothyroïdie patente, c'est-à-dire clinique, dont l'incidence est de 4.3 à 5 % par an (**Holl et al. ,1999**) (**Davies, 2002**).

Le risque d'évolution vers cette hypothyroïdie patente est plus important chez l'homme que chez la femme et surtout en cas de tabagisme (**En, 2003**).

Certains patients ont successivement une maladie de Basedow puis une thyroïdite de Hashimoto ou vice versa (**Amino, Tada, 1995**).

Une complication rare mais grave de la thyroïdite auto-immune est la survenue d'un lymphome thyroïdien. Sa prévalence chez les patients atteints de thyroïdite de Hashimoto est 67 à 80 fois supérieure à celle de la population générale (**Holl et al. ,1999**) (**En, 2003**).



**ETUDE
EPIDEMIOLOGIQUE**

1. Objectifs de l'étude

De nos jours, les atteintes de la glande thyroïde représentent l'une des maladies les plus rencontrées chez la population de notre région. La plus fréquente est la thyroïdite auto-immune : thyroïdite de Hashimoto. D'où la nécessité de faire des études épidémiologiques pour quantifier l'étendue et pour définir les principales causes de cette maladie et les facteurs favorisants. Les objectifs de notre étude se résument dans les points suivants :

-Déterminer le nombre de cas de thyroïdite de Hashimoto dans notre population d'étude dans une période de temps déterminée.

-Evaluer la prévalence de la thyroïdite de Hashimoto à travers le recensement des informations des patients et faire une répartition de leur nombre en fonction de l'âge, le sexe, la région.

2. Présentation de la région d'étude

La région de notre étude est la wilaya de Guelma qui se situe au Nord-est d'Algérie et constitue, du point de vue géographique, un point de rencontre, voire un carrefour entre les pôles industriels du Nord (Annaba et Skikda) et les centres d'échanges au Sud (Oum El Bouaghi et Tébessa). Elle occupe une position médiane entre le Nord du pays, les Hauts plateaux et le Sud. La wilaya s'étend sur une superficie de 3.686,84 Km².

Guelma est créée en 1974, comprend 10 daïras et 34 communes [22]. (Fig.15)

Guelma, Oued Zenati et Héliopolis sont les plus grandes villes de la Wilaya de Guelma parmi les 34 villes qui la compose [23].

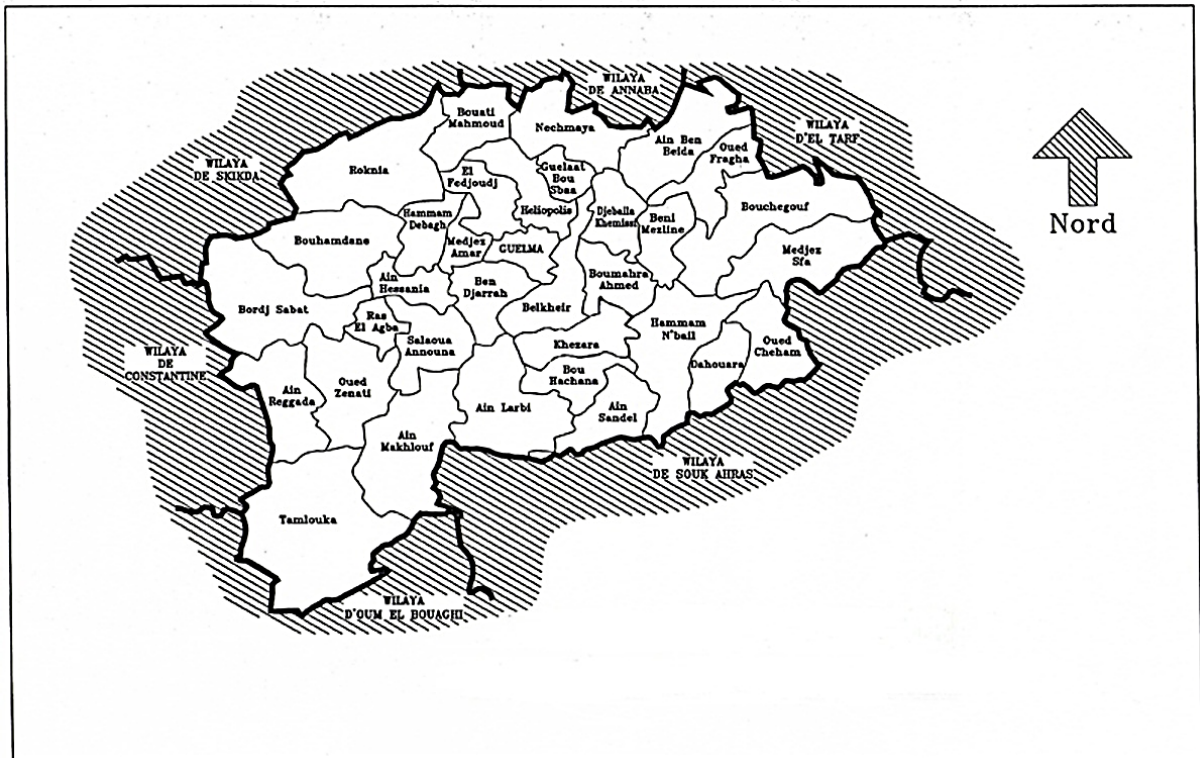


Figure 15 : Situation géographique de la Wilaya de Guelma [24].

3. Population d'étude

La population totale de la wilaya est estimée au 31/12/2013 à 518.224 Habitants. La densité de population de la wilaya de Guelma est donc de 141 habitants par km² [22].

Notre étude a été menée sur une population dont toutes les personnes résidaient ou séjournèrent à Guelma au cours de la période d'intérêt.

4. Type et période de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective analytique concernant les cas de la thyroïdite d'Hashimoto diagnostiqués depuis Janvier 2017 jusqu'aux cinq premiers mois de 2019 sur une période de 40 jours menée aux services de médecine interne de l'Hôpital Hakim Okbi et au polyclinique Aïn defla Guelma.

5. Collecte des données

La collecte de données a été effectuée d'abord au niveau des deux services de l'établissement hospitalier HAKIM OKBI Guelma du : 17/03/2019 au 17/04/2019, à savoir :

- le service de médecine interne femme.
- le service de médecine interne homme.

Après consultation des registres de données et les dossiers des malades hospitalisés on n'a trouvé aucun cas de la maladie d'Hashimoto au sein des deux services de médecine interne Homme et femme pendant les années 2017-2018-2019. Ce qui nous a incités de s'orienter à la polyclinique d'Ain defla, où se déroulent les consultations médicales spécialisées des maladies endocriniennes, ce qui nous a permis de collecter les données concernant la maladie de Hashimoto pendant les années 2017-2018-2019 sans difficulté .

