

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université SAAD DAHLAB - Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département De Biologie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master dans le domaine SNV
Filière Sciences Biologiques

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

**Recherche de l'Aspect épidémiologique de la thyroïdite
d'Hashimoto chez une population Algérienne**

Présenté par :

Date de soutenance : 15-07-2021

Mme Benhenia Sabrina

et

Mme Messaoud Nacer Imene

Devant le jury :

Mme Hamzi W.

MCB

Université Blida 1

Présidente

Mme Bokreta S.

MAA

Université Blida 1

Examinatrice

Mme Saadi L.

Professeur

Université Blida 1

Promotrice

Mme Bouzertin A.

Docteur

Cabinet privé Blida

Co-promotrice

Promotion : 2020-2021

REMERCIEMENTS

Avant toute chose, nous remercions Dieu le tout puissant de nous avoir donné le courage, la force et la détermination d'accomplir ce travail.

Nous voudrions présenter nos sincères remerciements à notre promotrice et vice-recteur **Pr. SAAD L.**, professeur à l'université Blida 1 et lui témoigner notre reconnaissance pour sa patience et son soutien qui nous a été précieux afin de mener à bien notre travail.

Nous remercions **M^{me} Hamzi W.**, maître conférence de classe B à l'université Blida 1 en acceptant de présider ce jury.

Nous remercions aussi **M^{me} Boukreta S.**, maître conférence de classe A à l'université Blida-1 pour avoir accepté d'examiner et juger notre travail.

Nos plus vifs remerciements s'adressent également au **Dr. Bouzertini A.**, de nous avoir accordé sa confiance et partagé ses fiches de malades, mais aussi pour ses réponses à nos questions.

On tient à témoigner notre gratitude à **El Bessyouni A.**, d'avoir partagé son expérience personnelle qui nous a été d'un grand soutien dans l'élaboration de ce mémoire.

Nous remercions profondément tous nos enseignants qui par leurs paroles, leurs conseils et leurs critiques nous ont guidées pendant ces années d'études.

Dédicace

Je dédie ce projet :

A ma chère maman, qui ne cesse jamais de croire en moi,

A mon cher papa, qui est toujours mon exemple de réussite,

*Je mets entre vos mains, le fruit de longues années d'études .Vous êtes
ma source de vie, d'amour et de soutiens.*

Mes jolies sœurs :

Nihed, Soundous, Madjida

Prenez ce chemin et croyez en vous.

A mon cher grand-père :

*"Tu n'es plus là où tu étais, mais tu es partout là où je suis" Victor
Hugo.*

Et à mes chers grands-parents

A mon professeur Saadi :

*C'est un honneur pour moi que vous soyez ma promotrice. Vous
m'avais toujours inspiré & motivé.*

A mes chère(s) ami(e)s :

Ibrahim, qui m'a encouragé, soutenu toute au long de nos études

Ainsi qu'à Ouissem et Jamim.

*A mon binôme Sabrina : La réussite ne peut être durable que si elle est
collective et partagée.*

A toute ma famille

Imene

**Je dédie ce travail à ma très chère
famille qui a cru en moi et m'a
encouragée jour après jour avec
beaucoup d'amour.**

**Aucun mot ne saurait exprimer ma
reconnaissance envers vous et le
bonheur de vous avoir près de moi.**

**Que Dieu le tout puissant vous
garde et vous procure santé,
bonheur et longue vie.**

**Benhenia
Sabrina**

Résumé

La thyroïdite d'Hashimoto, maladie thyroïdienne auto-immune à plusieurs facteurs de risque, devient très répandue en Algérie et en particulier chez les femmes à tout âge. Cependant, le nombre de cas atteints reste discret ou absent vu l'absence des études épidémiologiques. Afin de contribuer à la recherche du diagnostic et prise en charge des patientes chez une population algérienne, 316 fiches médicales ont été retenus parmi 12674 des patients atteints de maladies endocriniennes. Les données extraites des fiches ont fait l'objet d'une étude épidémiologique en utilisant des outils informatique et bio-informatique.

Les résultats de l'étude rétrospective montrent que les femmes les plus touchées sont celles de 40 à 60 ans, les facteurs environnementaux et les changements hormonaux favorisent la survenue de la thyroïdite d'Hashimoto chez la population étudiée. Cette pathologie est généralement associée à d'autres maladies, en particulier l'hypertension artérielle. Le suivi de l'évolution de l'hypothyroïdie est sous le control régulier du taux de la thyrotropine. La destruction du parenchyme thyroïdien est confirmée le plus souvent par la présence des auto-anticorps anti-thyroperoxydase qui peuvent être neutralisés par une molécule synthétique que nous pouvons la concevoir à l'aide d'un logiciel bio-informatique. Cette simulation pourra être considérée comme une première invention d'une thérapie ciblée contre la thyroïdite d'Hashimoto.

Mots clés : Thyroïdite d'Hashimoto ; Femmes ; Épidémiologie ; Thyrotropine ; Anti-thyroperoxydase ; Bio-informatique.

Abstract

Hashimoto's thyroiditis, an autoimmune thyroid disease with several risk factors, is becoming very common in Algeria, particularly in women of all ages. However, the number of affected cases remains discreet or absent due to the lack of epidemiological studies. In order to contribute to the research of the diagnosis and management of patients in an Algerian population, 316 medical records were been retained among 12674 patients with endocrine diseases. The data extracted from the files were the subject of an epidemiological study by using computer and bioinformatics tools.

The results of the retrospective study show that the most affected women are those between 40 and 60 years of age, environmental factors and hormonal changes favor the occurrence of Hashimoto's thyroiditis in the study population. This pathology is usually associated with other diseases, in particular hypertension. Regular monitoring of thyrotropin levels follows the evolution of hypothyroidism. The destruction of the thyroid parenchyma is confirmed in general by the presence of anti-thyroperoxidase autoantibodies that may be neutralized by a synthetic molecule that we can design with the help of a bioinformatics software. This simulation can be considered as a first invention of a targeted therapy against Hashimoto's thyroiditis.

Key words : Hashimoto's thyroiditis ; Women ; Epidemiology ; Thyrotropin ; Anti-thyroperoxidase ; Bioinformatics.

ملخص

التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو، هو مرض الغدة الدرقية بالمناعية الذاتية الراجع لعدة عوامل خطر. بات هذا المرض منتشرا في الجزائر ولا سيما بين النساء بجميع الأعمار. غير أن عدد الحالات التي تم اكتشافها لا يزال منخفضا أو غائبا بسبب عدم وجود دراسات وبائية. بصدد المساهمة في البحث عن تشخيص ورعاية المرضى من سكان جزائريين تم الإبقاء على 316 سجل طبي من أصل 12674 من مرضى أمراض الغدد الصماء. وقد أجريت دراسة وبائية للبيانات المستمدة من صحائف الوقائع باستخدام أدوات الحاسوب والحوسبة البيولوجية.

تبين نتائج الدراسة التاريخية أن أكثر النساء تضررا هن من 40 إلى 60 سنة وأن العوامل البيئية والتغيرات الهرمونية تساهم في حدوث مرض الغدة الدرقية هاشيموتو عند السكان المأخوذون قيد الدراسة. عادة يرتبط هذا الالتهاب بأمراض أخرى ولا سيما ارتفاع ضغط الدم. إن متابعة قصور الغدة الدرقية يتم عن طريق متابعة منتظمة لهرمون الثيروتروبين بينما يتم التأكد من دمار النسيج الحشوي للغدة في أغلب الأحيان بوجود الأجسام المضادة للهرمونات الذاتية ضد الأكسدة الدرقية والتي يمكن تحييدها بواسطة جزيء صناعي يمكننا تصميمه باستخدام برمجيات حاسوبية حيوية. يمكن اعتبار هذه المحاكاة اختراعا أوليا للعلاج الموجه ضد التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو.

الكلمات المفتاحية : التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو; نساء ; علم الأوبئة ; الثيروتروبين ; اجسام مضادة ضد الأكسدة الدرقية; الحوسبة البيولوجية.

SOMMAIRE

Introduction

Chapitre I : Rappels bibliographiques	1
I. 1. Définition de la thyroïdite d'Hashimoto.....	4
I. 2. Épidémiologie dans le monde.....	5
I. 3. Clinique.....	5
I. 4. Étiologie.....	6
I. 4. 1. Les gènes de sensibilité.....	7
I. 4. 2. Facteurs épigénétiques.....	7
I. 4. 3. Déclencheurs environnementaux.....	9
I. 4. 3. 1. Médicaments.....	9
I. 4. 3. 2. Vitamine D.....	9
I. 4. 3. 3. Sélénium.....	9
I. 4. 3. 4. Iode.....	10
I. 4. 3. 5. Magnésium.....	10
I. 4. 3. 6. Facteurs de stress et d'hygiène.....	10
I. 4. 3. 7. Stress oxydatif.....	10
I. 4. 3. 8. Fer.....	10
II.5. Physiopathologie de la maladie	
I. 5. 1. Immunité cellulaire.....	11
I. 5. 2. Immunité humorale.....	12
I. 6. Dosage de la thyrotropine, anti-thyroperoxydase et anti-thyroglobuline.....	13
I.7. Traitement.....	14
Chapitre II : Matériel et méthodes	16
I. 1. Matériel.....	17
II. 2. Méthodes	
II. 2. 1. Collecte des données	
II. 2. 1. 1. Analyse épidémiologique.....	17
II. 2. 1. 2. Analyse biologique.....	17
II. 2. 2. Analyse des données.....	18

II. 2. 3. Analyse bio-informatique.....	19
Chapitre III : Résultats et discussion.....	22
II. 1. Analyses épidémiologiques	
III. 1. 1. Répartition de l'effectif selon les régions.....	23
III. 1. 2. Place de la thyroïdite d'Hashimoto parmi les maladies diagnostiquées	24
III. 1. 3. Maladies associées	24
III. 1. 4. Recherche de la thyroïdite d'Hashimoto chez les antécédents familiaux.....	25
III. 1. 5. Répartition des patientes selon les tranches d'âges.....	26
III. 2. Analyses biologiques	
III. 2. 1. Dosage de la thyrotropine.....	28
III. 2. 2. Dosage de l'anti-thyroperoxydase.....	29
III. 2. 3. Dosage de l'anti-thyroglobuline en rapport avec l'anti- thyroperoxydase.....	30
III. 3. Analyses bio-informatiques.....	33
Conclusion et Perspectives.....	36
Références bibliographiques.....	37
Annexes	

Liste des Abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique.
AITD: Maladies thyroïdiennes auto-immunes.
Anti-Tg : anticorps anti Thyroglobulin.
Anti-TPO : anticorps antiThyroperoxydase.
ARN : Acide ribonucléique.
CTL : Lymphocytes T cytotoxiques.
CXCL9 : Ligand de chimiokine 9 motif CXC.
DNMT : ADN méthyltransférases.
ELISA : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay.
FOXP3 :Forkhead box P3.
fT4 : Thyroxine libre.
HTA : hypertension artérielle.
ICAM : InterCellular Adhesion Molecule.
IL : Interleukine.
IL2RA : Interleukine 2 (IL2) receptor alpha.
INF α : Interférons.
LT : Lymphocyte T.
miARN : micro-ARN.
MTHFR : Méthylènetétrahydrofolate réductase.
MTRR : Méthionine synthase réductase.
NFE2L2 : Facteur nucléaire (dérivé de l'érythroïde 2)-like 2.
PARP-1 : Poly(ADP-ribose) polymérase 1.
PBMC : Peripheral Blood Mononuclear Cell.
SELENOS : Sélénoprotéine S.
SEPS1 : Sélénoprotéine S.
SIRT1 : Silent mating type information regulation 1 homolog.
SNP : Polymorphismes mono-nucléotidique.
Tg : Thyroglobuline.
TH : Thyroïdite de Hashimoto.
Th1 : Lymphocyte T auxiliairecaractérisé par la production d'interleukine 1.
Th17 :lymphocyte T auxiliaire caractérisé par la production d'interleukine 17.
Th2 : Lymphocyte T auxiliaire caractérisé par la production d'interleukine 2.
TPO: Thyroperoxydase.
T-reg : Lymphocytes T régulateurs.
TSH : Thyrotropine.

Liste des figures

Figure 1 : Portrait du Dr. Hakaru Hashimoto à l'âge de 31 ans.

Figure 2 : Photomicrographie du parenchyme thyroïdien normal VS parenchyme de la thyroïdite de Hashimoto.

Figure 3 : Facteurs environnementaux, génétiques et existentiels dans l'immunopathogénie de la maladie de Hashimoto.

Figure 4 : Différences dans la différenciation des cellules T CD4+ en fonction des statuts distincts en matière de vitamine D.

Figure 5 : Réponse cellulaire dans la maladie d'Hashimoto et résultats cliniques.

Figure 6 : Un aperçu des productions des cytokines et des rapports de cytokines Th1 / Th2 dans les cellules sanguines provenant de contrôles sains, de patients atteints de thyroïdite de Hashimoto.

Figure 7 : Réponse humorale dans la maladie d'Hashimoto et résultats cliniques.

Figure 8 : Perte de la tolérance immunitaire entraînant l'auto-immunité pendant le développement de la thyroïdite d'Hashimoto.

Figure 9 : Dosage de type sandwich.

Figure 10 : Page d'accueil de la base de données Protein Data Bank.

Figure 11 : Page d'accueil de la base de données SWISS MODEL.

Figure 12 : Tableau de recherche de la thyroperoxydase dans SWISS MODEL.

Figure 13 : Fonctionnalité du site actif de la protéine cherché.

Figure 14 : Logiciel Avogadro de conception de molécule.

Figure 15a : Répartition des patientes selon les régions de l'Algérie.

Figure 15b : Répartition des patientes selon la région de Blida.

Figure 16 : Pourcentage de la thyroïdite d'Hashimoto et les autres maladies diagnostiquées.

Figure 17 : Répartition des maladies associées des patientes.

Figure 18 : Présence des maladies associées chez les antécédents familiaux des patientes atteintes d'Hashimoto.

Figure 19 : Impact de la maladie sur les tranches d'âge.

Figure 20 : Répartition du nombre de patientes selon la période de préménopause et ménopause.

Figure 21 : Répartition des patientes selon le taux de la thyrotropine.

Figure 22 : Valeurs de l'anti-TPO chez les patientes atteintes de la thyroïdite d'Hashimoto.

Figure 23 : Valeurs moyennes de l'anti-Tg et l'anti-TPO chez les patientes atteintes de la thyroïdite d'Hashimoto.

Figure 24 : Structure cristalline d'un auto-anticorps de la peroxydase thyroïdienne.

Figure 25 : Structure cristalline de l'anti-thyroperoxydase lié à un antigène.

Figure 26a : Structure tridimensionnelle du peptide bloquant (vue centrée).

Figure 26b : Structure tridimensionnelle du peptide bloquant (vue de face).

Liste des tableaux

Tableau I : Les polymorphismes nucléotidiques présents dans les principaux gènes de sensibilité à la thyroïdite de Hashimoto.

Tableau II : les altérations épigénétiques causant la maladie de Hashimoto.



Introduction

INTRODUCTION

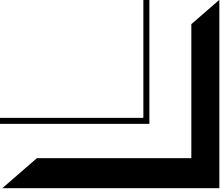
La thyroïde, comme tout autre organe est sujette à des attaques multiples, infectieuses, iatrogènes ou encore auto-immunes (Rouland et *al.*, 2020). 20 % de ces dernières sont provoquées par une déficience du système immunitaire, ce qui engendre des maladies thyroïdiennes auto-immunes (AITD) (Antonelli et *al.*, 2015). De morbidité relativement modérée, les AITD sont très fréquentes, compte tenu de l'interaction des facteurs génétiques et d'environnements tel que la carence en iode, sélénium et en vitamine D (Hu et Rayman, 2017).

Globalement, 5 % de la population mondiale est affectée d'auto-immunité thyroïdienne (Orgiazzi, 2013). La plus répandue est celle d'Hashimoto (Chistiakov, 2005 ; Cardot-Bauters et Wémeau, 2019 ; Vita et *al.*, 2018), une inflammation chronique dans laquelle les auto-anticorps interfèrent avec la fonction de la glande (Thomsen et *al.*, 2020 ; Qin et *al.*, 2020 ; Tramalloni et Monpeyssen, 2021). Son incidence est de 0,3 à 1,5 cas pour 1000 habitants par an (Hiromatsu et *al.*, 2013) et environ 2 % présentent des manifestations cliniques (Ralli et *al.*, 2020). Sa prévalence en Amérique du Nord est de 10 à 15 %, alors qu'en Europe et en Asie elle ne cesse d'augmenter. Avec une nette prédominance féminine (9 cas sur 10) (Ishaq et *al.*, 2017), notamment celle âgées de 30 à 60 ans (Wu et *al.*, 2016).

Cette thyroïdite provoque rarement une hyperthyroïdie (Antonelli et *al.*, 2015) par contre une hypothyroïdie est plus signalée. La pandémie causée par la COVID 19 a fait surgir cette population atteinte d'hypothyroïdie en raison de la rupture du seul traitement utilisé, le LEVOTHYROX[®] ce qui a nécessité à chercher des alternatives traditionnelles (Taïbi et *al.*, 2021). En plus de la rareté du médicament, plus d'un tiers des patients sous traitement présentent des taux de thyrotropine (TSH) manifestement élevés et/ou des symptômes persistants pour diverses raisons, notamment la coexistence d'autres maladies auto-immunes et métaboliques (Chiovato et *al.*, 2019). Nous nous interrogerons sur la suffisance du dosage de la TSH pour le suivi de la maladie.

Des perturbations hormonales ainsi que immunitaires sont remarquées durant la maladie (Pyzik et *al.*, 2015 ; Hadizadeh Riseh et *al.*, 2017). L'affirmation diagnostique est facile grâce au dosage de la TSH, souvent établi à un stade précoce, avant même l'apparition des symptômes cliniques, suivie de celui des auto-anticorps confirmant la présence d'attaque auto-immune (Wémeau et Ladsous, 2017).