L'accès aux archives et aux registres de consultations des internistes nous permet d'obtenir les informations nécessaires, concernant :

- Le nombre des malades
- Le Nom/Prénom
- Le sexe
- L'âge
- La provenance (la région)
- l'axe du temps

6. Analyse des données

Les données collectées ont été saisies et analysées sur le Logiciel Excel 2013, et sont représentées sous des illustrations de type graphique.



RESULTATS ET DISCUSSION

Présentation et discussion des résultats

1. Répartition des malades atteints par la thyroïdite de Hashimoto dans la wilaya de Guelma durant la période 2017-2019

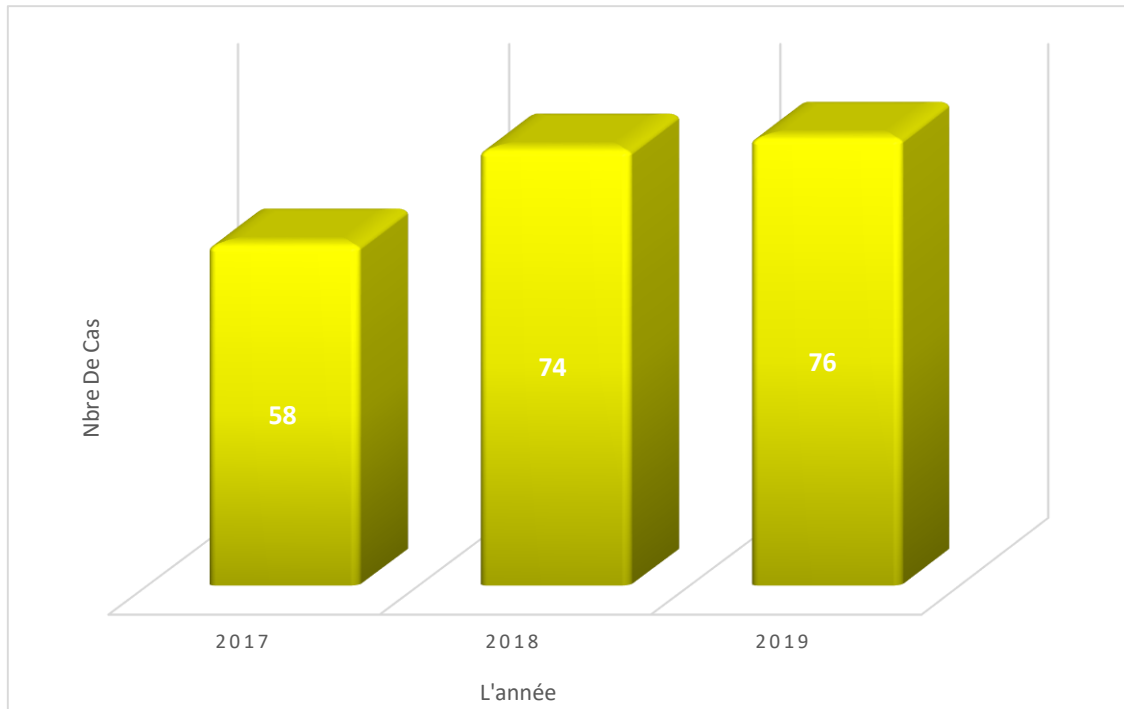


Figure 16 : Répartition du nombre annuel des patients enregistrés durant la période 2017-2019.

Le profil épidémiologique de la maladie est en augmentation avec le temps dans la région de Guelma, il passe de 58 cas en 2017 à 76 cas en 2019. Principalement en raison de meilleures techniques de diagnostic. (Fig.16)

Cette augmentation peut être expliquée aussi par la mauvaise hérédité ; les gènes endommagés qui sont responsables du bon fonctionnement des anticorps sont transmis à une personne à la naissance. Cette théorie est étayée par le fait que les personnes dont les proches souffrent également de cette maladie sont atteintes de thyroïdite auto-immune.

Une autre explication plus plausible semble être que le coupable n'est pas les gènes mais le système immunitaire. Cela peut fonctionner incorrectement sous l'influence d'une écologie défavorable, de stress constant et d'autre influencé comme, la coexistence de maladies endocriniennes (diabète, maladie de Grave) ; l'excès d'iode dans le corps ;

traitement avec exposition prolongée à des rayonnements ionisants, associé aux particularités de l'activité humaine professionnelle.

Il existe également un lien entre le développement du processus de la maladie et les foyers d'infection virale dans le corps, en particulier les virus de la grippe, de la rougeole ou des oreillons sont les plus terribles susceptibles d'entraîner de nouvelles conséquences dans la région de la thyroïde.

2. Répartition des malades selon le sexe

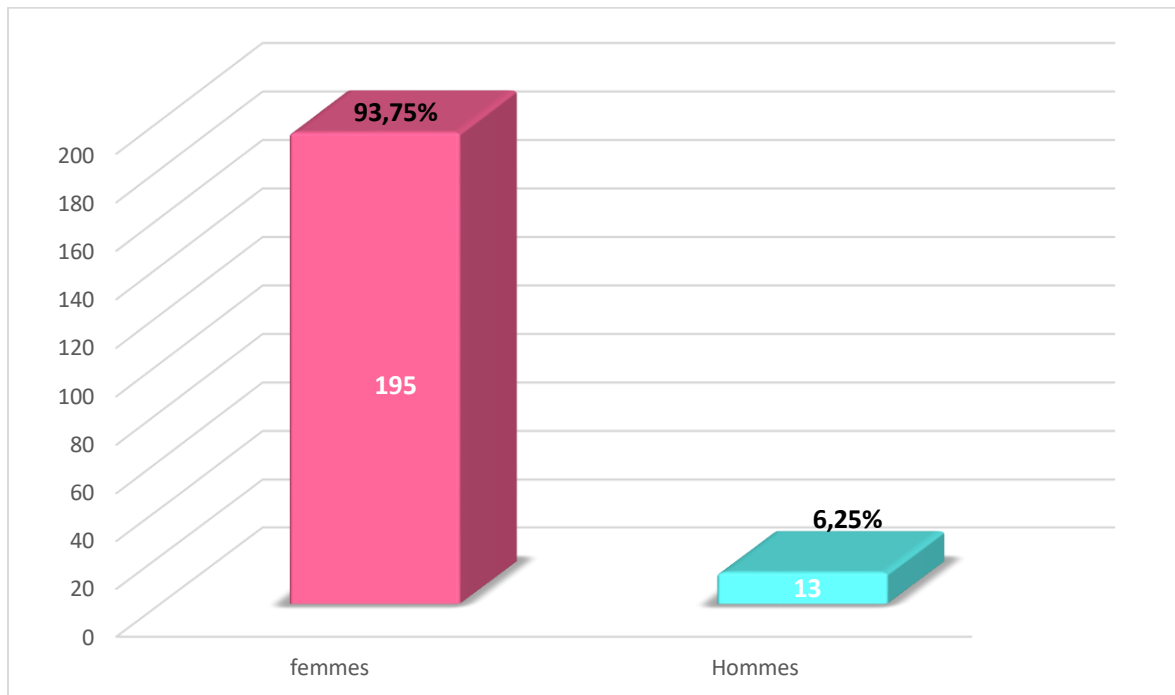


Figure 17 : Répartition avec pourcentage de cas de thyroïdite d'Hashimoto en fonction de sexe entre 2017-2019 dans la wilaya de Guelma.

Les résultats obtenus montrent une prédominance des femmes avec un pourcentage de 93,75 %, les hommes représentent 6,25 %. Ces résultats sont en accord avec les résultats de la littérature (**Ozsu et al. ,2011**) (**Cunha et al. ,2013**) (**Buffet, Groussin, 2014**). (Fig.17)

Cette prédominance féminine pourrait s'expliquer par le changement hormonal que la femme subit le long de sa vie, notamment pour le cycle de reproduction (puberté, grossesse et ménopause) et aussi par le rôle des hormones sexuelles en particulier les œstrogènes dans l'auto immunité (**Chabchoub et al. ,2006**).

La fréquence des maladies auto immunes chez la femme a fait aussi évoquer le rôle de certains gènes portés 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.

Les femmes (XX) ont deux fois plus de chromosome X que les hommes (XY) les cellules féminines vont systématiquement inactiver de façon aléatoire l'un des deux chromosomes X, ce phénomène d'inactivation du 2^{ème} chromosome est lié à une méthylation d'ADN chromosomique, récemment il a été démontré que chez les femmes souffrant de MAI avaient un défaut de cette inactivation par méthylation, aussi ces femmes pourraient exprimer les gènes de l'immunité par leur 2^{ème} chromosome X donc les mettant dans un état de 'hyperimmunité.

Ce phénomène très original illustre bien le rôle majeur de l'épi génétique c'est-à-dire un contrôle de l'expression des gènes dans le déclenchement des MAI (**Chabchoub *et al.*, 2006**) (**Hidaka, Iwatani, 2014**) (**Ishido *et al.*, 2015**).

3. Répartition des malades selon le sexe et les tranches d'âge.

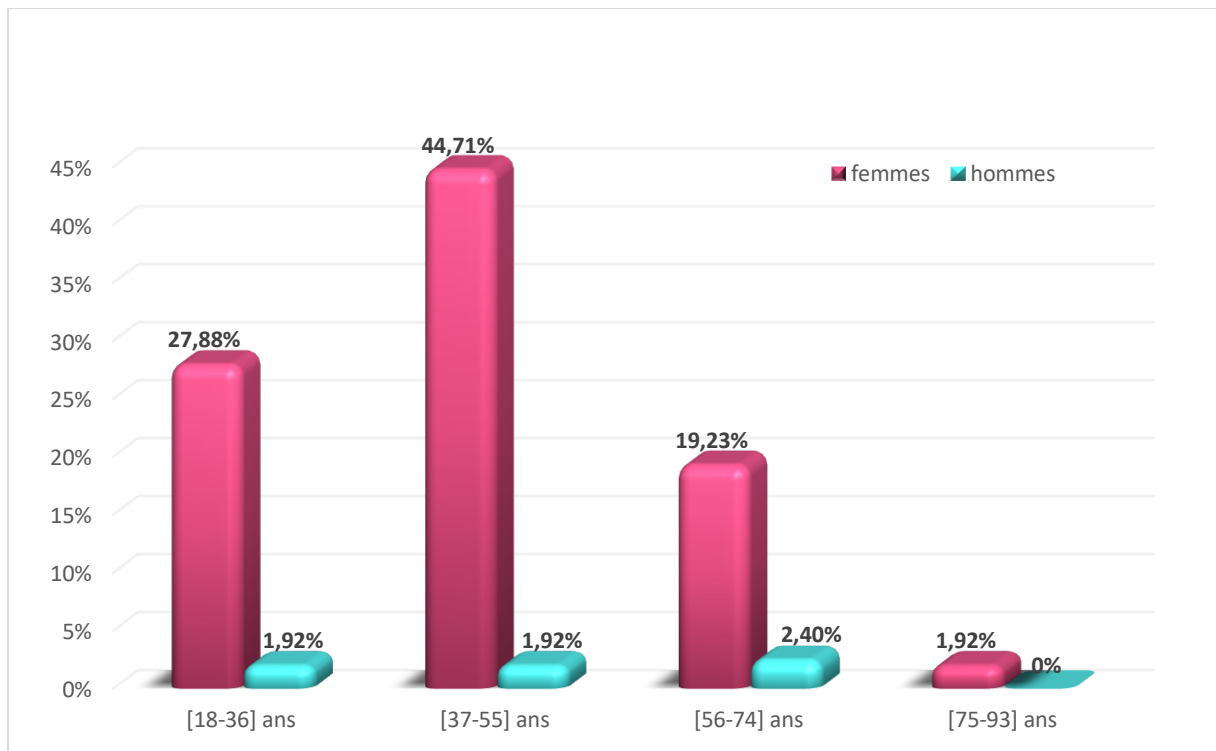


Figure 18 : répartition des malades selon le sexe et les tranches d'âge.

D'après les résultats obtenus, la thyroïdite de Hashimoto affecte les femmes à tout âge mais la prévalence augmente surtout à la tranche d'âge [37-55] avec un pourcentage de

44,71%. Ces résultats sont concordants avec ceux de littérature [25] (**Carvalho et al. ,2000**) (**Mindera, Zulewski, 2016**).

Chez les hommes la tranche d'âge [18-36] représente 1,92 %, la tranche d'âge [37-55] représente 1.92 %. Ces résultats nous confirment que les femmes sont plus touchées que les hommes par la thyroïdite de Hashimoto. (Fig.18)

Comme la thyroïdite de Hashimoto survient souvent entre 40 et 60 ans chez des femmes, il n'est pas rare que l'apparition de cette maladie coïncide avec la survenue de la ménopause.

A la ménopause il ya 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 thyroxin-binding- globulin (TBG) [25].

La liaison des hormones thyroïdiennes (T3 et T4) à la TBG provoque une diminution du taux des T3 et T4 libres 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 [25].

Ce qui conduit à l'apparition des symptômes de la thyroïdite de Hashimoto qui sont semblables à ceux de la ménopause (**Chetana et al. ,2016**).