Bien que le mécanisme exact de cette maladie reste très mal compris et les cas malades ne cessent d'augmenter (Desdoits, 2017), ainsi que de rares études réalisées en Algérie concernant la thyroïdite d'Hashimoto. Les objectifs de ce travail sont de chercher le profil épidémiologique de cette thyroïdite chez une population de femmes algériennes ; déterminer le dosage sérique adéquat pour détecter les perturbations qui permettent de poser un diagnostic et d'établir un suivi complet de la maladie. De plus, proposer une nouvelle ère de thérapie ciblée.



Rappels
bibliographiques

I. 1. Définition de la thyroïdite d'Hashimoto

La thyroïdite d'Hashimoto (TH) est une inflammation thyroïdienne auto-immune (AITD), dans laquelle les thyrocytes sont détruites par des processus immunitaires à médiation cellulaire et humorale (Mincer et Jialal, 2020).

Elle a été décrite pour la première fois en 1912 par le médecin Hakaru Hashimoto (Caturegli et *al.*, 2013). Il a signalé une nouvelle maladie distincte en présentant quatre patients atteints d'un trouble thyroïdien chronique qu'il a appelé stroma lymphomatosa, en se basant sur les changements histologiques du tissu thyroïdien caractérisés par :



Figure 1 : Portrait du Dr. Hakaru Hashimoto à l'âge de 31 ans (Hiromatsu et *al.*, 2013).

- Une infiltration lymphocytaire diffuse avec des centres germinatifs.
- Une fibrose.
- Une atrophie du parenchyme thyroïdien (Caturegli et *al.*, 2014).

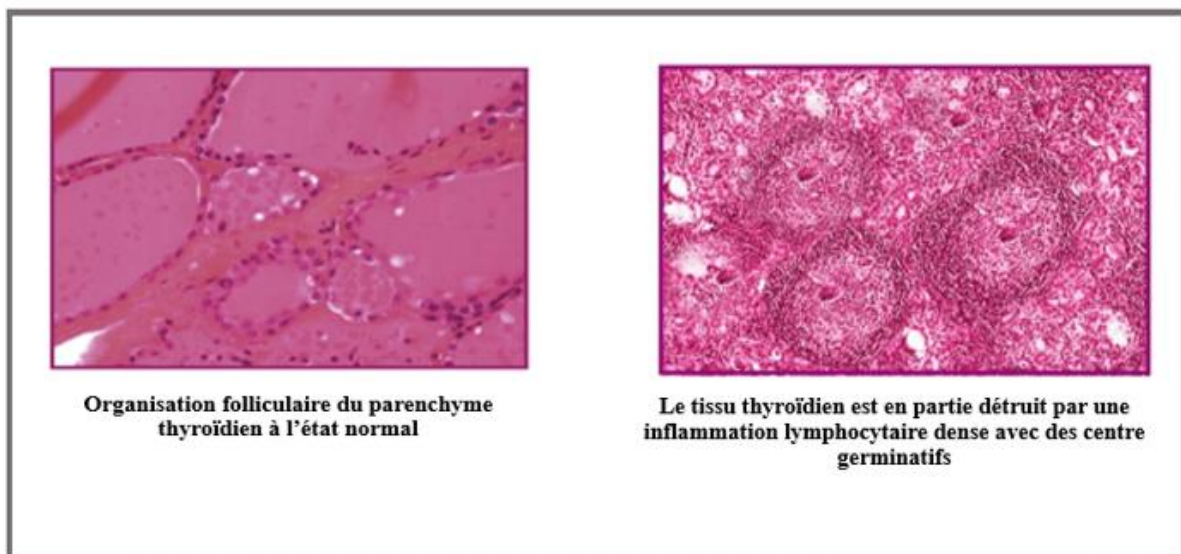


Figure 2 : Photomicrographie du parenchyme thyroïdien normal versus parenchyme de la thyroïdite d'Hashimoto (Swiercz, 2010 ; Mincer et Jialal, 2020).

En 1956, Deborah Doniach et ses collègues du Middlesex Hospital, Londres, ont purifié un anticorps anti-thyroglobuline à partir des sérums de patients atteints de la TH et ont affirmé que ces patients ont une réaction immunologique à la thyroglobuline humaine.

Suite à ces découvertes, le concept de maladie auto-immune spécifique à un organe a été établi, et la TH a été reconnue comme l'une de ces maladies (Hiromatsu et *al.*, 2013).

I. 2. Epidémiologie dans le monde

Les maladies thyroïdiennes auto-immunes (AITD) constituent 30 % de toutes les maladies auto-agressives et sont qualifiées d'organes spécifiques (Pyzik et *al.*, 2015) dont la thyroïdite d'Hashimoto qui représente entre 20 % et 25 % de toutes les maladies thyroïdiennes (Wu et *al.*, 2019).

La TH a une prévalence croissante au cours de ces dernières décennies (Wu et *al.*, 2016), l'incidence est de 0,3 à 1,5 cas pour 1000 habitants par an (Hiromatsu et *al.*, 2013). La maladie touche plus souvent les femmes que les hommes (Ajjan et Weetman, 2015), précisément celles âgées de 30 à 60 ans (Ihnatowicz et *al.*, 2020). Les études résultent que 79 % de la prédisposition est due à des facteurs génétiques, attribuant 21 % aux influences de l'environnement et des hormones sexuelles. La prévalence des maladies thyroïdiennes augmente généralement avec l'âge (Mincer et Jialal, 2020).

I. 3. Clinique

Le volume du goitre est moyen, homogène et très ferme avec absence de compression. Les anti-TPO sont présents dans tous les cas, par contre les anti-Tg un peu moins fréquents (dans 80 à 90 % des cas). Les anticorps dirigés contre les récepteurs de la TSH sont moins fréquents (Paulus, 2011).

Les caractéristiques cliniques comprennent à la fois des manifestations locales et systémiques, avec des particularités spécifiques aux formes individuelles de la TH. Les manifestations locales proviennent de la compression des structures cervicales qui sont anatomiquement proches de la glande thyroïde (Santhoshkumar, 2021). Les manifestations systémiques proviennent d'une perte de fonction de la glande et d'une hypothyroïdie primaire. Compte tenu de l'action profonde et large des hormones thyroïdiennes sur la plupart des organes et tissus, les signes et symptômes de l'hypothyroïdie sont nombreux et variables (Caturegli et *al.*, 2014).

Les symptômes identifiés (Santhoshkumar, 2021) sont:

- La fatigue.
- L'intolérance au froid.
- La constipation.
- Une fréquence cardiaque lente.
- La prise de poids malgré un manque d'appétit.
- Des saignements menstruels abondants.
- Ongles et cheveux cassants.
- peau sèche.

I. 4. Etiologie

Les mécanismes exacts restent mal compris ; bien que les études jusqu'à présent montrent que la maladie d'Hashimoto est liée aux influences génétiques, aux déclencheurs environnementaux (Ralli et *al.*, 2020) et aux effets épigénétiques (Hasham et Tome, 2012).

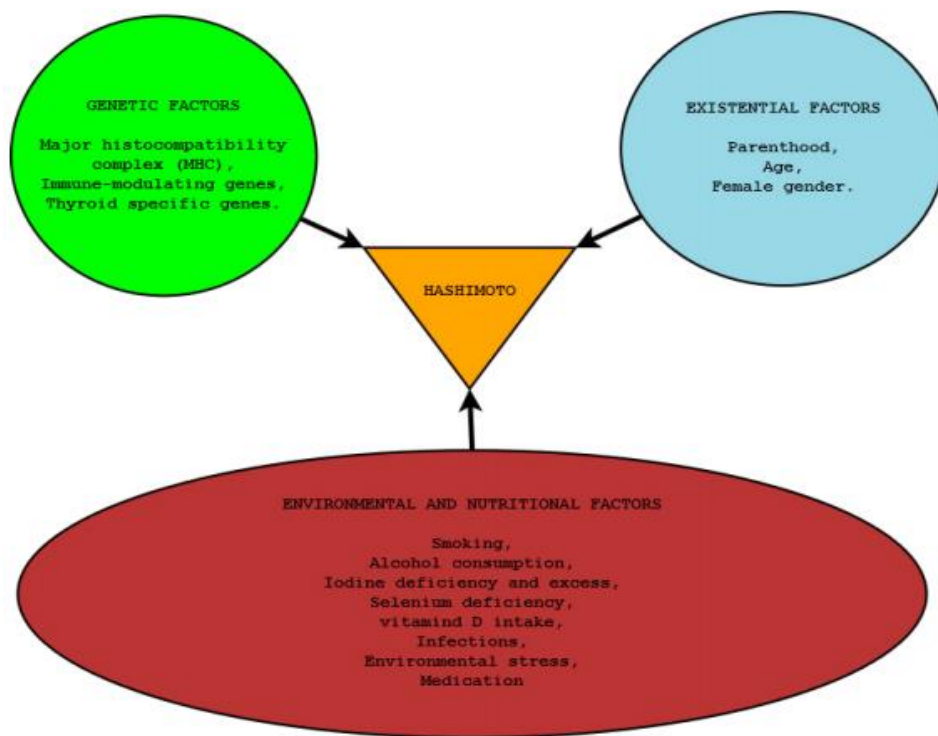


Figure 3 : Facteurs environnementaux, génétiques et existentiels dans l'immunopathogénie de la maladie d'Hashimoto (Ihnatowicz et *al.*, 2020).

I. 4. 1. Les gènes de sensibilité

De nombreuses études ont montré que l'étiologie de cette maladie implique de nombreux facteurs tels que la susceptibilité génétique (Mo *et al.*, 2019).

Les variations génétiques en particulier les polymorphismes nucléotidiques (SNP) sont présent dans des gènes spécifiques à la thyroïde, ou liés à l'auto-immunité, l'inflammation ou encore la défense cellulaire au stress (Santos *et al.*, 2018).

Ce tableau résume les principales variations génétiques liées à l'augmentation du risque de la TH.

Tableau I : Les polymorphismes nucléotidiques présents dans les principaux gènes de sensibilité à la thyroïdite d'Hashimoto.

Les gènes	Localisation chromosomique	Polymorphisme mononucléotidique	Conséquences	Sources
PARP-1	1q42.12	rs2793378 rs7527192	Progression de la réponse inflammatoire.	Koc <i>et al.</i> , 2014.
SEPS1	15q26.3	rs28665122	Contribue à la sensibilité à la thyroïdite de Hashimoto.	Santos <i>et al.</i> , 2014.
NFE2L2	2q31.2	rs35652124 rs6706649 rs6721961	L'interaction des variations génétiques de NFE2L2 et SELENOS module le risque de la thyroïdite de Hashimoto.	Santos <i>et al.</i> , 2018.
SELENOS	15q26.3	rs28665122		
CXCL9	4q21.1	rs2276886	Susceptibilité auto-immune de la thyroïdite de Hashimoto.	Mo <i>et al.</i> , 2019.

I. 4. 2. Facteurs épigénétiques

L'importance de l'épigénétique et les facteurs environnementaux dans la pathogenèse de la TH ressort clairement des récents changements d'épidémiologie (Ajjan et Weetman, 2015). Ces effets offrent un mécanisme à fort potentiel par lequel les variantes génétiques associées à la maladie interagissent avec l'environnement pour induire une dérégulation

immunitaire et donc une réponse auto-immune (Hasham et Tomer, 2012). Les facteurs épigénétiques classiques comprennent la méthylation de l'ADN, les modifications des histones (généralement l'acétylation, la désacétylation, et méthylation) et les micro-ARN dans plusieurs maladies auto-immunes (Deirdre Cocks Eschler et *al.*, 2011).

Une recherche menée par Stefan et *al.* (2011) sur les polymorphismes dans les régions régulatrices non codantes du gène TG humain, le SNP identifié est situé dans un élément régulateur TG 5' caractérisé par des marqueurs histones de la chromatine active. Les modifications réversibles des queues amino-terminales des histones, en particulier l'acétylation et la méthylation, jouent un rôle important dans la régulation de la transcription. De plus, des altérations induites par l'IFN- α dans l'expression du gène de la thyroglobuline par des changements épigénétiques. D'autres études ont examiné les polymorphismes dans les gènes DNMT ou dans les gènes de la méthylène tétrahydrofolate réductase et de la méthionine synthase réductase, ces deux derniers codent pour les enzymes métabolisant le folate menant aux altérations de la méthylation de l'ADN (Arakawa et *al.*, 2012) dans les modifications d'histones (Hasham et Tomer, 2012).

Tableau II : les altérations épigénétiques causantes la maladie d'Hashimoto.

Point final	Tissus	Résultats	Références
Expression de miARN	Sérum	Augmentation des niveaux de miR-22, miR-375 et miR-451	Yamada et <i>al.</i> , 2014
Expression de miARN	PBMC et glande thyroïde	Expression de miR-125a-3p régulée à la baisse entraînant une régulation à la hausse des niveaux de récepteur de l'interleukine-23	Peng et <i>al.</i> , 2015
Expression de miARN	PBMC	L'augmentation de l'expression de let-7e régule l'expression de l'interleukine 10	Kagawa et <i>al.</i> , 2016
Expression de miARN	Glande thyroïde	L'augmentation de l'expression de miR-142-5p régule l'expression de la claudine-1	Zhu et <i>al.</i> , 2016
Expression de miARN	LT	augmentation induite par miR-326 des cellules T helper (Th17)	Yongping et <i>al.</i> , 2020
Méthylation	LT	méthylation des promoteurs pourrait expliquer les différences d'expression génétique IL2RA	Kyrgios et <i>al.</i> , 2019
Méthylation	/	Régulation du promoteur du gène ICAM-1	Shalaby et <i>al.</i> , 2019
Acétylation	LT	de FOXP3 médiée par SIRT1 avait un rôle dans la régulation de l'activation des LT	Wenqun et <i>al.</i> , 2020

I. 4. 3. Déclencheurs environnementaux

Chez les individus génétiquement sensibles, les facteurs environnementaux, tels que les infections, les facteurs alimentaires, le stress et la grossesse, peuvent déclencher une auto-immunité au niveau de la thyroïde (Hiromatsu et *al.*, 2013).

I. 4. 3. 1. Médicaments

Plusieurs médicaments peuvent jouer un rôle dans le développement des AITDs. L'IFN- α , l'interleukine-2, le lithium et l'amiodarone sont les agents les plus fréquemment associés à un dysfonctionnement thyroïdien (Deirdre Cockset et *al.*, 2011). Des essais observationnels et contrôlés ont montré des carences nutritionnelles fréquentes chez les patients atteints de la TH (Ihnatowicz et *al.*, 2020).

I. 4. 3. 2. Vitamine D

Plusieurs études ont montré la corrélation entre la carence en vitamine D et l'auto-immunité de la thyroïde, car elle est considérée comme l'un des modulateurs immunitaires naturels et un régulateur de divers processus à médiation immunitaire (Liontiris et *al.*, 2017).

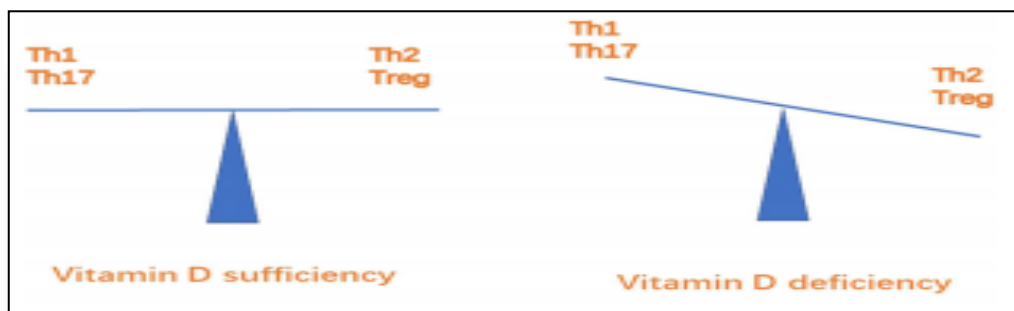


Figure 4 : Différences dans la différenciation des cellules T CD4+ en fonction des statuts distincts en matière de vitamine D (Fang et *al.*, 2021).

I. 4. 3. 3. Sélénium

Les sélénoprotéines sont essentielles à l'action de la thyroïde. En particulier les glutathions peroxydases qui protègent la thyroïde en éliminant l'excès de peroxyde d'hydrogène produit pour l'iodation de la thyroglobuline. Des données génétiques impliquent la sélénoprotéine S anti-inflammatoire dans le risque de la TH (Hu et Rayman, 2017).

I. 4.3.4. Iode

Un excès d'iode peut provoquer une hypothyroïdie en inhibant l'organisation de l'iodure de la synthèse de T3 et T4 (effet Wolff – Chaikoff). La plupart des individus échappent à cet effet malgré une exposition excessive continue à l'iode. Cependant, chez certains individus, ce phénomène de fuite ne se produit pas et ils deviennent hypothyroïdiens avec une exposition excessive à l'iode (Leung et Leung, 2019).

La carence relative en iode favorise le concept selon lequel l'atrophie thyroïdienne dans la TH est généralement le résultat de la progression de la maladie (Weetman, 2021).

I. 4.3.5. Magnésium

La carence en magnésium est corrélée avec un risque plus élevé de nombreuses maladies et de leurs progressions. Concernant le système immunitaire, le magnésium possède une activité anti-inflammatoire, notamment en réduisant le niveau de la protéine C réactive et le niveau d'anticorps contre la thyroglobuline. Une forte carence en magnésium augmente le risque de développer la maladie d'Hashimoto (Wang, 2018).

I. 4.3.6. Facteurs de stress et d'hygiène

Le stress sous toutes ses formes et le fait de vivre dans un environnement non hygiénique sont des facteurs de risque d'auto-immunité en général (Sakr, 2020).