4. Répartition des malades selon la région

A partir de notre investigation nous pouvons dire que la majorité des cas provenaient de Guelma (Daïra) avec 108 patients, soit 51,92% des cas, suivie par Belkheir, Héliopolis et Boumahra avec 20, 19 et 18 patients seulement, soit 9.61% ; 9,13% et 8,65%, respectivement. Un seul cas a été diagnostiqué dans chacune des communes suivantes : Beni Mezline, Ain Hessainia, Ain Larbi et Guelaat Bousbaa.

Par ailleurs, Elfedjoudj, lekhzara, Bouaati, Medjez Ammar, Djebala, Hammam Debagh, Ben Djerrah représentent un effectif global de 39 soit 18,75% (Fig. 20).

Les taux les plus élevés sont généralement observés dans les zones urbaines. Les personnes exposées aux risques sont celles qui vivent dans une région souffrant d'un déséquilibre écologique en présence d'un stress constant et qui travaillent dans un territoire avec un fond radioactif accru.

Selon une étude américaine, l'estimations de l'incidence et de la prévalence de la thyroïdite de Hashimoto sont variables. Une incidence de 1/1000 a été proposée ainsi qu'une prévalence de 8/1000. La maladie est ainsi la première cause d'hypothyroïdie dans les pays où les apports en iode sont satisfaisants (**Caturegli, 2014**).



CONCLUSION

Conclusion

L'apparition d'une hypothyroïdie et ainsi que la présence d'un goitre sont les signes caractéristiques d'une thyroïdite de Hashimoto. Ils sont le résultat d'une infiltration lymphocytaire de la glande thyroïde

La génétique aussi bien que les facteurs exogènes jouent un rôle dans le développement de cette maladie. Dans certains cas, le processus auto-immun provoque des dysfonctionnements des organes nécessitant une thérapie substitutive en thyroxine, mais le plus souvent cette auto-immunité semble atteindre les niveaux de manifestation les plus bas, avec peu voire aucun trouble de la production d'hormones thyroïdiennes. Seule la présence dans le sérum d'auto-anticorps contre les antigènes thyroïdiens spécifiques et parfois un petit goitre révèle la maladie. Les troubles varient en fonction des individus : ils peuvent s'accroître, rester stable ou régresser.

D'après notre étude, cette pathologie est très présente dans notre région par rapport à la moyenne mondiale, elle touche beaucoup plus le sexe féminin, elle provoque l'apparition de plusieurs maladies et elle peut aussi être déclenchée par d'autres pathologies.

Tous nos résultats sont en accord avec la littérature ce qui indique que cette pathologie est multifactorielle et influencée par la géographie.

La sensibilisation des individus à cette pathologie est nécessaire puisque la plupart des gens ignorent cette maladie puisque elle est confondue avec l'hypothyroïdie.

En perspective, nous sommes persuadés que notre étude méritait d'être complétée, nous proposons d'élargir notre enquête sur d'autres structures hospitalières et sur une grande population et de prolonger la période d'étude pour identifier les autres facteurs qui favorisent l'augmentation de cette affection thyroïdienne dans la wilaya de Guelma et notamment le Nord-est Algérien.



BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

(Amangar, 2009)

Amangar, Nadia. La thyroïdectomie totale dans la maladie d'Hashimoto [en ligne].
Thèse Médecine. Rabat : Université Mohammed V de Rabat Faculté de médecine et de
pharmacie Rabat, 2009,97p. Disponible sur :
ao.um5s.ac.ma/jspui/bitstream/123456789/717/1/M1492012.pdf (Consulté le 22/02/2019).

(Amino, Tada, 1995)

Amino N., Tada H. Auto immune thyroid disease thyroiditis. L.J. De Groot Endocrinology
Philadelphia WB Saunders : 1995; 726-741.

(Bahaoui, 2010)

Bahaoui A. Lupus et grossesse (A propos de 02 cas et revue de la littérature) 2010.

(Batteux, Weill, 2003)

Batteux. F ; Weill. B. Immunopathologie et réactions inflammatoires. Belgique : Editions
De Boeck Université, 2003, 310 p. (Sciences médicales. Série Laennec)

(Beddouche, 2008)

Beddouche, Ibrahim. Les cancers thyroïdiens A propos de 72 cas Actualités et perspectives
d'avenir [en ligne]. Thèse médecine. Rabat : Université Mohammed V – Souissi faculté de
médecine et de pharmacie, 2008, 162p. Disponible sur :
<http://ao.um5s.ac.ma/xmlui/handle/123456789/1373> (Consulté le 13/02/2019).

(Bénédicte, 2014)

Bénédicte Gaborit .2014. Action physiologique des hormones thyroïdiennes. 31(6) ; 1-12
pages.

(Benhaberon, 2014)

Benhaberon-Brun D. Hypothyroïdie l'épidémie silencieuse. Pratique clinique.11(3) ; 25-
54.2014.

(Bouchet, Cuilleret, 1991)

Bouchet Alain, Cuilleret Jacques. Les glandes thyroïdes et parathyroïdes. In : Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle [en ligne]. Volume 2. Paris : Simep, 1991, 1151p. Disponible sur : <http://www.sudoc.fr/003175170> (Consulté le 11/02/2019).

(Boukli.Hacene. Cherifi, 2016)

Boukli.Hacene Asma Nihel et Cherifi Manel. Statut de la 25 (OH) D [en ligne]. Thèse pharmacie. Tlemcen : université ABOU BEKER BELKAID faculté de médecine. B. Benzerdjeb –Tlemcen, 2016,79P. Disponible sur : <http://dspace.univ-tlemcen.dz/handle/112/9215> (Consulté le 23/02/2019).

(Brix *et al.* ,2009)

Brix TH, Hansen PS, Knudsen GPS, Kringen MK, Kyvik KO, Ørstavik KH, et al. No link between X chromosome inactivation pattern and simple goiter in females : evidence from a twin study. *Thyroid*. 2009 ; 19 (2) :165-9.

(Buffet, Groussin, 2014)

Buffet C, Groussin L. *Medecine interne*. Lavoisier. 2^{ème} édition Béatrice Brottier. Paris. 2014. 282.

(Caturegli, 2014)

Caturegli.P.A. De Remigis et N.R. Rose, « Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria », *Autoimmunity Reviews*, vol. 13, nos 4-5,2014, p. 391–397.

(Chabchoub *et al.* ,2006)

Chabchoub G, Mnif M, Maalej A et al. 2006. Etude épidémiologique des maladies autoimmunes thyroïdiennes dans le sud tunisien. *Annales d'endocrinologie*. 67(6) ; 591-595.

(Chapius, 1997)

Chapius Yves : Anatomie du corps thyroïde. EMC, endocrinologie-nutrition, 10002-10. 1997.

(Charbit, 2017)

Charbit Virginie. Les oligoéléments : rôle et conseils du pharmacien d'officine. Thèse de Doctorat en pharmacie, sous la direction de GRIMALDI F, Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie, 2017, 107p.

(Carvalho *et al.* ,2000)

Carvalho D P, Ferreira A C F, Coelho S M et al. 2000. Thyroid peroxidase activity is inhibited by amino acids. *Medical and Biological Research*. 33(3); 355-361.

(Chetana, Khan *et al.* ,2016)

Chetana K, Khan S T et al. 2016. Study of serum TSH level in premenopausal women. *IOSR journal of Denial and Medical Science*. 15 ; 1-34.

(Chiovato *et al.* ,1993)

Chiovato L., Bassi P., Santini F., mammoli C., Iapi P., Carayon P., ET AL. Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 ; 77 : 1700-1705.

(Coutinho *et al.* ,1995)

Coutinho A., Kazatchkine M., Avrameas S. —Natural autoantibodies. *Cur. Opinion Immunol.*, 1995, 7, 812-18.

(Cunha, Cury *et al.* ,2013)

Cunha vieria Cordioli M I, Cury A N et al. 2013. Study of the histological profile of papillary thyroid carcinomas associated with Hashimoto's thyroiditis. *Arq bras Endocrinol Metab*. 5(6); 449.

(Davies, 2003)

Davies T.F. Ord-Hashimoto's disease : renaming a common disorder again. *Thyroid* 2003 ; 13: 317-318.

(Davies, 2002)

Davies T.F. Pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis (chronic autoimmune thyroiditis). 01.04.2002.

(Dayan, Daniels, 1996)

Dayan C.M., Daniels G.H. Chronic autoimmune thyroiditis. N Engl J Med 1996 ; 335 : 99-107.

(Doniach *et al.* ,1978)

Doniach D, Bottazzo GF, Russel RC. Goitrous auto-immune thyroiditis (Hashimoto's disease). Clin. Endocrinol. Metab 1978 ; 8 : 63-80.

(Dubose *et al.* ,2004)

Dubose J, Barnett R, Ragsdale T. The history of thyroid surgery. Current Surgery. 2004 ; 61(2) : 213–9.

(Eboko, 2011)

Eboko Rose, Gisèle Marlière .Thyroïde : état des lieux. 2011. Disponible sur : <http://www.asph.be/Documents/analyses-etudes-2011/29 ASPH 29 Thyroïde.pdf> (consulté le 14/02/2019).

(Ecochard, 2011)

Ecochard. M. Endocrinologie de l'adolescent. Springer : 45-65. 2011.

(Edouard, 2010)

Edouard Ambert. Hypothyroïdie : conseil et délivrance à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2010. ffdumas-00592386f.

(Eheman *et al.* ,2003)

Eheman C.R., Garbe P., Tuttle R.M. Auto immune thyroid disease associated with environmental thyroid al irradiation. Thyroid 2003 ; 13 : 453-464.

(El karouti, 2011)

El Karouti, Fadoua. Hyperthyroïdies et cancers thyroïdiens [en ligne]. Thèse médecine. Rabat : Université Mohammed V faculté de médecine et de pharmacie, 2011, 116p.Disponible sur : <http://ao.um5s.ac.ma/xmlui/handle/123456789/364> (Consulté le 11/02/2019).

(En, 2003)

En P. farwell Ap, Braverman LE : Thyroiditis. N Engl J Med. 2003;348:2646-54.

(Fisfalen *et al.* ,1997)

Fisfalen M.E., Palmer E.M., Van Seventer G.A., Strausf. H., Diaz M., Ober C. Thyrotropin-receptor and thyroid peroxidase-specific T cell clones and their cytokine profile in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 3655-3663.

(French, Hughes, 1983)

French M, Hughes P. Systemic lupus erythematosus and Klinefelter's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 1983 ; 42(4) :471.

(Fromm *et al.* ,1953)

Fromm G, Lascano E, Bur G, Escalante D. Tiroiditis cronicaine specifica. *Rev Assoc Med Arg.* 1953 ; 67:162.

(Gallois, 2008)

Gallois.M.2008. L'hypothyroïdie : quand la thyroïde se dérègle ? Thèse de Doctorat d'Etat en Pharmacie. Lille 2, Institut Gustave Roussy.

(Gauchez, 2014)

Gauchez AS. Thyroxine (totale et libre) et tri-iodothyronine (totale et libre). *EMC-Biologie médicale* 2014 ; 0(0) :1-6 [Article90-10-0900-A].

(Ghislaine, 2017)

Ghislaine, Trabacchi. Les principaux symptômes d'un dérèglement thyroïdien [en ligne]. In : *Doctissimo santé*, 2017. Disponible sur : http://www.doctissimo.fr/html/sante/mag_2001/mag0209/dossier/sa_3489_thyroide_deregle.htm (Consulté le 11/04/2019).

(Herbomez, 2009)

Michèle d'Herbomez .Exploration biologique de la thyroïde. *Revue Francophone des laboratoires* - Avril 2009 - N°411 :39-44.

(Hollowell *et al.* ,2002)

Hollowell J.G., Staehling N.W., flanders W.D., Hannon W.H., Gunter E.W., Spencer C.A Serum TSH, T4, and thyroidantibodies in the United States population (1988 to 1994) : National Health and Nutrition. Examination Survey (NHANES III) *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 489-499.

(Holl et al. ,1999)

Holl R, Bohm B, Loos U, Grabert M, Heinze E, Homoki J. Thyroid auto immunity in children and adolescents with type 1 diabete smellitus. Hormone Research in Paediatrics. 1999 ; 52(3) :113-8.

(Ishido et al. ,2015)

Ishido N, Inoue N, Watanabe M et al. 2015. The relationship between skewed X chromosome inactivation and the prognosis of Graves' and Hashimoto's diseases. 25(2) ; 256- 261.

(Jennifer, Jean-Marie, 2012)

Jennifer Ahlan, Jean-Marie Boutin. La thyroïde : passer le test. Le Médecin du Québec, volume 47, numéro 2, février 2012.

(Jean-Louis, 2010)

Jean-Louis Wémeau. Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde. In : Les maladies de la thyroïde. Edition Elsevier Masson 2010, 232 p.

(Junqueira, Luiz, 1998)

Junqueiram. D., Luiz. C., 1998.Histologie, chap21 : thyroïde, 9eEd, Padoue-Italie Piccin Nuova Libraria. S.P.A, 533p.