I. 4.3.7. Stress oxydatif

L'étude du transcriptome des cellules thyroïdiennes réalisée par Cho et *al.*, en 2018 montre que les changements résultant du vieillissement de la thyroïde concernent la réduction de l'expression des gènes associés aux fonctions mitochondriales et du protéasome qui sont importantes dans les processus d'autophagocytose (Dikics, 2017) et l'augmentation de la production des protéines associées aux processus auto-immuns (Cho et *al.*, 2018).

I. 4.3.8. Fer

Une enzyme dépendante de l'hème, la TPO, dont le centre actif est constitué de fer est nécessaire à la synthèse des hormones thyroïdiennes. La TPO ne devient active à la surface apicale des thyrocytes qu'après avoir fixé un groupe prosthétique de l'hème, un statut adéquat en fer est donc nécessaire pour la synthèse des hormones thyroïdiennes (Rayman, 2018).

I. 5. Physiopathologie de la maladie

I. 5. 1. Immunité cellulaire

Les lymphocytes T CD4 + excessivement stimulés sont connus pour jouer le rôle principal dans la pathogenèse de la TH (Pyzik et al., 2015).

Dans les maladies thyroïdiennes auto-immunes, les cellules T migrent de la périphérie vers la glande thyroïde et participent activement au processus auto-immun. Les principales voies cellulaires qui contribuent à la destruction de la thyroïde sont multiples (Ajjan et Weetman, 2015).

Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) spécifiques de la thyroïde sont responsables de la déplétion auto-immune des thyrocytes (Ralli et al., 2020).

Les cellules T (Th) auxiliaires CD4+ peuvent être subdivisées en sous-ensembles fonctionnellement distincts, y compris les cellules Th1, Th2 et Th17, tandis que les cellules T (Tc) cytotoxiques CD8 + peuvent être classées en cellules Tc1, Tc2 et Tc17. Les sous-ensembles Th jouent un rôle essentiel dans la réponse immunitaire en sécrétant des cytokines (Liu et al., 2018).

Chez les patients atteints de la TH, la production d'IFN- γ , d'IL-6 et d'IL-10 augmente, avec un déplacement marqué vers l'immunité Th1 (Zivancevic-Simonovic et al., 2015).

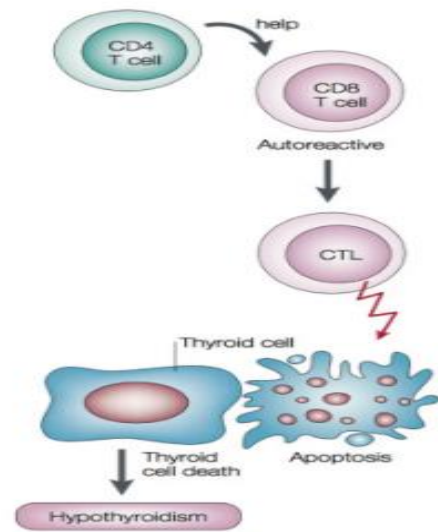


Figure 5 : Réponse cellulaire dans la maladie d'Hashimoto et résultats cliniques (Ralli et al., 2020).

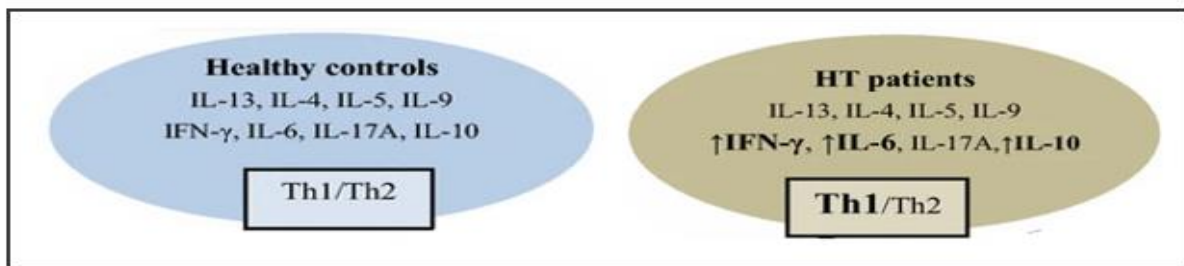


Figure 6 : Un aperçu des productions des cytokines et des rapports de cytokines Th1 / Th2 dans les cellules sanguines provenant de contrôles sains, de patients atteints de la thyroïdite d'Hashimoto (Zivancevic-Simonovic et al., 2015).

I. 5. 2. Immunité humorale

La production d'anticorps spécifiques à la thyroïde est une caractéristique clé de la thyroïdite d'Hashimoto (Ajjan et Weetman, 2015).

Les anticorps contre la thyroperoxydase et la thyroglobuline sont présents chez presque tous les patients atteints de la TH. Ces auto-anticorps sont souvent associés à plusieurs symptômes de la maladie comme une fatigue intense et une dépression (Weetman, 2021).

La présence d'anticorps anti-TPO peut être utilisée pour aider à prédire le développement de l'hypothyroïdie, en particulier lorsqu'il est combiné avec la mesure des niveaux de la TSH (Liu et *al.*, 2014).

Les lymphocytes T CD4+ autoréactifs recrutent entre autres les cellules B dans la thyroïde (Ralli et *al.*, 2020).

Ces dernières se transforment en plasmocytes sécréteurs d'anticorps antithyroïdiens. Il ont la capacité de fixer le complément s'ils sont de type IgG (Pyzik et *al.*, 2015).

La progression de la maladie entraîne la mort des cellules thyroïdiennes et une hypothyroïdie (Ralli et *al.*, 2020).

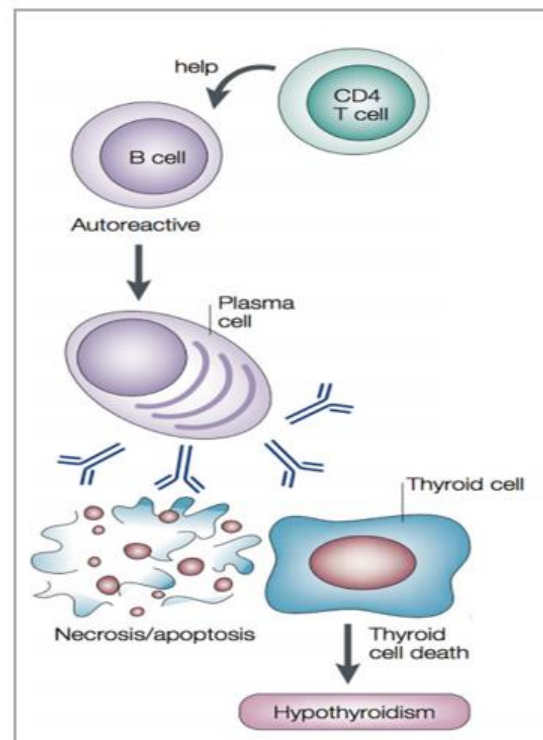


Figure 7 : Réponse humorale dans la maladie d'Hashimoto et résultats cliniques (Ralli et *al.*, 2020).

La figure suivante résume les principaux changements de l'immunité qui résulte de la perte de la tolérance, ainsi qu'une auto-activation des cellules immunitaires régulatrices et effectrices :

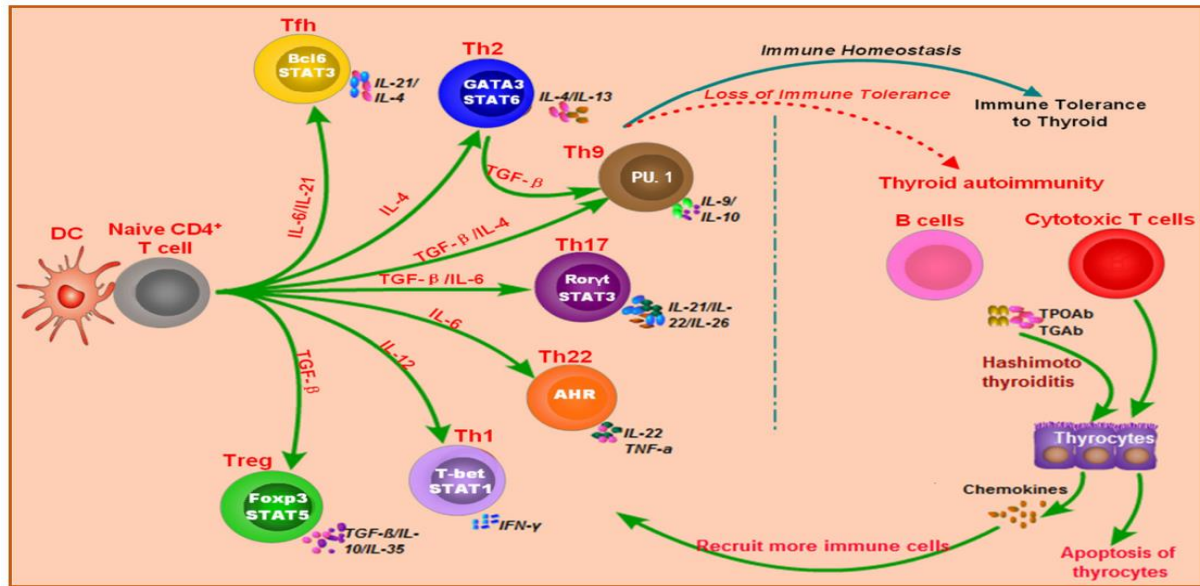


Figure 8 : Perte de la tolérance immunitaire entraînant l'auto-immunité pendant le développement de la thyroïdite d'Hashimoto (Ralli et *al.*, 2020).

Suite à l'activation des lymphocytes T CD4⁺ naïfs par les cellules dendritiques, elles se différencient en plusieurs sous-ensembles caractérisés par différentes cytokines et facteurs de transcription spécifiques.

L'équilibre de ces cellules est nécessaire pour le maintien de l'homéostasie immunitaire. Dans des conditions normales, les sous-ensembles de cellules T ont des fonctions normales, il y a une homéostasie immunitaire dans le corps humain, ce qui permet de maintenir la tolérance et éviter les attaques immunitaires injustifiées aux tissus thyroïdiens. Certains facteurs génétiques et environnementaux peuvent entraîner des dysfonctionnements de ces sous-ensembles de cellules T, des cellules B et des cellules présentatrices d'antigènes, ce qui peut rompre l'homéostasie et provoquer l'auto-immunité thyroïdienne (Ralli et *al.*, 2020).

I. 6. Dosage de la thyrotropine, anti-thyroperoxydase et anti-thyroglobuline

Le dosage de la thyrotropine, anti-thyroperoxydase et anti-thyroglobuline font partie intégrante du diagnostic et de la prise en charge des patients (Soh et Aw, 2019).

L'évaluation de la fonction thyroïdienne chez les patients atteints de la TH s'effectue en mesurant entre autres les taux sériques de la thyrotropine (TSH) (Caturegli et *al.*, 2014).

La TSH est l'indice le plus important pour surveiller la fonction thyroïdienne car ses niveaux s'ajustent précisément aux variations, même minimales, des hormones thyroïdiennes circulantes (Caturegli et *al.*, 2014).

Dans la TH, il existe une intolérance à plusieurs auto-antigènes spécifiques de la thyroïde et favorise la génération d'auto-anticorps. Parmi ceux-ci, les anticorps contre la peroxydase thyroïdienne humaine (TPO) et de la thyroglobuline (Tg). Ils sont reconnus comme la marque de la TH et sont couramment utilisés comme indicateurs diagnostiques dans la pratique clinique (Wang et *al.*, 2019). Ils sont présents chez plus de 90% des patients (Chahardoli et *al.*, 2019).

I. 7. Traitement

Dans plus de la moitié des cas, il existe une hypothyroïdie causée par une inflammation de la glande, avec un taux d'hormones thyroïdiennes en dessous de la normale, accompagnée d'une élévation significative de la TSH (>10 UI/ml) (Radetti, 2014).

Le traitement est le plus souvent symptomatique en utilisant la L-thyroxine de 4 à 10 µg/kg par jour, et vérifier la fonction thyroïdienne après 2 mois, puis tous les 6 mois (Radetti, 2014).

Les patients atteints de la TH souffrent souvent de carence en sélénium. Le traitement par la lévothyroxine, peut être combiné avec un apport en Se, cela entraîne une plus grande réduction des taux d'anti-TPO et cytokines inflammatoires (Hu et Rayman, 2017).

Généralement, des rechutes fréquentes et des effets secondaires suivent souvent les traitements médicamenteux. Ces obstacles ont conduit certains patients à rechercher des alternatives afin de soigner leurs maux. En l'occurrence, les remèdes à base de plantes (Taïbi et *al.*, 2021).

La variabilité topographique, écologique et climatique de l'Algérie a favorisé l'émergence d'une importante biodiversité d'espèces végétales. L'exemple de *Atriplex halimus* L et *Bunium sp* utilisées en poudre ou infusion pour gérer les troubles thyroïdiens comme l'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie (Taïbi et *al.*, 2021).

Les principales molécules extraites de ces espèces sont, entre autres les flavonoïdes glycosylés connus par leurs activités anti-hypothyroïdiennes, en plus ils sont en mesure d'inhiber la synthèse d'hormones thyroïdiennes en agissant comme substrats alternatifs pour la TPO (Taïbi et *al.*, 2021).

Des études scientifiques complémentaires sur l'efficacité de ces plantes médicinales sont importantes afin de valider leurs usages populaires (Taïbi et *al.*, 2021).



Matériel et méthodes

L'objectif de ce travail est d'obtenir des connaissances et un aperçu sur les troubles d'une population algérienne atteinte de la thyroïdite d'Hashimoto à travers un profil épidémiologique afin de détecter les perturbations qui ont permis de poser un diagnostic, ainsi que d'établir un suivi complet de la maladie.

La crise sanitaire causée par la COVID19 a limité nos déplacements vers un seul cabinet médical. Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée chez des femmes atteintes de la TH au niveau du cabinet privé du Docteur Bouzertini A., au centre de la Wilaya de Blida sur une période de 4 mois, de mars à juin 2021.

II. 1. Matériel

316 femmes atteintes de la TH ont été retenues après consultation de 12674 fiches datées de 2010 à 2021. Leurs âges s'étalent de 20 à 90 ans. En écartant les Hommes, Enfants, Femmes enceintes.

II. 2. Méthodes

II. 2. 1. Collecte des données

La collecte est basée sur plusieurs paramètres :

II. 2. 1. 1. Analyse épidémiologique

D'après les données recueillis, les paramètres épidémiologiques pris en considération sont : l'origine des patientes ; leurs âges et période de pré-ménopause et ménopause ; leurs maladies associées comme le diabète de type 1 et de type 2, obésité, goitre, cardiopathie, anémie, ... etc. ; antécédents familiaux des patientes (parenté de premier degré et/ou de deuxième degré).

II. 2. 1. 2. Analyse biologique

Thyrotropine : la TSH sérique reste le principal test de dépistage du dysfonctionnement thyroïdien. Les recommandations actuelles indiquent que la TSH sérique soit utilisée comme test de première intention pour détecter un dysfonctionnement thyroïdien (Walsh, 2016). Le médecin demande l'analyse du taux de la TSH chaque 3 à 6 mois pour le suivi de l'hypothyroïdie.

La valeur normale des taux sérique de la TSH est comprise entre 0,4 et 4 UI/ml. Au-delà de cette valeur, la patiente est sujette d'une hypothyroïdie (Biomnis, 2014).

Anti-thyroperoxydase et anti-thyroglobuline : Les autoanticorps thyroïdiens sont présents dans les troubles thyroïdiens auto-immunes. La mesure est recommandée pour évaluer la destruction de la glande. Leurs dosages sont disponibles dans de nombreux laboratoires de diagnostic clinique et couramment utilisés, ceux-ci incluent les anticorps contre la peroxydase thyroïdienne (Ac anti-TPO) et les anticorps contre la thyroglobuline (Ac anti-Tg).

La valeur normale des anti-TPO doit être inférieure à 35 U/ml, alors que celle des anti-Tg gravite autour de 35 U/ml.

Un taux d'anticorps anti-TPO supérieur à 35 U/ml, peut-être associé à un dysfonctionnement de la thyroïde par cause auto-immune.

D'autre part, une valeur supérieure à 35 U/ml des anti-Tg aide à poser un diagnostic, principalement si le dosage des anti-TPO est inférieur à 35 U/ml (Ada, 2021).

Dosage de la Thyrotropine et les auto-anticorps

La technique utilisée pour doser la TSH sérique et les auto-anticorps (anti-TPO et anti-Tg) est le test Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) (Annexe 1) de type «sandwich» ou «non compétitifs».

L'immuno-dosage est basé sur le principe de la réaction antigène-anticorps (Figure 9). L'immunofluorescence émise est quantifiée. Elle est directement proportionnelle à la concentration sérique de la cible dans l'échantillon à tester (Sanchari, 2019).

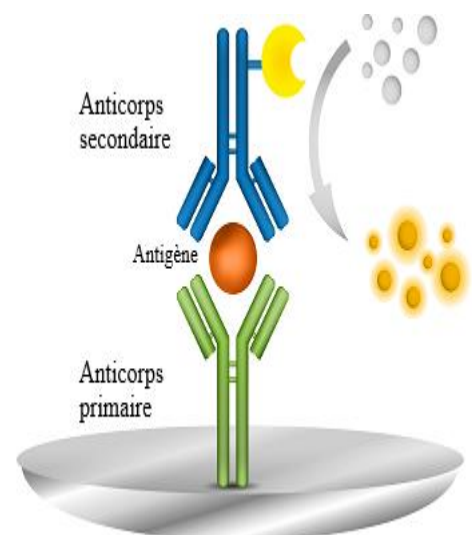


Figure 9 : Dosage de type Sandwich (Molecular Devices, 2021).