(Lacombe, 2015)

Lacombe Michel. L'Abrégé d'anatomie et de physiologie humaine les fondamentaux. Lamarre, 2015, 272p.

(Lacroix et al. ,2004)

Lacroix. L, Pourcher. T, Magnon. C, Bellon. N, Talbot. M, Intaraphairot. T, et Al. Expression Of The Apical Iodide Transporter In Human Thyroid Tissues : Comparison Study With Other Iodide Transporters. J Clin EndocrinolMetab- 2004 ; 89:1423-8.

(Leclère et al. ,2001)

Leclère J., Orgiazzi J., Rousset B., Schlienger J.L., Wémeau J.L. La thyroïde : des concepts à la pratique clinique, 2ème édition, Editions Elsevier (2001), 617 pages, passim.

(Leclère *et al.*, 1992)

Leclère J., Orgiazzi J., Rousset B., et al. La thyroïde : de la physiologie cellulaire aux dysfonctions, des concepts à la pratique clinique. Paris 6ème : Expansion Scientifique Française, 1992, 573p.

(Leger, 2001)

Leger Aubène. Pathologie thyroïdienne : diagnostic & traitement. 4^{ème} édition. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2001, 225p.

(Livolsi, 1990)

Livolsi V.A. - Pathology of the thyroid disease. In : S.A. Falk, Thyroid disease : endocrinology, surgery, nuclear medicine, and radiotherapy. Raven Press, ed. , New York, 1990, pp. 127-175.

(Luxton, Cooke, 1956)

Luxton R, Cooke R. Hashimoto's Struma lymphomatosa diagnostic value and significance of serum-flocculation reactions. The Lancet. 1956 ; 268 (6934) :105-9.

(Maiza, 2018)

Dr Maiza. Anatomie physiologique de la thyroïde. Hormonologie et reproduction [en ligne]. 2018, 20p. Disponible sur : https://www.cdbn.fr/file/frontend/2018/02/D1-UE9-Maiza-Anatomie_physiologique_de_la_thyro%C3%AFde-03.02.17.pdf (Consulté le 25/03/2019).

(Majdoub, 2012)

Majdoub, Lamia. Les Dysthyroïdies chez l'enfant : la place de la chirurgie (à propos de 6 cas) [en ligne]. Thèse médecine. Rabat : Université Mohammed V faculté de médecine et de pharmacie, 2012, 120p. Disponible sur : <https://www.ao.um5s.ac.ma/jspui/bitstream/123456789/717/1/M1492012.pdf> (Consulté le 11/02/2019).

(Malvaux, 1982)

Malvaux, Paul. Hormones thyroïdiennes. In : Bertrand. J, Rappaport. R, Sizonenko. P.C. Endocrinologie pédiatrique. Edition Payot Lausanne (Suisse), Doin éditeurs (Paris), 1982.

(Massart, Corbineau, 2006)

C. Massart, E. Corbineau. Immuno-analyse & Biologie spécialisée. 21 (2006) .138–143.

(Marieb, 1999)

Marieb N. Anatomie et physiologie humaine. Traduction de la 4^{ème} édition américaine. Canada : Editions de Renouveau Pédagogique Inc, 1999 ,1194p.

(Marino *et al.* ,2001)

Marino M., Pinchera A., Mccluskey R.T., Chiovato L. Megalin in thyroid physiology and pathology. *Thyroid* 2001 ; 11 : 47-56.

(Mayer, Orgiazzi, 2000)

Mayer A, Orgiazzi J. Auto-immunité et thyroïde. *Encycl. Med Chirurg Endocrinologie-Nutrition*. 2000:1-12.

(Mcconahey *et al.* ,1962)

Mcconahey WM, Keating Jr FR, Beahrs OH, Woolner LB. On the increasing occurrence of Hashimoto's thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1962 ; 22(5) :542-4.

(Mimouni, 2019)

Mimouni, Mohammed Amine. Thyroïdite d'Hashimoto : Actualités sur la physiopathologie et perspectives thérapeutiques [en ligne]. Thèse Médecine. Rabat : Université Mohammed V de Rabat Faculté de médecine et de pharmacie Rabat, 2019, 109p. Disponible sur : <http://ao.um5s.ac.ma/jspui/bitstream/123456789/717/1/M1492012.pdf> (Consulté le18/03/2019).

(Mindera, Zulewski, 2016)

Mindera A E, Zulewski H. 2016. Thyroïdites. *EMH Media*. 16(6); 130–136.

(Mouthon, Genereau, 2002)

Mouthon L ; Genereau T. *Immunologie immunopathologie : modules Med-line n°8*. Paris : Med-line Editions, 2002, 265p.

(Orgiazzi, 1999)

ORGIAZZI J. The spectrum of auto-immune thyroid disease (AITD). *Am. Med. Interne* 1999, 150, 294-300.

(Orgiazzi *et al.* ,1991)

Orgiazzi J, Thivolet C, Madec AM. Auto-immunité et thyroïde. Ed Technique-Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Endoc Nutrition, 1991, 10002G, 10p.

(Oumbiche, Zemouri, 2018)

Oumbiche. Lina, Zemouri. Louiza. Les hyperthyroïdies en médecine interne [en ligne]. Thèse Médecine. Bejaia : Université Abderrahmane Mira de Bejaia faculté de médecine, 2018, 121p. Disponible sur : <http://univ-bejaia.dz/dspace/123456789/12069> (Consulté le 21/01/2019).

(Ozsu, Cizmeci *et al.* ,2011)

Ozsu E, Cizmeci F et al. 2011. Characteristics of our patients with Hashimoto thyroiditis. Research Gate. 46; 7-244.

(Pearce *et al.* ,2003)

Pearce E.N., Farwell A.P., Braverman L.E. Thyroiditis. N Engl J Med 2003 ; 348 : 2646-2655.

(Perelman, 1991)

Perelman R. Pédiatrie pratique, maladie des glandes endocrines, maladies thyroïdiennes acquises. Ed Maloine, 1991, 96-110.

(Perez. Martin, 2007)

Perez. Martin Antonia. Physiologie de la glande thyroïde. Faculté de médecine Montpellier-Nîmes, 2007. Disponible sur : 194.167.35.92/enseignement/cycle_1/.../PCEM2_MI6_Physio_Thyroid.pdf (Consulté le 29/03/2019).

(Piketty, 2001)

Piketty. M.L. Physiologie De La Thyroïde. In : Vaubourdolle M. Et Al. Biochimie Structurale Métabolique Et Clinique, 2ème Edition, Groupe Liaisons Santé, Rueil Malmaison. 569-585.2001. Dumas-00592386.