II. 2. 2. Analyse des données

Les données collectées sont analysées par Excel (Annexe 1), en se servant de la fonction “tableau croisé dynamique”. Ce dernier permet de rassembler des données similaires ; puis d’insérer des graphes selon les recommandations. Étude

II. 2. 3. Analyse bio-informatique

III. 2. 3. 1. Etudes structurales d'auto-anticorps humains (anti-thyroperoxydase)

Cette étape est une visualisation de l’autoanticorps à travers la base de données Protein Data Bank (PDB) (Figure 10). Elle consiste à chercher l’auto-anticorps dans la barre de recherche sous le nom de (autoantibody ANTI-THYROID PEROXIDASE). Une fois la recherche effectuée, le 1^{er} résultat présente l’anti-TPO sous le code de v1Ge appelé TR1.9 additionné d’informations supplémentaires (Annexe1).



Figure 10 : Page d’accueil de la base de données Protein Data Bank.

Afin de montrer que l’autoanticorps permet une liaison aux molécules, une génération d’interface est établie, une fonctionnalité d’analyse est présente dans la barre en haut de la page d’accueil de la base de données PDB (annexe 1). Cette fonction est appelé Assemblées biologiques (EPPIC), ce dernier fournit des informations sur les assemblages biologiques dans la PDB. C’est un serveur Web qui classe les interfaces présentes dans les cristaux de protéines pour distinguer les interfaces biologiques des contacts cristallins.

Nous avons aussi utilisé la base «SWISS MODEL » (Figure 11) afin d’obtenir la séquence protéique de la thyroperoxydase. Il suffit d’écrire TPO dans la barre de recherche et choisir le 1^{er} résultat correspondant à l’espèce *Homo sapiens* (humain).



Figure 11 : Page d’accueil de la base de données SWISS MODEL.

Une fois le tableau de bord affiché (figure 12), la fonction « site actif » a été utilisée pour obtenir les acides aminés contribuant à la liaison avec l’antigène de 713 à 721 (g-k-f-p-e-d-f-s-c). Cette information a été confirmée aussi par un fournisseur d’anticorps anti-thyroperoxydase (Annexe 1).



Figure12 : Tableau de recherche de la thyroperoxydase dans SWISS MODEL.

L’utilisation de fonctionnalités de séquence :



Figure 13 : Fonctionnalité du site actif de la protéine recherchée.

La succession sélectionnée est utilisée pour concevoir un peptide neutralisant l'anti-TPO. Une étape primordiale consiste à utiliser le tableau des acides aminés (Annexe 1) afin d'obtenir les 3 lettres de chaque acide aminé (Gly-Lys-Phe-Pro-Glu-Asp-Phe-Ser-Cys).

II. 2. 3. 2. Conception du peptide neutralisant l'anti-TPO

A l'aide du logiciel installé « Avogadro » une conception de peptide est réalisée grâce à l'option « Build » puis « insert » et sélectionner « peptide » en insérant les 9 acides aminés.

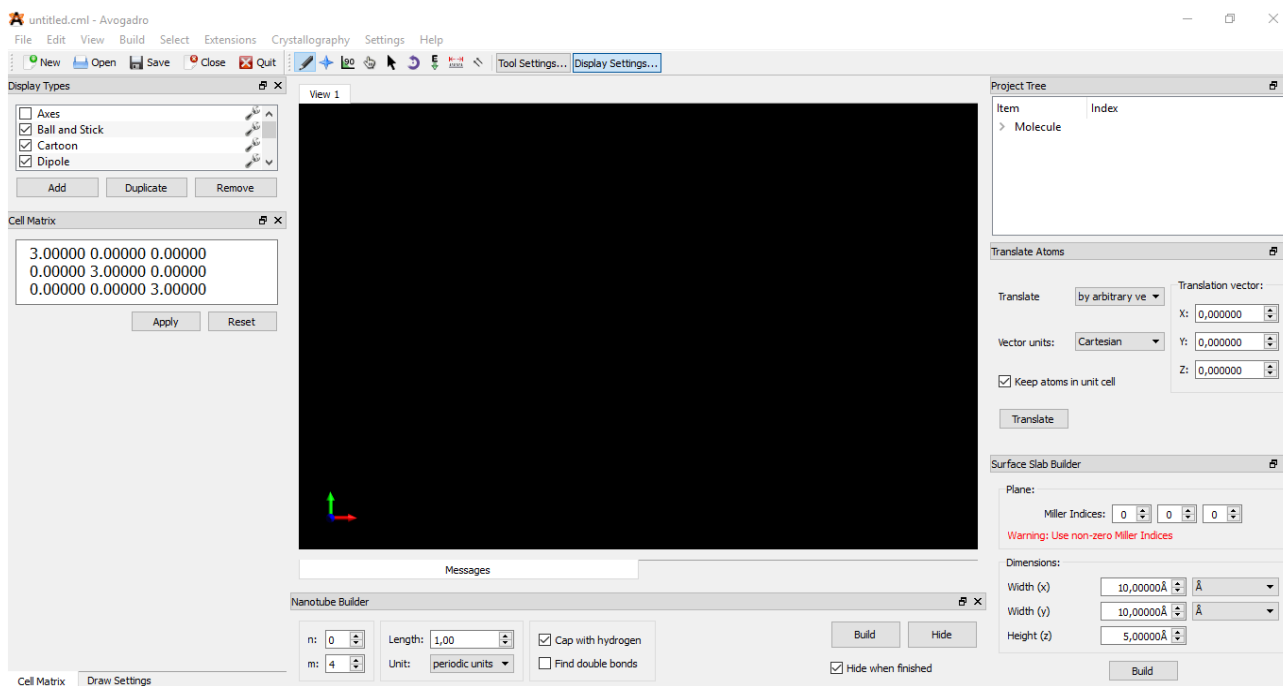


Figure 14 : Logiciel Avogadro de conception des molécules.



Résultats et Discussion

III. Résultats et discussion

Dans ce chapitre, les résultats seront présentés et discutés selon les données de la littérature. Les principaux résultats sont : les analyses épidémiologiques, biologiques et bio-informatique.

III. 1. Analyses épidémiologiques

Cette étude épidémiologique concerne 316 patientes atteintes de la maladie d'Hashimoto répertoriés à partir de 12674 fiches médicales.

III. 1. 1. Répartition de l'effectif selon les régions

D'après nos résultats, nous constatons que la wilaya de Blida présente un nombre considérable de cas de la thyroïdite d'Hashimoto (251/316 cas) par rapport aux autres wilayas, cela ne signifie pas que ces wilayas ne présentent pas un nombre important de cas. La majorité des cas proviennent de la commune de Blida (192/251 cas) (Figure 15, Annexe 2).

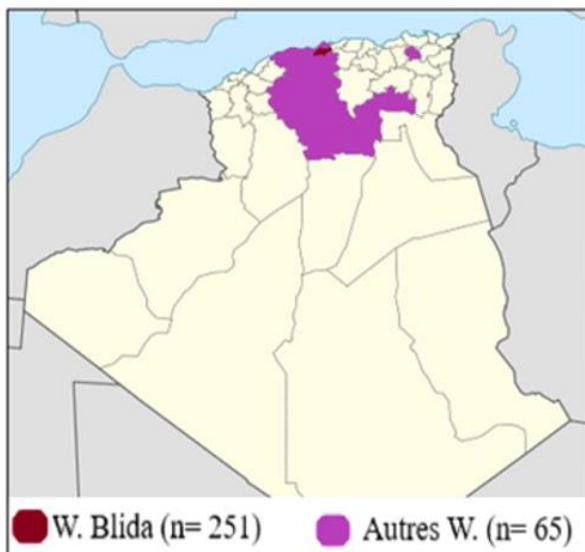


Figure 15a : Répartition des patientes selon les régions de l'Algérie.

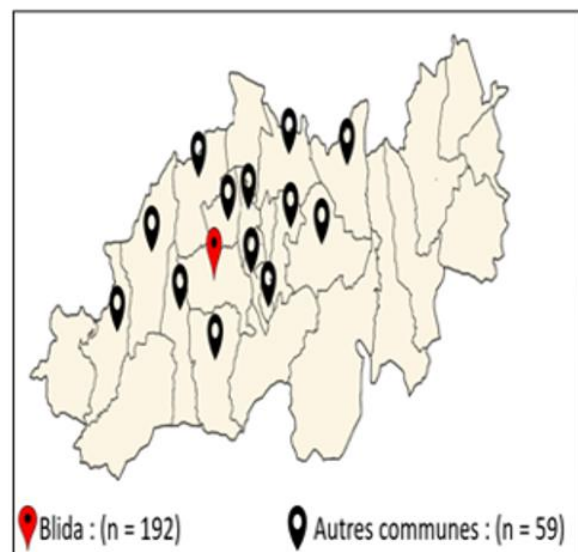


Figure 15b : Répartition des patientes selon la région de Blida.

La wilaya de Blida fait partie de la région nord où la forme endémique du goitre est signalée (MSPRH, 2003) ainsi qu'une carence en iode (INATAA, 2005). Cette carence favorise la TH (Radetti, 2014). Alors que le goitre fait partie des signes de l'évolution d'une thyroïdite (Hadj Kacem et *al.*, 2018).

III. 1. 2. Place de la thyroïdite d’Hashimoto parmi les maladies diagnostiquées

La consultation de 12674 fiches de malades nous a permis de prélever 316 cas atteints de la thyroïdite d’Hashimoto (soit 2 %). Ce pourcentage est faible en comparaison à ceux des maladies diagnostiquées comme l’hypertension artérielle, le Diabète, le goitre multinodulaire (figure 16, annexe 2).

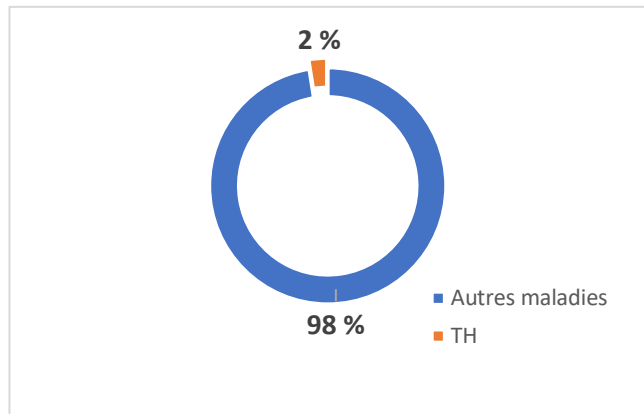


Figure 16 : Pourcentage de la thyroïdite d’Hashimoto et les autres maladies diagnostiquées.

III. 1. 3. Maladies associées

Parmi les 316 patientes, nous signalons la présence de la TH seule chez 200 cas (soit 63 %) par rapport aux 116 cas (soit 37 %) qui ont une thyroïdite d’Hashimoto associée à une autre maladie, en particulier l’hypertension artérielle (47 %) (Figure 17, Annexe 2).

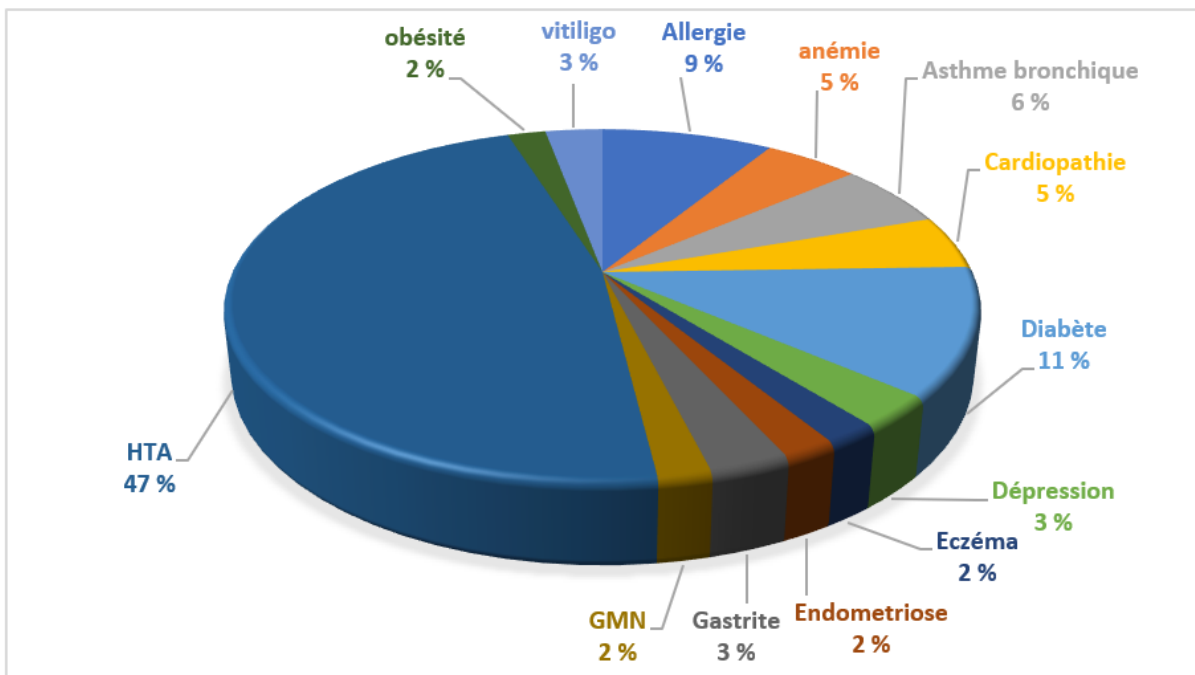


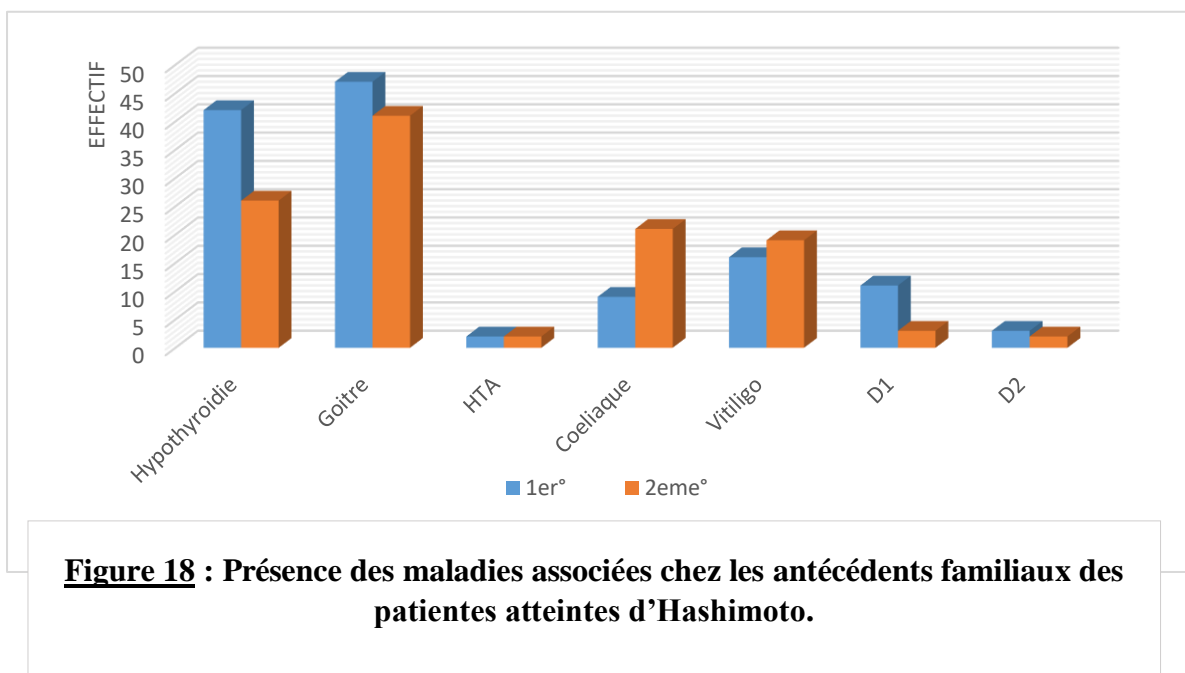
Figure 17 : Répartition des maladies associées des patientes.

Une étude américaine menée par Biondi *et al.* (2019) sur 675 patients a rapporté des résultats similaires, affirmant que les maladies coronaires dont l'HTA est fortement associée à l'hypothyroïdie.

L'insuffisance d'hormones thyroïdiennes est associée à une vasoconstriction périphérique (Stabouli *et al.*, 2010) alors que dans une fonction thyroïdienne normale, il existe une régulation des mécanismes vasoconstricteurs et vasodilatateurs. Cet équilibre est rompu dans le cas dans la Thyroïdite d'Hashimoto (Carrillo-Sepulveda *et al.*, 2019).

III. 1. 4. Recherche de la thyroïdite d'Hashimoto chez les antécédents familiaux

La recherche de la présence de la TH chez les antécédents familiaux a montré que les (54 %) cas, leurs antécédents avaient d'autres maladies que la TH surtout le goitre simple (Figure 18, Annexe 2). Ces résultats corroborent avec ceux de Romdhane *et al.* (2020) chez une population tunisienne et de Thomsen *et al.* (2020) chez une population allemande.



La majorité des maladies associées sont retrouvées chez la parenté du 1^{er} degré. Cependant, Thomsen *et al.* (2020) ont suggéré que les facteurs environnementaux contribuent fortement aux risques d'avoir la maladie de la TH.

La parenté des patients atteints de la thyroïdite d'Hashimoto présente également de nombreux troubles thyroïdiens notamment le goitre (Brix *et al.*, 1998).

Selon Boelaert et *al.* (2010) il existe des preuves claires de la présence d'un lien parental des patients ayant un diagnostic primaire de maladie thyroïdienne auto-immune supplémentaires de maladies auto-immunes comme le diabète, vitiligo.

III. 1. 5. Répartition des patientes selon leurs tranches d'âges

Selon les résultats obtenus, nous remarquons que les patientes les plus touchées par cette maladie sont celles de 41 à 60 ans avec un effectif de 151/316 cas (48 %). Les jeunes femmes viennent en 2ème position avec 61/316 cas (19 %). Les sujets âgés sont minorité avec 4/316 cas (4 %) (Figure 19, Annexe 2).

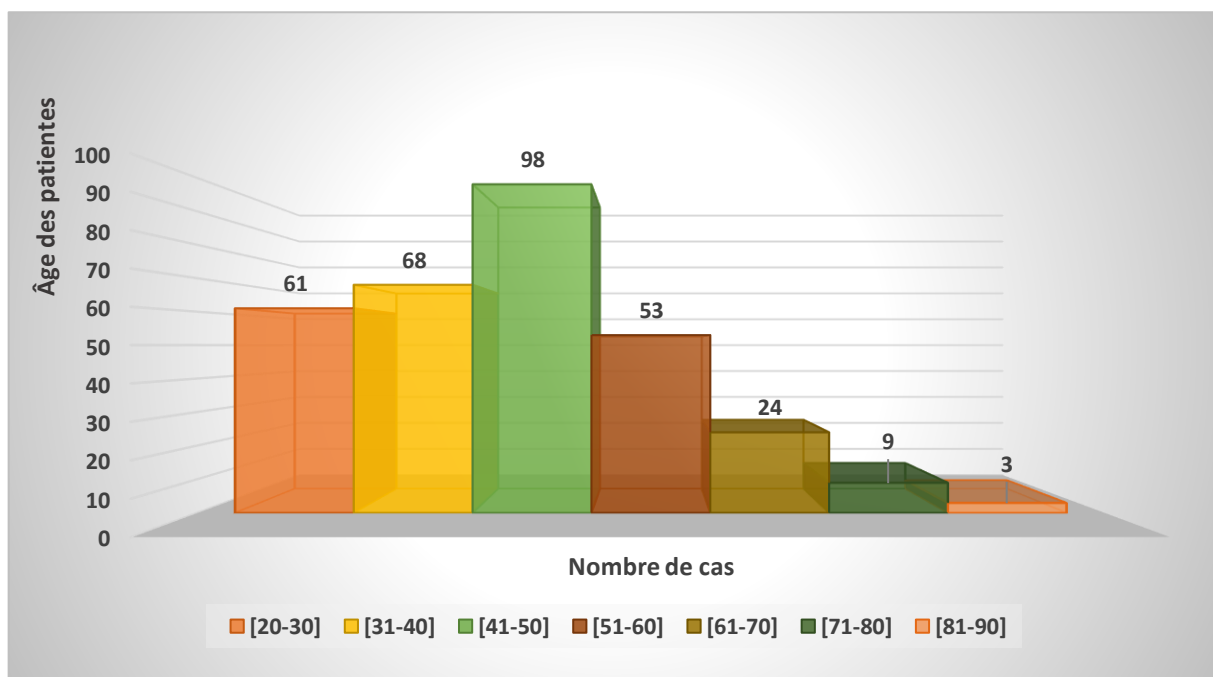


Figure 19 : Impact de la maladie sur les tranches d'âge.

Une étude chinoise menée par Dong et Fu, (2014) a rapporté des résultats similaires, en mentionnant une forte corrélation entre la TH et les personnes dont l'âge est de 45 à 50 ans. Ce qui montre de l'âge est un facteur de risque de la thyroïdite d'Hashimoto (Ajjan et Weetman, 2015).

À cet âge, la femme subit des troubles hormonaux qui perturbent les fonctions de l'organisme (Sammaritano, 2012). Parmi les organes touchés, la thyroïde qui subit un processus dégénératif, conduisant à une diminution du volume glandulaire, un appauvrissement progressif de la captation d'iode, une prolifération du tissu conjonctif et lymphoïde (Brigitte et Geneviève, 2019).

Une étude belge menée sur 40 femmes atteintes de la TH, a montré une augmentation du taux de cortisol par rapport aux sujets sains. Cette augmentation affaiblit le système immunitaire, rendant les personnes plus vulnérables aux attaques auto-immunes (Agha-Hosseini et *al.*, 2016). C'est le cas des algériennes qui vivent un quotidien stressant, généré par les conditions du travail, la crise économique, les changements environnementaux, ... etc.

Au cours de la préménopause, les changements hormonaux sont plus accentués et la femme est plus susceptible d'avoir une ou plusieurs maladies qui s'installent avec le temps, au cours de la ménopause.

Nos résultats appuient cette hypothèse en signalant 150 femmes dont 41 préménopausées et 109 ménopausées (Figure 20, Annexe 2).

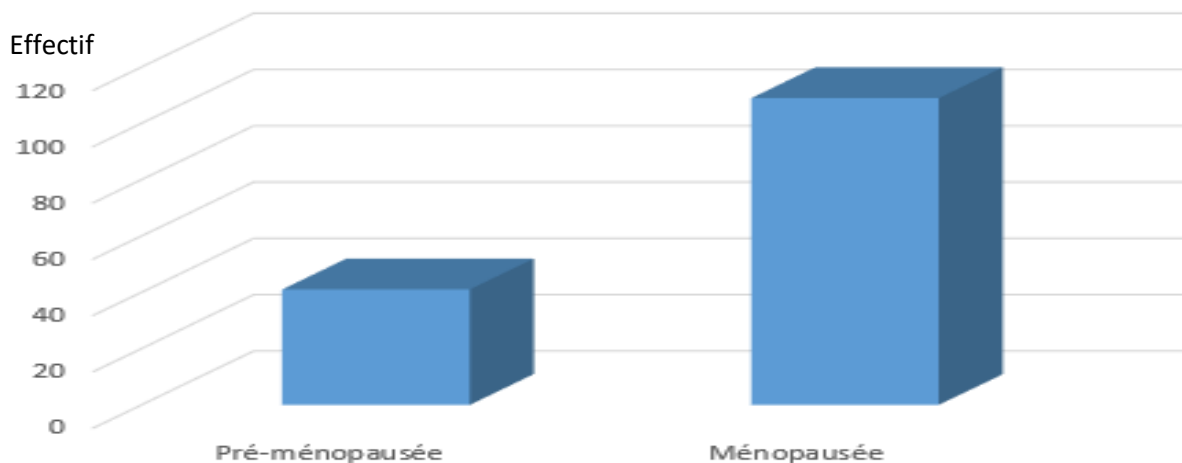


Figure 20 : Répartition du nombre de patientes selon la période de préménopause et ménopause.

Des résultats similaires ont été rapportés par Paulus, (2011) qui a enregistré un pic d'incidence de la maladie au cours de la ménopause. D'après Bojar et *al.* (2015), la ménopause peut estomper les signes cliniques de certaines maladies thyroïdiennes, notamment les maladies thyroïdiennes auto-immunes. L'étude de Gietka-Czernel en 2017 a montré que le diagnostic des dysthyroïdies est souvent délicat à la ménopause en raison des symptomatologies très proches. Les études restent peu nombreuses et insuffisantes pour déclarer si la carence hormonale a un effet propre, indépendant de celui de l'âge sur la maladie.

L'étude de Xiang et *al.* (2018) a montré que l'œstrogène joue potentiellement un rôle dans le développement de l'auto-immunité thyroïdienne en stimulant les antigènes spécifiques. Le

mécanisme physiopathologique reste inconnu. Sachant qu'à l'état sain, l'œstrogène est un puissant facteur de croissance pour les cellules thyroïdiennes (Faria, 2019).

A l'échelle expérimentale, l'étude menée par Xiang *et al.* (2018) a montré que l'exposition répétée à de faibles doses d'œstrogène chez les souris et rats provoquent une nette augmentation des cytokines sécrétées par les lymphocytes Th1 notamment le facteur de transcription spécifique INF- γ ainsi que la cytokine IL-21. Ces deux derniers facteurs initient et perpétuent les réponses auto-immunes contre le tissu thyroïdien.

III. 2. Analyses biologiques

III. 2. 1. Dosage de la thyrotropine

Les résultats du dosage de la TSH nous a permis de classer les patientes en quatre groupes selon son taux. 189 (60 %) cas ont une euthyroïdie suivi par 82 (26 %) cas présentes des phases alternées entre hypo/hyperthyroïdie. 33 (10 %) cas ont une hypothyroïdie et 12 (4 %) cas ont une hyperthyroïdie (Figure 21, Annexe 2).

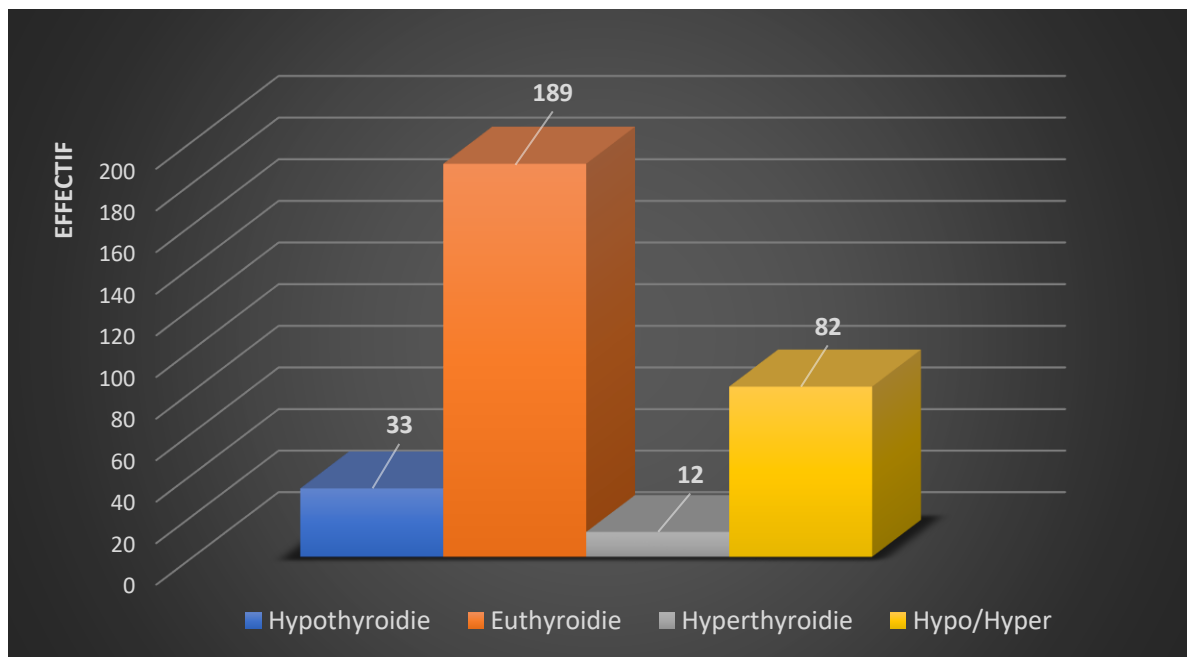


Figure 21 : Répartition des patientes selon le taux de la thyrotropine.

D'après Leonid *et al.* (2019) la TH est le résultat d'une dérégulation hormonale. La thyrotropine (TSH), hormone hypophysaire (Young, 2012), est le biomarqueur de l'imprégnation par les hormones thyroïdiennes (d'Herbomez *et al.*, 2014). Elle est prescrite pour le suivi de l'état fonctionnel de la thyroïde. Les taux de la TSH et fT4 sont dans la plage

de référencée dans cas d'une euthyroïdie (Assaad et *al.*, 2020). Cela revient au traitement médical (thyroxine) qui stabilise les niveaux des hormones thyroïdiennes, ou bien l'attaque immunitaire qui n'a pas touché la fonction thyroïdienne en cas d'absence de traitement (Drissi Oudghiri et *al.*, 2020).

Une dysthyroïdie causé par la TH se caractérise parfois par une concentration élevée ou très élevée de TSH. Les causes les plus fréquentes d'hypothyroïdie sont la carence en iode et la thyroïdite auto-immune chronique (Karelina et *al.*, 2021). En cas d'hypothyroïdie, une étude a révélé que la TSH est hautement sialylée et vue que cette hormone appartient aux glycoprotéiques et sa glycosylation peut constituer jusqu'à 30 % de son poids. Dans le cas de l'hypothyroïdie en particulier, ces glycanes sont modifiés et présentent une plus grande quantité d'acides sialiques terminaux (Chloé, 2015) ce qui augmente sa demi-vie (d'Herbomez et *al.*, 2014).

L'Hashitoxicose est caractérisée par une hyperthyroïdie (Thomsen et *al.*, 2020) qui est considérée comme une phase initiale de la thyroïdite de Hashimoto (Radetti, 2014 ; Shahbaz et *al.*, 2018). Elle se produit en raison de la libération d'hormones thyroïdiennes préformées par la glande thyroïde enflammée (Unnikrishnan, 2013). Les phases d'Hashitoxicose observées chez 82 de nos patientes reviennent à la succession d'hypothyroïdie puis d'hyperthyroïdie (Maiga et *al.*, 2015).

III. 2. 2. Dosage de l'anti-thyroperoxydase

Selon les résultats présentés par la figure 22 (Annexe 2), toutes les patientes montrent des taux élevés de l'anti-TPO, allant de 40 à plus de 10000 UI/ml. Ce qui confirme la présence de l'attaque immunitaire de la thyroïde.

Ces résultats concordent avec ceux retrouvés par Ajjan et Weetman, (2015) qui ont détecté dans la majorité des cas atteints de la thyroïdite d'Hashimoto la présence des anti-TPO.

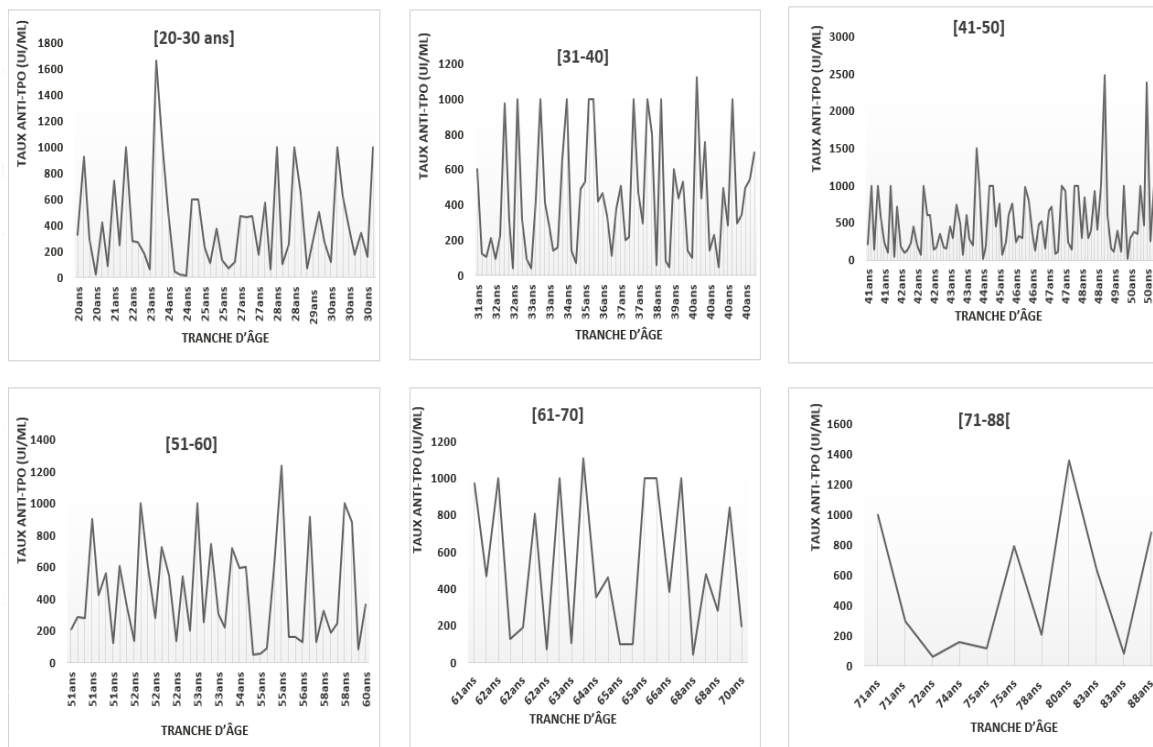


Figure 22 : Valeurs de l'anti-TPO chez les patientes atteintes de la thyroïdite d'Hashimoto.

Le dosage de ces auto-anticorps permet de poser un diagnostic et aide également aux décisions de prise en charge (Caturegli et al., 2014).

III. 2. 3. Dosage de l'anti-thyroglobuline en rapport avec l'anti-thyroperoxydase

Dans notre étude, le dosage de l'anti-Tg est appliqué seulement chez 18 patientes. 6 d'entre elles présentent des taux supérieurs aux normes usuelles (35 UI/ml), allant de 39 à 4000 UI/ml, avec absence d'anti-TPO. Les 12 autres patientes présentent des taux élevé de l'anti-Tg (50 à 1000 UI/ml) et anti-TPO entre (87,7 à 1120 UI/ml) (figure 23, Annexe 2).