(Rachid, 2012)

Rachid, Oussama. Les carcinomes de la thyroïde : à propos de 50 cas avec revue de la littérature [en ligne]. Thèse Médecine. Marrakech : Université Cadi Ayyad Faculté de médecine et de pharmacie, 2012, 182p. Disponible sur : <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2012/these49-12.pdf> (Consulté le 19/03/2019).

(Radi, 2016)

Radi, Jihad. Les goitres chirurgicaux (à propos de 300 cas) [en ligne]. Thèse médecine. Fès : Université Sidi Mohammed Ben Abdellah Faculté de médecine et de pharmacie Fès, 2016, 122p. Disponible sur : http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/e_theses/145-16.pdf (Consulté le 21/02/2019).

(Raspe *et al.*, 1995)

Raspe E., Costagliola S., Ruf J., Mariotti S., Dumont J.E., Ludgate M. Identification of the Na⁺/I⁻ cotransporter as a potential autoantigen in thyroautoimmune disease. Eur J Endocrinol 1995 ; 132 : 399-405.

(Roitt *et al.*, 1956)

Roitt IM, Doniach D, Campbell P, Hudson RV. Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). The Lancet. 1956 ; 268(6947): 820-1.

(Rosales, 2016)

Pablo, Rosales. La thyroïdite de Hashimoto. Salud Consultas [en ligne], 2016. Disponible sur : <https://www.saludconsultas.org/fr/tiroiditis-de-hashimoto/21091> (Consulté le 16 /04/ 2019).

(Rose, Witebsky, 1956)

Rose NR, Witebsky E. Studies on organe specificity changes in the thyroid gland of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. J Immunol, 1956, 76, 417-427.

(Santelli, Martin, 2006)

Santelli D, Martin C. fonction thyroïdienne. In : Martin C, Riou B, Vollet B. Physiologie humaine appliquée, 2006. P519.

(Shaw *et al.* ,1991)

Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, Cleland PG, Cartlidge NE Hashimoto's encephalopathy : asteroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibodytiters-report of 5 cases. *Neurology* 1991 ; 41: 228-233.

(Spitzweg, Morris, 2002)

Spitzweg C., Morris J.C. The sodium iodide symporter : its pathophysiological and therapeutic implications. *Clin Endocrinol* 2002 ; 57 : 559-574.

(Tait, Gough, 2003)

Tait. K.F, Gough. S.C. The genetics of auto immune endocrine disease. *Clinical endocrinology*. 2003 ; 59 (1) :1-11.2004 ; 150(5) :619-26.

(Tomer *et al.* ,2002)

Tomer Y., Green berg D.A., Concepcion E., Ban Y., Davies T.F. Thyroglobulin is a specific gene for the familial auto immune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 404-407.

(Tonacchera *et al.* ,1995)

Tonacchera M., Cetani F., Costagliola S., Alcade L., Uibo R., Vassart G. *et al.* MAPPING thyroid peroxidase epitopes using recombinant protein fragments. *Eur J Endocrinol* 1995 ; 132: 53-61.

(Ueda *et al.* ,2003)

Ueda H., Howson J.M., Esposito L., Heward J., Snook H., Chamberlain G., *et al.* Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 2003 ; 423 : 506-511.

(Vaidya *et al.* ,2002)

Vaidya B., Kendall-Taylor P., Pearce S.H. The genetics of autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87: 5385-5397.

(Vaidya, Pearce, 2004)

Vaidya B, Pearce S. The emerging role of the CTLA-4 gene in auto immune endocrinopathies. *European Journal of Endocrinology*. 2004 ; 150(5) :619-26.

(Violettes *et al.* ,1993)

Violettes B., Guillerand M.A., Viens P., Stoppa A.M., Baume D., Sauvan R., *et al.* Incidence rate and risk factors for thyroid dysfunction during recombinant interleukine-2 therapy in advanced malignancies. *Acta Endocrinol* 1993 ; 129 : 31-38.

(Visser *et al.* ,2008)

Visser, W. E., Friesema, E. C., Jansen, J. & Visser, T. J. Thyroid hormone transport in and out of cells. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2008,19, 50-56.

(Weetman, 2001)

Weetman A.P. Determinants of autoimmune thyroid disease. *Nat Immunol* 2001 ; 2: 769-770.

(Willem, 2010)

Jean-Pierre Willem .Les pathologies de la thyroïde. Dauphin. 3^{ème} édition. Paris. 2010. 172 pages, passim.

(Zois *et al.* ,2003)

Zois C., Kalogera C., Svarna E., Dimoliatis I., Seferiadis K., Tsatsoulis A. High prevalence of auto immune thyroiditis in school children after elimination of iodine deficiency in North western Greece. *Thyroid* 2003 ; 13 : 485-489.



WEBOGRAPHIE

Webographie

- [1] www.associationhashimoto.unblog.fr/2016/10/01/la-maladie-dhashimoto/ (Consulté le 12 /01/ 2019).
- [2] Dr Brahim Rahfani. StudyLib [en ligne].La glande thyroïde.sd. Disponible sur : <https://studylibfr.com/doc/3313695/la-glande-thyroide---dr.rahfani-brahim/> (Consulté le 14 /01/ 2019).
- [3] L'histoire de la thyroïde - CHUPS Jussieu Disponible sur :http://www.chups.jussieu.fr/polys/histoire_medicine/histoiredelathyroide/histthyrotxt.pdf (Consulté le 17 /01/ 2019).
- [4] <http://www.maladiede.com/maladie-de-hashimoto/> (Consulté le 11 /02/ 2019).
- [5] <https://medicinaonline.co/2017/01/27/tiroide-anatomia-funzioni-patologie-in-sintesi/> (Consulté le 19 /02/ 2019).
- [6] Comité éditorial Giphar. La thyroïde. Pharmacie Giphar [en ligne]. 2015. Disponible à l'adresse : <https://www.pharmaciengiphar.com/maladies/diabete-et-maladies-hormonales/maladies-thyroide/thyroide> (Consulté le 01 /03/ 2019).
- [7] <https://bio.m2osw.com/gcartable/thyroide.htm/> (Consulté le 06 /03/ 2019).
- [8] http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/bioch2an16-04_3-hormones_thyroidiennes_makrelouf.pdf/ (Consulté le 08 /03/ 2019).
- [9] <https://causam.fr/index.php/medecine-et-sante-encyclopedie/1174-glande-thyroide-anatomie-et-fonctions/> (Consulté le 09 /03/ 2019).
- [10] <https://www.docteurcllic.com/encyclopedie/hormones-thyroidiennes.aspx> (Consulté le 13 /03/ 2019).
- [11] <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/analyses-medicales/Fiche.aspx?doc=analyse-hormones-thyroidiennes/> (Consulté le 15 /03/ 2019).
- [12] <https://www.studocu.com/fr/document/universite-clermont-auvergne/biologie/notes-de-cours/regulation-par-les-hormones-thyroidiennes/2561929/view> (Consulté le 20 /03/ 2019).