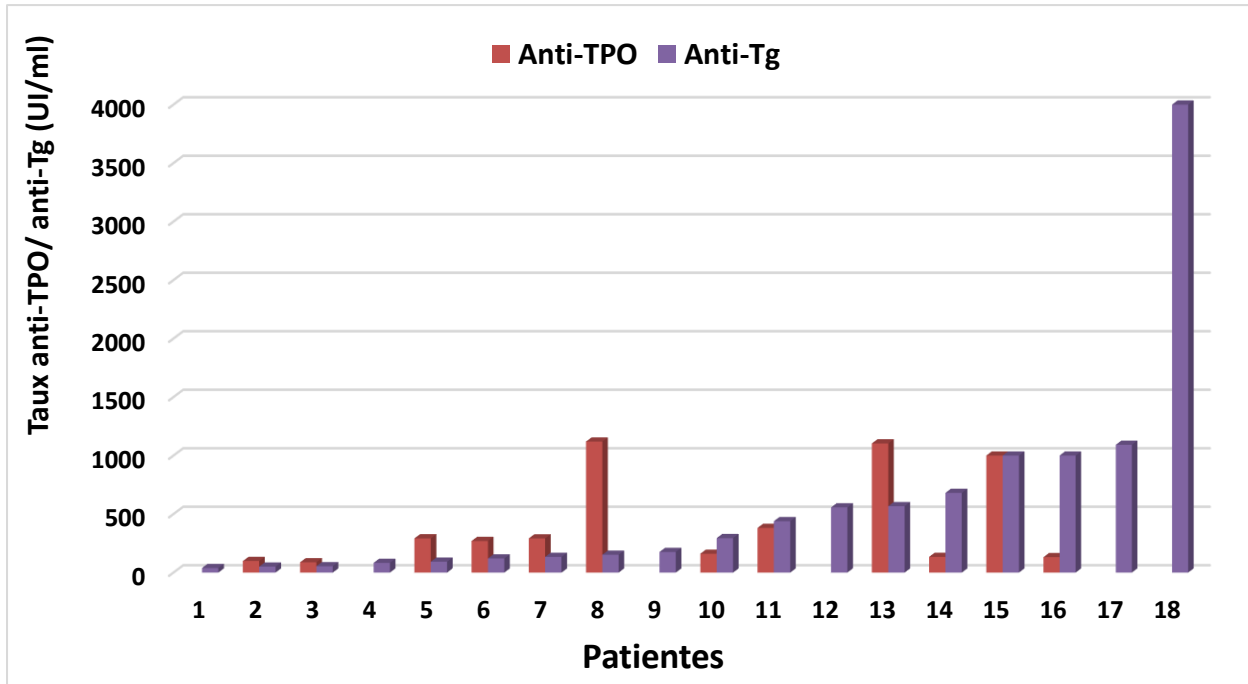


Figure 23 : Valeurs moyennes de l'anti-Tg et l'anti-TPO chez les patientes atteintes de la thyroïdite d'Hashimoto.

Le dosage plasmatique de ces anticorps est nécessaire afin de confirmer le diagnostic de la thyroïdite d'Hashimoto. Ils sont considérés comme marqueurs clés de la maladie (Brčić et *al.*, 2019). Cependant, l'étude polonaise de Sliwinska-Klencke et *al.* (2019) menée sur 825 patients, la positivité des anti-TPO est signalée dans environ 75 % des cas atteints de la TH, alors que les 25 % sont négatifs. Ce qui explique que les auto-anticorps peuvent ne pas être présents lors de l'initiation de la maladie.

Au niveau de la thyroïde, l'inflammation persistante initie la production accrue de cytokines pro-inflammatoires ainsi que des auto-anticorps dirigés contre la TPO et la Tg et en conséquence une destruction des thyrocytes et une hypothyroïdie. Le rétrocontrôle provoque une hypersécrétion de la glande pituitaire en thyrostimulines (TSH).

Devant cette situation, les médecins endocrinologues prescrivent aux malades lévothyroxine (Levothyrox®) qui est le traitement de choix de l'hypothyroïdie afin de maintenir le taux des hormones thyroïdiennes stables dans le sang. Cependant, Levothyrox® a des effets secondaires dangereux (Dray-Spira et *al.*, 2019). Son utilisation chronique est liée à un dysfonctionnement cardiaque, une hypertrophie ventriculaire gauche et une perte osseuse rapide (Farhangi et *al.*, 2016).

Vu que Levothyrox® ne traite pas la thyroïdite d'Hashimoto, plusieurs chercheurs ont orienté leurs travaux vers la recherche de l'efficacité de certaines plantes médicinales et graines contre la thyroïdite d'Hashimoto et de les utiliser comme traitement alternatif. Les travaux de Khader et Eckl, (2014) et Farhangi et Tajmiri, (2020) ont montré que *Nigella sativa*, une plante médicinale peut jouer un rôle thérapeutique dans la gestion de la TH en diminuant l'inflammation de la glande thyroïde. Cette plante contient de la thymoquinone (Noor et al., 2015) qui est un bioflavonoïde doté de propriétés antioxydantes et immunomodulatrices (Kanter, 2010 ; Ashraf et al., 2011 ; Badr et al., 2011 ; Dollah et al., 2013).

L'étude de Khalawi et al. (2013) a montré que l'extrait de la nigelle, *Nigella sativa*, améliore l'état de la thyroïde en diminuant les concentrations sériques de la TSH et d'anti-TPO en cas d'hypothyroïdie. Cette amélioration est appuyée par une augmentation des taux sériques de fT3 et de fT4 (Mekawy et al., 2020) et de T3 après une consommation de graine (El-Tahir et Bakeet, 2006 ; Tajmiri et al., 2016 ; Taïbi et al., 2021). La consommation de *Nigella sativa* participe dans la réduction des interleukines pro-inflammatoires comme l'IL23 (Taïbi et al., 2021). Ces résultats sont soutenus par l'étude de Tajmiri et al. (2016) réalisée sur quarante patients atteints de thyroïdite d'Hashimoto. Les cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine (IL-1 β), (TNF- α), IFN- γ et l'IL-6 sont fortement exprimées dans les maladies auto-immunes. La nigelle diminue l'expression de ces cytokines et augmente les niveaux d'IL-10 (Umar et al., 2012).

D'autres plantes sont aussi utilisées pour lutter contre la TH. L'*Atriplex halimus L.* est utilisée en médecine traditionnelle pour gérer les troubles thyroïdiens (Lefèvre et Rivière, 2020). Les principaux composés de cette espèce sont les flavonoïdes ayant des effets anti-oxydants par leurs capacités à donner de l'hydrogène et réduire le fer (Taïbi et al., 2021), l'isorhamnetin 3-O- β -D-rutinoside et l'atriplexoside A possédant des effets immunomodulateurs en réduisant l'expression du TNF- α et la COX-2 (El-Aasr et al., 2016). La *Bunium sp* présente de son tour une teneur élevée en phénols et en flavonoïdes qui ont la capacité à piéger les radicaux libres et réduire le cuivre et le fer. Elle possède aussi des effets immunomodulateurs en diminuant les concentrations du TNF- α et d'IL-1 β ce qui réduit la réponse inflammatoire (Panel et al., 2021).

III. 3. Analyse bio-informatique

III. 3. 1. Etudes structurales d'auto-anticorps humains (anti-thyroperoxydase)

III. 3. 1. 1. Visualisation macromoléculaire tridimensionnelle de l'anti-thyroperoxydase

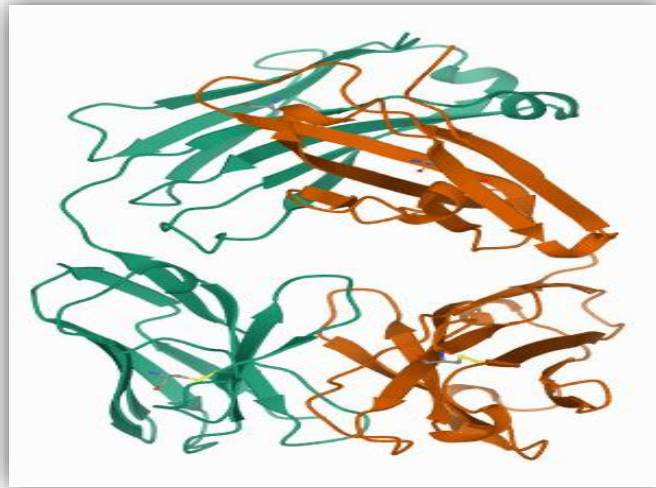


Figure 24 : Structure cristalline d'un auto-anticorps de la peroxydase thyroïdienne (PDB).

La structure tridimensionnelle de TR1.9, un auto-anticorps humain de haute affinité contre la peroxydase thyroïdienne, a été déterminée par cristallographie à une résolution. Le site de combinaison s'est avéré relativement plat, comme d'autres anticorps dirigés contre des grosses protéines. La structure cristalline de TR1.9 Fab est la première d'un auto-anticorps IgG humain de haute affinité (Chacko et *al.*, 1996). Alors qu'en 2011 le TR1.9a subit des modifications de conformité du format.

III. 3. 1. 2. Génération d'interface avec l'auto-anticorps

Selon la figure 25, l'assemblage biologique d'interfaces a mis en évidence la région active de l'auto-anticorps permettant sa liaison avec l'antigène.

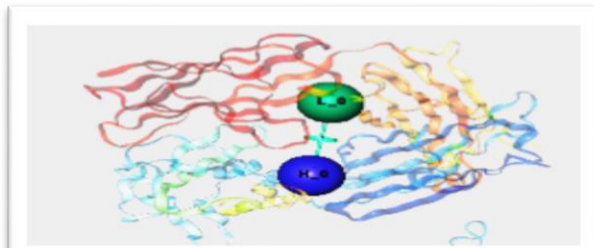


Figure 25 : Structure cristalline de l'anti-thyroperoxydase lié à un antigène.

Ce résultat détermine l'affinité de l'auto-anticorps permettant de générer un antigène spécifique sous forme de peptide afin de le neutraliser.

III. 3. 2. Conception de peptide neutralisant l'auto-anticorps

Les applications des peptides à des cibles multiples sont devenues des outils puissants pour la recherche, le diagnostic, le développement de vaccins et la thérapeutique (Trier et *al.*, 2019).

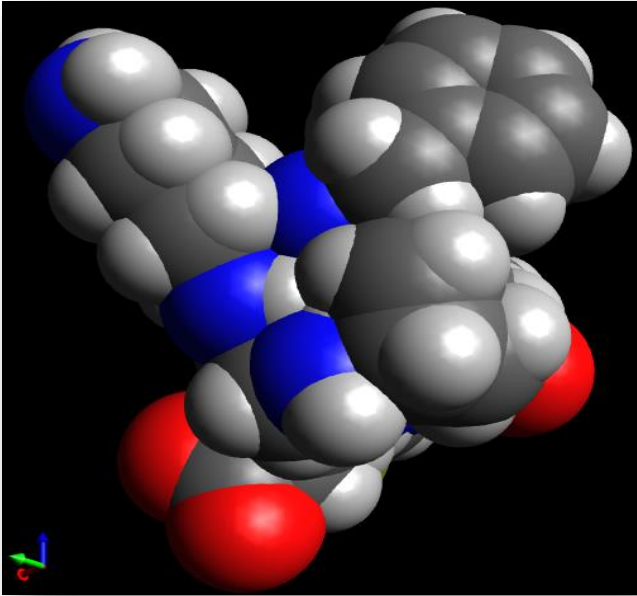


Figure 26a : Structure tridimensionnelle du peptide bloquant (vue centrée).

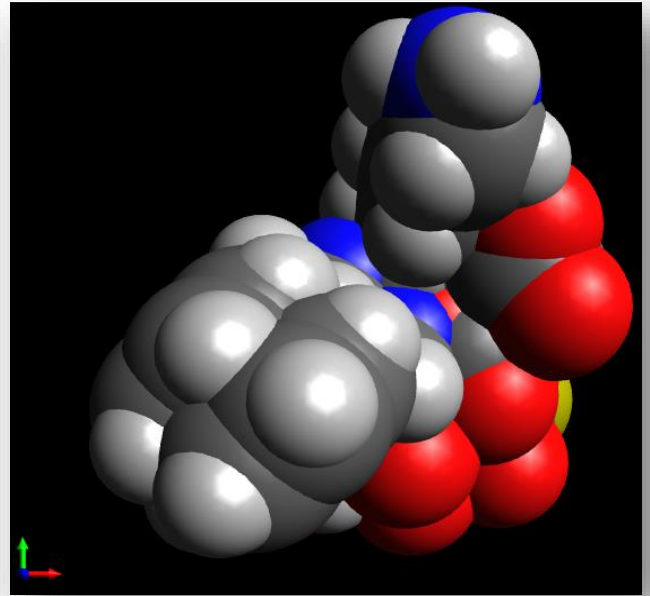


Figure 26b : Structure tridimensionnelle du peptide bloquant (vue de face).

Ce peptide se compose de Gly-Lys-Phe-Pro-Glu-Asp-Phe-Ser-Cys. Selon la littérature, les régions contenant Pro et Gly peuvent être favorisées, car elles sont souvent représentées dans ces structures de peptide bloquant (Trier et *al.*, 2012 ; Trier et Houen, 2017). Un résidu Cys dans l'extrémité N- ou C-terminale du peptide est optimal pour la conjugaison du peptide à une protéine (Skovbjerg et *al.*, 2004).



Conclusion et Perspectives

Conclusion et Perspectives

La thyroïdite d'Hashimoto est l'une des maladies thyroïdiennes auto-immunes les plus répandues ces derniers temps chez les femmes en particulier. La recherche des facteurs de risque et le mécanisme pathologique méritent d'être développés.

Selon la population étudiée, l'analyse épidémiologique a démontré que la tranche d'âge la plus touchée par la thyroïdite d'Hashimoto chez les femmes algériennes s'étale entre 40 à 60 ans.

Le déséquilibre hormonal favorise la survenue de la maladie, surtout au cours de la pré-ménopause et la ménopause.

Cette pathologie est généralement associée à d'autres maladies héréditaires en particulier l'hypertension artérielle.

La génétique n'est pas la principale cause de l'apparition de la maladie chez nos patientes. Les facteurs environnementaux peuvent avoir un effet sur la survenue la thyroïdite d'Hashimoto chez les algériennes.

Notre population présente plusieurs phases de la maladie et en majeure partie l'euthyroïdie qui a pu être détectée en mesurant les taux de la TSH.

Le dosage de l'anti-thyroperoxydase reste le marqueur majeur de l'attaque immunitaire de la thyroïde.

À l'issue de notre étude, une meilleure compréhension de l'implication des mécanismes immunitaires comme la perte de la tolérance est nécessaire. Cela permettra de comprendre l'association entre la thyroïdite d'Hashimoto et d'autres pathologies complexes telles que le cancer papillaire de la thyroïde.

La recherche d'une thérapie alternative est possible grâce à l'exploitation de certaines plantes médicinales qui détiennent plusieurs effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires.

La conception d'une molécule neutralisante envers l'anti-thyroperoxydase peut être un début d'une nouvelle invention dans la création d'une thérapie ciblée contre la thyroïdite d'Hashimoto.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

“A”

Agha-Hosseini, F., Shirzad, N., Moosavi, M.-S. (2016). The association of elevated plasma cortisol and Hashimoto's Thyroiditis, a neglected part of immune response. *Acta Clinica Belgica* 71, 81–85.

Ajjan, R. and Weetman, A. (2015). 'The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding', *Hormone and Metabolic Research*, 47(10), pp. 702–710.

Antonelli, A., Ferrari, S.M., Corrado, A., Di Domenicantonio, A., Fallahi, P. (2015). Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity Reviews* 14, 174–180.

Arakawa, Y., Watanabe, M., Inoue, N., Sarumaru, M., Hidaka, Y., Iwatani, Y. (2012). Association of polymorphisms in DNMT1, DNMT3A, DNMT3B, MTHFR and MTRR genes with global DNA methylation levels and prognosis of autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol* 170, 194–201.

Ashraf. S.S. , M.V. Rao, F.S. Kaneez, S. Qadri, A.H. Al Marzouqi, I.S. Chandranath, A. (2011), Adem Nigella sativa extract as a potent antioxidant for petrochemical-induced oxidative stress *J. Chromatogr. Sci.*, 49pp. 321-326

Assaad, S.N., Meheissen, M.A., Elsayed, E.T., Alnakhil, S.N., Salem, T.M. (2020). Study of Epstein–Barr virus serological profile in Egyptian patients with Hashimoto's thyroiditis: A case-control study. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology* 20, 100222.

“B”

Badr .G, S. Alwasel, H. Ebaid, M. Mohany, I. Alhazza. (2011), Perinatal supplementation with thymoquinone improves diabetic complications and T cell immune responses in rat offspring *Cell. Immunol.*, 267 pp. 133-140

Biomnis. (2014). TSH. Précis de biopathologie analyses médicale spécialisé. Fiche de laboratoire.

Biondi, B., Cappola, A.R., Cooper, D.S. (2019). Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA* 322, 153.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Bob Ramsey. (2012). *WORLDGEOGRAPHE. ALGERIE, ALGER, AMENAGEMENT, DEMOGRAPHIE, DENSITE, URBANISME, WILAYA DE BLIDA.*

Boelaert, K., Newby, P.R., Simmonds, M.J., Holder, R.L., Carr-Smith, J.D., Heward, J.M., Manji, N., Allahabadia, A., Armitage, M., Chatterjee, K.V., Lazarus, J.H., Pearce, S.H., Vaidya, B., Gough, S.C., Franklyn, J.A. (2010). Prevalence and Relative Risk of Other Autoimmune Diseases in Subjects with Autoimmune Thyroid Disease. *The American Journal of Medicine* 123, 183.e1-183.e9.

Bojar, I., Owoc, A., Gujski, M., Witczak, M., Gnatowski, M., Walecka, I. (2015). Functional Status of Thyroid and Cognitive Functions after Menopause. *Med Sci Monit* 21, 1625–1633.

Brčić, L., Barić, A., Gračan, S., Torlak, V., Brekalo, M., Škrabić, V., Zemunik, T., Barbalić, M., Punda, A., Boraska Perica, V. (2019). Genome-wide association analysis suggests novel loci underlying thyroid antibodies in Hashimoto's thyroiditis. *Sci Rep* 9, 5360.

Brix TH, Christensen K, Holm NV, et al. (1998) A population-based study of Graves' disease in Danish twins. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 48:397-400.

“C”

Cardot-Bauters, J.-L. Wémeau. (2019). *Thyroidites* . Volume 22, Numéro 2, Pages 1-4, Elsevier Masson SAS. clinicalKey. (accessed 6.20.21).

Carrillo-Sepulveda, M.A., Panackal, A., Maracheril, R., Maddie, N., Patel, M.N., Ojamaa, K., Savinova, O.V., Gerdes, A.M. (2019). Triiodothyronine Reduces Vascular Dysfunction Associated with Hypertension by Attenuating Protein Kinase G/Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein Signaling. *J Pharmacol Exp Ther* 371, 88–94.

Caturegli, P., De Remigis, A. and Rose, N. R. (2014). 'Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria', *Autoimmunity Reviews*, 13(4–5), pp. 391–397.