- [13] <http://www.thinkstockphotos.fr/image/illustration-formule-chimique-structurels-et-mod%C3%A8le%20de/483241710/popup?sq=Triiodothyronine/f=CPIHV/p=3/s=DynamicRank/> (Consulté le 25 /03/ 2019).
- [14] <http://www.thinkstockphotos.fr/image/illustration-formule-chimique-structurels-et-mod%C3%A8le-de/483241698/popup?sq=undefined/> (Consulté le 27 /03/ 2019).
- [15] <https://www.slideshare.net/YESANNA/thyroid-function-tests-tft> (Consulté le 28 /03/ 2019).
- [16] <http://oatao.univ-toulouse.fr/ Eprints ID : 13904> (Consulté le 14 /04/ 2019).
- [17] <https://kingad.ru/fr/uzi-bryushnojj-polosti/shchitovidnaya-zheleza-uzi-priznaki-tireoidita-chto-takoe/> (Consulté le 18 /04/ 2019).
- [18] https://fr.wikipedia.org/wiki/Thyro%C3%AFdite_de_Hashimoto#/media/Fichier:Hashimoto's_thyroiditis_HE_4.jpg (Consulté le 18 /04/ 2019).
- [19] Ileana de Lameth. Hashimoto : symptômes et diagnostic [en ligne]. Disponible sur : <https://www.onmeda.fr/maladies/hashimoto-symptomes-et-diagnostic-7545-3.html/> (Consulté le 20 /04/ 2019).
- [20] Thyroïdite de Hashimoto – Symptômes, diagnostic et traitement[en ligne]. Disponible sur : <https://www.bioam.fr/encyclopedie-medicale/thyroidite-de-hashimoto-symptomes-diagnostic-et-traitement/> (Consulté le 27 /04/ 2019).
- [21] Amélie Pelletier .La scintigraphie thyroïdienne[en ligne]. Disponible sur : http://www.doctissimo.fr/sante/imagerie-medicale/scintigraphie-thyroïdienne_2016. (Consulté le 17/ 05/ 2019).
- [22] <http://monographies.caci.dz/index.php?id=606> (Consulté le 23/ 05/ 2019).
- [23] <https://fr.db-city.com/Alg%C3%A9rie--Guelma> (Consulté le 26/ 06/ 2019).
- [24] <http://www.dcwguelma.dz/fr/index.php/10-menu-principal/20-contexte-administratif> (Consulté le 26/ 06/ 2019).
- [25] Kurland N. thyroiditis. www.fibrokur.com (Consulté le 28 /06/ 2019).

Résumé

La maladie de Hashimoto est l'une des plus anciennes maladies auto-immunes spécifiques d'organe à avoir été reconnue. Elle s'agit d'une inflammation chronique de la glande thyroïde, secondaire à une rupture de la tolérance centrale et périphérique du fait de facteurs génétiques et environnementaux. Elle se caractérise par la présence d'un goitre ferme, des titres élevés d'anticorps.

Pour définir les caractéristiques et les particularités de cette maladie dans notre région, nous avons réalisé une étude épidémiologique à l'hôpital régional Hakim Okbi et la polyclinique d'Ain defla -Guelma- sur une période de quarante jours, où nous avons compté 208 patients touchés par la thyroïdite de Hashimoto durant la période étalée entre 2017-2019.

Les résultats obtenus montrent une prédominance chez le sexe féminin avec un pourcentage trop élevé (91,43%), la tranche d'âge la plus touchée chez ces femmes est celle comprise entre [41-62ans]. Nous avons constaté des taux plus élevés de la maladie dans les zones urbaines ce qui indique que cette pathologie est influencée par la géographie.

Cette thyroïdite est associée le plus souvent à d'autres maladies auto-immunes, comme le diabète de type1, la maladie cœliaque et la maladie d'Addison.

Mots clés : thyroïdite de Hashimoto, auto-immunes, épidémiologie.

Abstract

Hashimoto's disease is one of the oldest organ-specific autoimmune diseases to have been recognized. It is a chronic inflammation of the thyroid gland, secondary to a rupture of the central and peripheral tolerance because of genetic and environmental factors. It is characterized by the presence of firm goiter, high titers of antibodies.

To define the characteristics and peculiarities of this disease in our region, we carried out an epidemiological study at the Hakim Okbi regional hospital and the Ain defla-Guelma polyclinic over a period of forty days, where we counted 208 affected by Hashimoto's thyroiditis during the period between 2017-2019.

The results obtained show a predominance in the female sex with a high percentage (91.43%), the age group who are most affected in these women was between [41-62 years]. We found higher rates of the disease in urban areas, which indicates that this pathology is influenced by geography. This thyroiditis is most often associated with other autoimmune diseases, such as type 1 diabetes, celiac disease and Addison's disease.

Key words : Hashimoto thyroiditis, autoimmune, epidemiology.

ملخص

يعد مرض هاشيموتو أحد أقدم أمراض المناعة الذاتية الخاصة بالأعضاء التي تم التعرف عليها. وهو عبارة عن التهاب مزمن في الغدة الدرقية، ناتج عن كسر التحمل المناعي المركزي و التحمل المناعي الطرفي بسبب العوامل الوراثية والبيئية. ويتميز بوجود تضخم في الغدة الدرقية الثابتة، ومستوى مرتفع من الأجسام المضادة.

لتحديد خصائص ومميزات هذا المرض في منطقة قالمة، قمنا بإجراء دراسة وبائية احصائية على مستوى مستشفى الحكيم عقبي الإقليمي والعيادة المتعددة الخدمات عين الدفلى -قالمة-على مدار أربعين يوم، حيث أحصينا 208 مريض مصاب بالتهاب الغدة الدرقية هاشيموتو خلال الفترة الممتدة ما بين 2017-2019.

أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها غلبة في الجنس الأنثوي بنسبة عالية جدا متمثلة في (91.43 %)، والفئة العمرية الأكثر تضررا لدى النساء هي ما بين [41-62] سنة. وكما قد وجدنا أن المعدلات الأعلى للمرض تكون في المناطق الحضرية مما يدل على أن هذا المرض يتأثر بالجغرافيا.

غالبًا ما يرتبط التهاب الغدة الدرقية بأمراض المناعة الذاتية الأخرى، مثل داء السكري من النوع الأول ومرض الاضطرابات الهضمية ومرض أديسون.

الكلمات المفتاحية: التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو، المناعة الذاتية، علم الأوبئة.