Caturegli, P., De Remigis, A., Chuang, K., Dembele, M., Iwama, A., Iwama, S. (2013). Hashimoto's Thyroiditis: Celebrating the Centennial Through the Lens of the Johns Hopkins Hospital Surgical Pathology Records. *Thyroid* 23, 142–150.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Caturegli, P., De Remigis, A., Rose, N.R. (2014). Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev* 13, 391–397.

Chacko, S., Padlan, E.A., Portolano, S., McLachlan, S.M., Rapoport, B. (1996). Structural studies of human autoantibodies. Crystal structure of a thyroid peroxidase autoantibody Fab. *J Biol Chem* 271, 12191–12198.

Chahardoli, R., Saboor-Yaraghi, A.-A., Amouzegar, A., Khalili, D., Vakili, A., Azizi, F. (2019). Can Supplementation with Vitamin D Modify Thyroid Autoantibodies (Anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab) and Thyroid Profile (T3, T4, TSH) in Hashimoto's Thyroiditis? A Double Blind, Randomized Clinical Trial. *Horm Metab Res* 51, 296–301.

Chiovato, L., Magri, F., Carlé, A. (2019). Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther* 36, 47–58.

Chistiakov, D.A. (2005). Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *J Autoimmune Dis* 2, 1.

Cho, B.A., Yoo, S.-K., Song, Y.S., Kim, S., Lee, K.E., Shong, M., Park, Y.J., Seo, J.-S. (2018). Transcriptome Network Analysis Reveals Aging-Related Mitochondrial and Proteasomal Dysfunction and Immune Activation in Human Thyroid. *Thyroid* 28, 656–666.

“D”

d'Herbomez, M., Bauters, C., Cortet-Rudelli, C., Dewailly, D., DoCao, C., Wémeau, J.-L. (2014). Biomarqueurs en endocrinologie. *La Presse Médicale* 43, 40–56.

Dana L. Mincer; Ishwarlal Jialal. (2020). Hashimoto Thyroiditis. *StatPearls*.

Deirdre Cocks Eschler & Alia Hasham & Yaron Tomer. (2011). Cutting Edge: The Etiology of Autoimmune Thyroid Diseases. *Clinic Rev Allerg Immunol* 41:190–197.

Desdoits, F. (2017). BK Polyomavirus, thyroïdites auto-immunes et goitre 54.

Dikic, I. (2017). Proteasomal and Autophagic Degradation Systems. *Annu. Rev. Biochem.* 86, 193–224.

Dollah, M.A., Parhizkar, S., Latiff, L.A., Bin Hassan, M.H. (2013). Toxicity effect of nigella sativa on the liver function of rats. *Adv Pharm Bull* 3, 97–102.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Dray-Spira, R., Colas, S., Bertrand, M., Zureik, M. (2019) Etude réalisée par le Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE : 87.

Drissi Oudghiri, M., Motaib, I., El Amari, S., Chadli, A. (2020). Impact du jeûne du mois de Ramadan sur l'équilibre thérapeutique des patients suivis pour hypothyroïdie. *Annales d'Endocrinologie*, 36ème Congrès de la Société Française d'Endocrinologie 81, 222.

“E”

El-Aasr, M., Kabbash, A., Aboelsauod, K., Al-Madboly, L., Ikeda, T. (2016). Antimicrobial and Immunomodulatory Activities of Flavonol Glycosides Isolated From *Atriplex halimus* L. Herb. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 8, 1159–1168.

El-Tahir, K.E.-D., Bakeet, D.M. (2006). The Black Seed *Nigella sativa* Linnaeus - A Mine for Multi Cures: A Plea for Urgent Clinical Evaluation of its Volatile Oil. *Journal of Taibah University Medical Sciences* 1, 1–19.

“F”

Fang, F., Chai, Y., Wei, H., Wang, K., Tan, L., Zhang, W., Fan, Y., Li, F., Shan, Z., Zhu, M. (2021). Vitamin D deficiency is associated with thyroid autoimmunity: results from an epidemiological survey in Tianjin, China. *Endocrine*.

Farhangi, M.A., Dehghan, P., Tajmiri, S., Abbasi, M.M. (2016). The effects of *Nigella sativa* on thyroid function, serum Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) – 1, Nesfatin-1 and anthropometric features in patients with Hashimoto's thyroiditis: a randomized controlled trial. *BMC Complement Altern Med* 16, 471.

Farhangi, M.A., Tajmiri, S. (2020.) The effects of powdered black cumin seeds on markers of oxidative stress, intracellular adhesion molecule (ICAM)-1 and vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Clinical Nutrition ESPEN* 37, 207–212.

Faria, C.C., Peixoto, M.S., Carvalho, D.P., Fortunato, R.S. (2019). The Emerging Role of Estrogens in Thyroid Redox Homeostasis and Carcinogenesis. *Oxid Med Cell Longev* 2019, 2514312.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

“G”

Gietka-Czernel, M. (2017). The thyroid gland in postmenopausal women: physiology and diseases. *Prz Menopauzalny* 16, 33–37.

Guan H, de Morais NS, Stuart J, Ahmadi S, Marqusee E, Kim MI, Alexander EK. (2019). Discordance of serological and sonographic markers for Hashimoto’s thyroiditis with gold standard histopathology. *Eur J Endocrinol* 181:539–544

“H”

Hadizadeh Riseh, S., Abbasalizad Farhang, M., Mobasseri, M., Asghari Jafarabadi, M. (2017). THE RELATIONSHIP BETWEEN THYROID HORMONES, ANTITHYROID ANTIBODIES, ANTI-TISSUE TRANSGLUTAMINASE AND ANTI-GLIADIN ANTIBODIES IN PATIENTS WITH HASHIMOTO’S THYROIDITIS. *Acta Endocrinol (Buchar)* 13, 174–179.

Hadj Kacem, F.H., Gargouri, L., Ghorbel, D., Mahfoudh, A., Mnif, M., Abid, E.M. (2018). DEMARCHE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE D’UNE HYPOTHYROIDIE PRIMAIRE DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH OF PRIMARY HYPOTHYROIDISM 9.

Hasham, A., Tomer, Y. (2012). Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. *Immunol Res* 54, 204–213.

Hiromatsu, Y., Satoh, H. and Amino, N. (2013). ‘Hashimoto’s Thyroiditis: History and Future Outlook’, *Hormones*, 12(1), pp. 12–18.

Hu, S. and Rayman, M. P. (2017) ‘Multiple Nutritional Factors and the Risk of Hashimoto’s Thyroiditis’, *Thyroid*, 27(5), pp. 597–610.

“I”

Ihnatowicz, P., Drywień, M., Wątor, P., Wojsiat, J. (2020). The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto’s thyroiditis. *Ann Agric Environ Med.* 27, 184–193.

INATAA. (2005). Profil Nutritionnel de l’Algérie – Division de l’Alimentation et de la Nutrition, FAO.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Ishaq, H.M., Mohammad, I.S., Guo, H., Shahzad, M., Hou, Y.J., Ma, C., Naseem, Z., Wu, X., Shi, P., Xu, J. (2017). Molecular estimation of alteration in intestinal microbial composition in Hashimoto's thyroiditis patients. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 95, 865–874.

Iss, C. (2015). Mise en oeuvre de dosages pour le diagnostic précoce de l'hypothyroïdie (These de doctorat). Université Grenoble Alpes (ComUE).

“K”

Kagawa, T., Watanabe, M., Inoue, N., Otsu, H., Saeki, M., Katsumata, Y., Takuse, Y., Iwatani, Y. (2016). Increases of microRNA let-7e in peripheral blood mononuclear cells in Hashimoto's disease. *Endocr J* 63, 375–380.

Kanter M. (2010). Protective effects of thymoquinone on the neuronal injury in frontal cortex after chronic toluene exposure *J. Mol. Histol.*, 42 pp. 39-

Karelina L.Groenewegen, Christiaan F.Mooij, A.S. Paulvan Trotsenburg. (2021). Persisting symptoms in patients with Hashimoto's disease despite normal thyroid hormone levels: Does thyroid autoimmunity play a role? A systematic review. *Journal of Translational Autoimmunity* 4, 100101.

Khader, M., Eckl, P.M. (2014). Thymoquinone: an emerging natural drug with a wide range of medical applications. *Iran J Basic Med Sci* 17, 950–957.

Koc, A., Aydin Sayitoglu, M., Karakurt, F., Batar, B., Niyazoglu, M., Celik, O., Onaran, I., Tasan, E., Sultuybek, G.K. (2014). Association of three SNPs in the PARP-1 gene with Hashimoto's thyroiditis. *Hum Genome Var* 1, 14016.

Kyrgios, I., Fragou, A., Kotanidou, E.P., Mouzaki, K., Efraimidou, S., Tzimagiorgis, G., Galli-Tsinopoulou, A. (2020). DNA methylation analysis within the IL2RA gene promoter in youth with autoimmune thyroid disease. *Eur J Clin Invest* 50.

“L”

Leonid P.Churilov, Polina A.Sobolevskaia, Yuri I.Stroev. (2019). Thyroid gland and brain: Enigma of Hashimoto's encephalopathy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 33, 101364.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Leung, A.K.C., Leung, A.A.C. (2019). Evaluation and management of the child with hypothyroidism. *World J Pediatr* 15, 124–134.

Liontiris, M.I., Mazokopakis, E.E. (2017). A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients. *Points that need more investigation* 6.

Liu, Y., Cui, X., Wang, S., Liu, J., Zhao, N., Huang, M., Qin, J., Li, Y., Shan, Z., Teng, W., Y. (2018). Elevated MicroRNA-326 Levels Regulate the IL-23/IL-23R/Th17 Cell Axis in Hashimoto's Thyroiditis by Targeting a Disintegrin and Metalloprotease 17. *Thyroid* 30, 1327–1337.

Liu, Y., Li, Y., Gong, Y., Yu, N., Zhang, Y., You, R., Qu, C., Lu, G., Huang, Y., Gao, Ying, Gao, Yanming, Guo, X. (2018). CD26 expression is down-regulated on CD8+ T cells in patients with Hashimoto's thyroiditis. *International Immunopharmacology* 54, 280–285.

Liu, Y., Tang, X., Tian, J., Zhu, C., Peng, H., Rui, K., Wang, Y., Mao, C., Ma, J., Lu, L., Xu, H., Wang, S. (2014). Th17/Treg Cells Imbalance and GITRL Profile in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Int. J. Mol. Sci.* 14.

“M”

MaigaDr, D.BeteaDr, A.BeckersPr, H. ValdesSocinDr. (2015). Hyperthyroïdie sur maladie de Basedow survenant après une hypothyroïdie de Hashimoto : étude clinique et biologique sur 10 cas. *Annales d'Endocrinologie* 76, 420.

Mekkawy, A.M., Ahmed, Y.H., khalaf, A.A.A., El-Sakhawy, M.A. (2020). Ameliorative effect of *Nigella sativa* oil and vitamin C on the thyroid gland and cerebellum of adult male albino rats exposed to Monosodium glutamate (histological, immunohistochemical and biochemical studies). *Tissue and Cell* 66, 101391.

Mincer, D.L., Jialal, I. (2021). Hashimoto Thyroiditis, in: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

Mo, D., Li, J., Peng, L., Liu, Z., Wang, J., Yuan, J. (2019). Genetic Polymorphisms on 4q21.1 Contributed to the Risk of Hashimoto's Thyroiditis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 23, 837–842.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Molecular Devices . (2021)- Kit de dosage ELISA, Protocole, lecteur de microplaques ELISA et laveur de microplaques | (accessed 6.20.21).

MSPRH. (2003) ; Profil nutritionnel de pays : République Algérienne Démocratique et Populaire;Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière.

“N”

Noor, N.A., Aboul Ezz, H.S., Faraag, A.R., Khadrawy, Y.A. (2012). Evaluation of the antiepileptic effect of curcumin and Nigella sativa oil in the pilocarpine model of epilepsy in comparison with valproate. *Epilepsy & Behavior* 24, 199–206.

“O”

Orgiazzi, J. (2013). Autoimmunité thyroïdienne. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 197, 43–63.

“P”

Paulus, F., Kedzierewicz, F., Pichon, V., Rihn, B., Gantzer, C., Jouzeau, J.-Y., Faivre, B., Simon, J.-M., Finance, C., Vigneron, C., Bonaly, R., Dixneuf, P., Girard, T., Hoffmann, M., Jacque, M., Lalloz, L., Lectard, P., Loppinet, V., Mirjolet, M., Mortier, F., Pierfitte, M., Schwartzbrod, J., Schwartzbrod, L., Berthe, M.-C., Pavis, A., Albert, M., Catau, G., Chevin, J.-C., Collomb, J., Dangien, B., Fuzellier, M.-C., Hinzelin, F., Imbs, M.-A., Livertoux, M.-H., Mignot, B., Monal, J.-L., Notter, D., Pochon, M.-F., Rovel, A., Wellman-Rousseau, M. (2011). *FACULTÉ DE PHARMACIE Année universitaire 2010-201* 151.

Peng, H., Liu, Y., Tian, J., Ma, J., Tang, X., Yang, J., Rui, K., Zhang, Y., Mao, C., Lu, L., Xu, H., Wang, S. (2015). Decreased expression of microRNA-125a-3p upregulates interleukin-23 receptor in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Immunol Res* 62, 129–136.

Pyzik, A., Grywalska, E., Matyjaszek-Matuszek, B., Roliński, J. (2015). Immune Disorders in Hashimoto's Thyroiditis: What Do We Know So Far? *Journal of Immunology Research* 2015, 1–8.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

“Q”

Qin, Q., Yang, M., Ke, W., Zhao, J., Ding, H. (2020). Serum cystatin C is closely associated with euthyroid Hashimoto's thyroiditis in adult female Chinese patients. *J Int Med Res* 48, 0300060520952973.

“R”

Raccach-Tebeka, B., Plu-Bureau, G., n.d. Pathologies thyroïdiennes 1.

Radetti, G. (2014). 'Clinical Aspects of Hashimoto's Thyroiditis', in Szinnai, G. (ed.) *Endocrine Development*. Basel: S. KARGER AG, pp. 158–170.

Ralli, M., Angeletti, D., Fiore, M., D'Aguanno, V., Lambiase, A., Artico, M., de Vincentiis, M., Greco, A. (2020). Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmunity Reviews* 19, 102649.

Rayman, M. P. (2018). Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proceedings of the Nutrition Society*, 1–11.

Romdhane, W., Baya, W., Ben Fredj Ismail, F., Ben Hassine, I., Anoun, J., Mzabi, A., Karmani, M., Rezgui, A., Laouani Kechrid, C. (2020). Association de la thyroïdite de Hashimoto aux maladies auto-immunes dans un service de médecine interne. *Annales d'Endocrinologie*, 36ème Congrès de la Société Française d'Endocrinologie 81, 346.

Rouland, A., Buffier, P., Petit, J.-M., Vergès, B., Bouillet, B. (2020). Thyroïdites : où en est-on en 2019 ? *La Revue de Médecine Interne* 41, 390–395.

Ryndak-Swiercz. (2010). Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde. *Maladies de la thyroïde*. Elsevier Masson SAS. Chapitre 1, 3-11.

“S”

Sakr, M.F. (2020). Hashimoto's Disease, in: Sakr, M.F. *Thyroid Disease: Challenges and Debates*. Springer International Publishing, Cham, pp. 71–132.

Sammaritano, L.R. (2012). Menopause in patients with autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews* 11, A430–A436.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Santhoshkumar, S., Ramasamy, U., Mansuour, R.F., Ramaraj, E. (2021). A Review on Statistical Importance and Biomarkers Identification in Hashimoto Thyroiditis Disease, in: 2021 11th International Conference on Cloud Computing, Data Science Engineering (Confluence). Presented at the 2021 11th International Conference on Cloud Computing, Data Science Engineering (Confluence), pp. 1040–1045.
- Santos, L.R., Durães, C., Mendes, A., Prazeres, H., Alvelos, M.I., Moreira, C.S., Canedo, P., Esteves, C., Neves, C., Carvalho, D., Sobrinho-Simões, M., Soares, P. (2014). A Polymorphism in the Promoter Region of the Selenoprotein S Gene (*SEPS1*) Contributes to Hashimoto’s Thyroiditis Susceptibility. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99, E719–E723.
- Santos, L.R., Durães, C., Ziros, P.G., Pestana, A., Esteves, C., Neves, C., Carvalho, D., Bongiovanni, M., Renaud, C.O., Chartoumpekis, D.V., Habeos, I.G., Simões, M.S., Soares, P., Sykiotis, G.P. (2019). Interaction of Genetic Variations in *NFE2L2* and *SELENOS* Modulates the Risk of Hashimoto’s Thyroiditis. *Thyroid* 29, 1302–1315.
- Shahbaz, A., Aziz, K., Umair, M., Sachmechi, I. (2018). Prolonged Duration of Hashitoxicosis in a Patient with Hashimoto’s Thyroiditis: A Case Report and Review of Literature. *Cureus* 10, e2804.
- Shalaby, S.M., Mackawy, A.M.H., Atef, D.M., Atef, R.M., Saeed, J. (2019). Promoter methylation and expression of interclular adhesion molecule 1 gene in blood of autoimmune thyroiditis patients. *Mol Biol Rep* 46, 5345–5353.
- Skovbjerg, H.; Koch, C.; Anthonsen, D.; Sjostrom, H. (2004) Deamidation and cross-linking of gliadin peptides by transglutaminases and the relation to celiac disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 1690, 220–230.
- Soh, S.-B. and Aw, T.-C. (2019) ‘Laboratory Testing in Thyroid Conditions - Pitfalls and Clinical Utility’, *Annals of Laboratory Medicine*, 39(1), pp. 3–14.
- Stabouli, S., Papakatsika, S., Kotsis, V. (2010). Hypothyroidism and hypertension. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 8, 1559–1565.
- Stefan, M., Jacobson, E.M., Huber, A.K., Greenberg, D.A., Li, C.W., Skrabanek, L., Conception, E., Fadlalla, M., Ho, K., Tomer, Y. (2011). Novel Variant of Thyroglobulin

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Promoter Triggers Thyroid Autoimmunity through an Epigenetic Interferon α -modulated Mechanism. *J Biol Chem* 286, 31168–31179.

“T”

Taïbi, K., Ait Abderrahim, L., Helal, F., Hadji, K. (2021) ‘Ethnopharmacological study of herbal remedies used for the management of thyroid disorders in Algeria’, *Saudi Pharmaceutical Journal*, 29(1), pp. 43–52.

Tajmiri, S., Farhangi, M.A., Dehghan, P. (2016). Nigella Sativa treatment and serum concentrations of thyroid hormones, transforming growth factor β (TGF- β) and interleukin 23 (IL-23) in patients with Hashimoto’s Thyroiditis. *European Journal of Integrative Medicine* 8, 576–580.

Thomsen, H., Li, X., Sundquist, K., Sundquist, J., Försti, A., Hemminki, K. (2020). Familial risks between Graves disease and Hashimoto thyroiditis and other autoimmune diseases in the population of Sweden. *Journal of Translational Autoimmunity* 3, 100058.

Tramalloni, J., Monpeyssen, H. (2021). Chapitre 5 - Thyroïdites, in *Échographie Thyroïdienne et Parathyroïdienne (Troisième Édition)*. Elsevier Masson, Paris, pp. 113–123.

Trier, N., Hansen, P., Houen, G.(2019). Peptides, Antibodies, Peptide Antibodies and More. *IJMS* 20, 6289.

Trier, N.H.; Hansen, P.R.; Vedeler, C.A.; Somnier, F.E.; Houen, G. (2012) Identification of continuous epitopes of hud antibodies related to paraneoplastic diseases/small cell lung cancer. *J. Neuroimmunol.*243, 25–33.

Trier, N.H.; Houen, G. (2017) Peptide antibodies in clinical laboratory diagnostics. *Adv. Clin. Chem.* 81, 43–96.

“U”

Umar, S., Zargan, J., Umar, K., Ahmad, S., Katiyar, C.K., Khan, H.A. (2012). Modulation of the oxidative stress and inflammatory cytokine response by thymoquinone in the collagen induced arthritis in Wistar rats. *Chemico-Biological Interactions* 197, 40–46.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Unnikrishnan, A.G. (2013). Hashitoxicosis: A clinical perspective. *Thyroid Research and Practice* 10, 5.

“V”

Vita, R., Ieni, A., Tuccari, G., Benvenga, S. (2018). The increasing prevalence of chronic lymphocytic thyroiditis in papillary microcarcinoma. *Rev Endocr Metab Disord* 19, 301–309.

“W”

Walsh, J.P. (2016). Managing thyroid disease in general practice. *Medical Journal of Australia* 205, 179–184.

Wang, K., Wei, H., Zhang, W., Li, Z., Ding, L., Yu, T., Tan, L., Liu, Y., Liu, T., Wang, H., Fan, Y., Zhang, P., Shan, Z., Zhu, M. (2018). Severely low serum magnesium is associated with increased risks of positive anti-thyroglobulin antibody and hypothyroidism: A cross-sectional study. *Sci Rep* 8, 9904.

Wang, Z., Yang, Y., Liu, S., Feng, J., Zhang, Y., Ke, J., Zhao, D. (2019). CD26/DPP4 levels in peripheral blood and T cells in Hashimoto’s thyroiditis with normal thyroid function. *International Immunopharmacology* 77, 105941.

Weetman, A.P. (2021). An update on the pathogenesis of Hashimoto’s thyroiditis. *J Endocrinol Invest* 44, 883–890.

Wémeau, Ladsous. (2017). Lévothyrox® les enseignements d’une polémique insensée. EM-Consulte, Publié par Elsevier Masson SAS. 3.

Wenqian, C., Fan, W., Hu, X. (2020). Genome-wide DNA methylation analysis of Hashimoto’s thyroiditis during pregnancy. *FEBS Open Bio* 10, 2780–2790.

“X”

Xiang, Y., Jin, Q., Li, L., Yang, Y., Zhang, H., Liu, M., Fan, C., Li, J., Shan, Z., Teng, W. (2018). Physiological low-dose oestrogen promotes the development of experimental autoimmune thyroiditis through the up-regulation of Th1/Th17 responses. *Journal of Reproductive Immunology* 126, 23–31.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

“Y”

Yamada, H., Itoh, M., Hiratsuka, I., Hashimoto, S. (2014). Circulating microRNAs in autoimmune thyroid diseases. *Clinical Endocrinology* 81, 276–281.

Young, W.F. (Ed.), (2012). Kapitel 1 - Hypophyse und Hypothalamus, in: Netter Collection, *Medizinischer Atlas, Endokrines System*. Urban & Fischer, Munich, pp. 1–32.



Annexes

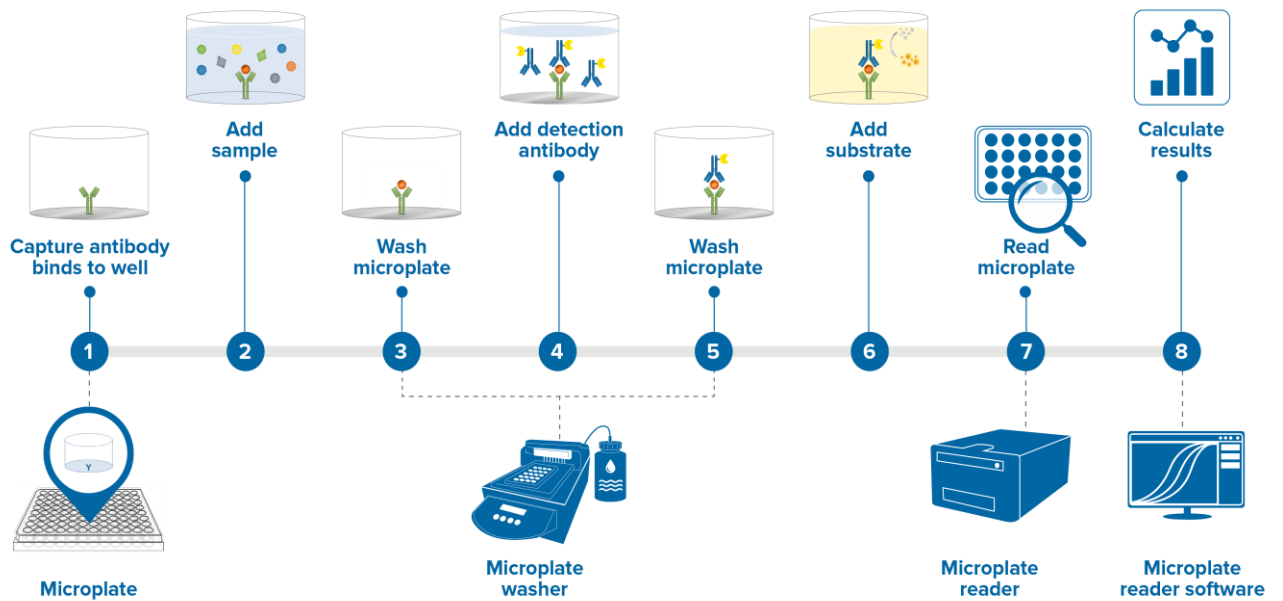


Figure 27 : Les étapes de la technique « Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay ».

Tableau III : de collecte des données médicales (Excel).

	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
1	Patiente	Adresse	Age	Cycle	Maladies associées	Hypothyroïdi	Goître	HTA	Coeliaques	Vitiligo	D1	D2	Période	TSH (moy)	anti-TPO	anti-Tg
2	1	Médéa	29ans	Cycle régulier	RAS	Abs	Abs	Abs	Abs	1er ^a	Abs	Abs	[07-10 / 05-19]	45459,36	10000	Abs
3	2	Tiaret	55ans	Ménopausée	RAS	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	[07-10 / 05-12]	4,03	600	Abs
4	3	Blida	57ans	Ménopausée	RAS	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	[09-10]	Abs	Abs	Abs
5	4	Blida	78ans	Ménopausée	Diabète type 2	Abs	Abs	Abs	Abs	2ème ^a	Abs	Abs	[10-10]	18,59	Abs	Abs
6	5	Abs	60ans	Ménopausée	arthrose	Abs	1er ^a	Abs	Abs	Abs	Abs	1er ^a	[05-10 / 10-10]	1,35	0,72	0,6
7	6	Blida	28ans	Cycle régulier	RAS	2ème ^a	2ème ^a	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	[10-10 / 06-14]	8,84	65,45	Abs
8	7	Blida	55ans	Ménopausée	RAS	Abs	Abs	1er ^a	2ème ^a	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs
9	8	Blida	30ans	Cycle irrégulier	AVC pb neu	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	1er ^a	Abs	[02-11 / 01-21]	2,76	21,77	Abs
10	9	Berouaghia	25ans	Cycle irrégulier	obésité	2ème ^a	2ème ^a	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	[11-10 / 04-17]	13,73	600	Abs
11	10	Berouaghia	72ans	Ménopausée	HTA	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	[12-10 / 10-10]	3,6825	56,43	Abs
12	11	Ain Boucif	53ans	Ménopause précoce	D2+ HTA+ obésité	1er ^a	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	[11-10 / 04-12]	4,59	538,71	Abs
13	12	Berouaghia	20ans	Cycle irrégulier	RAS	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	[12-10 / 07-12]	15,13	Abs	Abs
14	13	Blida	30ans	Cycle irrégulier	RAS	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	[12-10]	2,876	502,29	Abs
15	14	Blida	40ans	Pré-ménopausée	RAS	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	[12-10 / 11-16]	0,27	99,87	Abs
16	15	Blida	70ans	Ménopausée	RAS	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	[02-11 / 10-11]	2,17	196,4	Abs
17	16	Boufarik	44ans	Cycle irrégulier	RAS	Abs	2ème ^a	Abs	Abs	1er ^a	Abs	Abs	[01-11 / 08-14]	1,83	1500	Abs
18	17	Médéa	33ans	Cycle régulier	Asthme + Appendicite	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	[03-11]	3,24	Abs	Abs
19	18	Blida	46ans	Ménopausée	Obésité + Ardroides + D2	1er ^a + 2ème ^a	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	1er ^a	[03-11]	1,08	754,8	Abs
20	19	Chebli	51ans	Pré-ménoposée	HTA	Abs	1er ^a	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	[03-11 / 05-11]	13,94	Abs	Abs
21	20	Berouaghia	88ans	Ménopausée	D2	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	[10-11 / 02-16]	14,51	882	Abs
22	21	Blida	55ans	Ménopausée	Cardiopathie + HTA	Abs	1er ^a	Abs	2ème ^a	Abs	Abs	Abs	[04-11 / 11-11]	2,14	51,7	Abs
23	22	Blida	66ans	Ménopausée	LV	Abs	Abs	Abs	2ème ^a	Abs	Abs	Abs	[03-11 / 07-12]	8,57	1000	Abs
24	23	Birkhadem	46ans	Pré-ménopausée	Annémie chronique	Abs	1er ^a	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	[04-11 / 01-12]	4,08	241,09	Abs
25	24	Blida	30ans	Cycle régulier	RAS	Abs	Abs	Abs	2ème ^a	Abs	Abs	Abs	[03-11 / 12-20]	26,25	271	Abs
26	25	Berouaghia	45ans	Ménopausée	HTA	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	Abs	[04-11 / 04-12]	2,47	1000	Abs

ADP RCSB Dépôt Rechercher Visualiser Analyser Télécharger Apprendre Suite Documentation MonPDB

REQUÊTE : Mots-clés de structure supplémentaires CONTIENT LA PHRASE "TR1.9, ANTI-THYROID PEROXIDASE, AUTOANTIBODY, IMMUNOGLOBULINE"

Ouvrir dans le générateur de requêtes JSON Connexion MonPDB

Générateur de requêtes de recherche avancée Aider

Raffinements Tout effacer

NOM SCIENTIFIQUE DE L'ORGANISME SOURCE Dégager

Homo sapiens (1)

TAXONOMIE Dégager

Eucaryote (1)

MÉTHODE EXPÉRIMENTALE Dégager

DIFFRACTION DES RAYONS X (1)

TYPE D'ENTITÉ POLYMÈRE Dégager

Protéine (1)

RÉSOLUTION DE RAFFINEMENT (Å) Dégager

2,0 - 2,5 (1)

Résumé Galerie Compact -- Rapport tabulaire -- Télécharger des fichiers Tout Choisi

Noter

Affichage de 1 à 1 sur 1 Structure Page 1 sur 1 Affichage 25 par page

1VGE Télécharger un fichier Voir la fiche

TR1.9 FRAGMENT FAB D'UN AUTOANTIBODY HUMAIN IGG1 KAPPA

Chacko, S., Padlan, EA

(1996) J Biol Chem 271 : 12191-12198

Publié 1996-06-10

Méthode DIFFRACTION DES RAYONS X 2 Å

Organismes Homo sapiens

Macromolécule TR1.9 FAB (protéine)

Vue 3D

Affichage de 1 à 1 sur 1 Structure Page 1 sur 1 Affichage 25 par page

Figure 28 : Résultat de la recherche de l'autoanticorps anti-thyroperoxydase.

1VGE

Afficher les fichiers

Telecharger des fichiers

TR1.9 FRAGMENT FAB D'UN AUTOANTIBODY HUMAIN IGG1 KAPPA

DOI : 10.2210/pdb1VGE/pdb

Classification : IMMUNOGLOBULINE

Organisme(s) : Homo sapiens

Mutation(s) : Non

Déposé : 1996-01-04 Sortie : 1996-06-10

Auteur(s) de la déposition : Chacko, S., Padlan, EA

Instantané de données expérimentales

Méthode : DIFFRACTION DES RAYONS X

Résolution : 2,00

Travail de valeur R : 0,180

Valeur R observée : 0,180

Validation wwPDB

Rapport 3D

Rapport complet

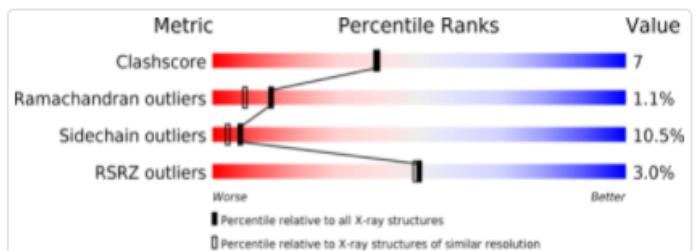
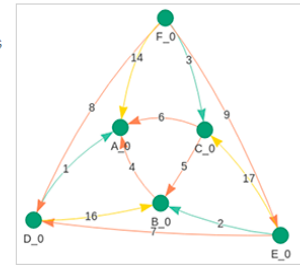


Figure 29 : Informations spécifique à l'auto-anticorps.

Assemblées biologiques EPPIC

EPPIC (Evolutionary Protein-Protein Interface Classifier) fournit des informations à valeur ajoutée sur les assemblages biologiques dans les cristaux de protéines pour distinguer les interfaces biologiques des contacts cristallins. EPPIC Version 3 énumère tous les assemblages symétriques possibles avec une prédiction de l'assemblage le plus probable basée sur des scores probabilistes issus d'un score évolutif par paires.



Cartographier les emplacements génomiques vers/depuis PDB

L'API 1D-coordinates fournit des moyens de mapper entre les coordonnées génomiques et les positions PDB. Trouvez plus d'informations à ce sujet et d'autres API dans la [page des services Web](#).

Tutoriel API de coordonnées 1D



Figure 30 : Fonctionnalité d'assemblées biologiques.

détails du produit

Nom alternatif :	TPO
Cloner:	TPO 47
Hôte:	Souris
Isotype :	IgG1
Immunogène :	TPO humaine (thyroïde peroxydase).
Identifiant UniProt :	P07202
Réactivité de l'espèce :	Humain
Spécificité:	Reconnaît un épitope linéaire (aa 713-721) sur la protéine TPO humaine.
Applications:	IHC (PS), BM
Dilutions/conditions recommandées :	Immunohistochimie (coupes de paraffine) Western Blot (dilution 1:2-1:10).
Notes d'application:	Aide au diagnostic immunocytochimique de la malignité sur les ponctions à l'aiguille fine (FNA) des nodules thyroïdiens. Colore fortement la TPO humaine dans les tissus thyroïdiens normaux mais ne reconnaît pas la TPO humaine tumorale.
Formulation:	Surnageant stérile. 0,6 - 0,9 g/ml. Contient 0,1% d'azoture de sodium.
Expédition:	Expédié sur Blue Ice
Stockage à long terme :	+4°C
Statut réglementaire:	RUO - Utilisation en recherche uniquement

Figure 31 : Fiche d'anticorps contre la peroxydase thyroïdienne.

Tableau IV : acides aminés.

Amino Acid	Abbreviation 3-Lettres	Abbreviation 1 -Lettre	Codon(s)
Alanine	Ala	A	GCA, GCC, GCG, GCT
Arginine	Arg	R	CGA, CGC, CGG, CGT, AGA, AGG
Aspartic acid	Asp	D	GAC, GAT
Asparagine	Asn	N	AAC, AAT
Cysteine	Cys	C	TGC, TGT
Glutamic acid	Glu	E	GAA, GAG
Glutamine	Gln	Q	CAA, CAG
Glycine	Gly	G	GGA, GGC, GGG, GGT
Histidine	His	H	CAC, CAT
Isoleucine	Ile	I	ATA, ATC, ATT
Leucine	Leu	L	CTA, CTC, CTG, CTT, TTA, TTG
Lysine	Lys	K	AAA, AAG
Methionine	Met	M	ATG
Phenylalanine	Phe	F	TTC, TTT
Proline	Pro	P	CCA, CCC, CCG, CCT
Serine	Ser	S	TCA, TCC, TCG, TCT, AGC, AGT
Threonine	Thr	T	ACT, ACC, ACG, ACT
Tryptophan	Trp	W	TGG
Tyrosine	Tyr	Y	TAC, TAT
Valine	Val	V	GTA, GTC, GTG, GTT
STOP	-	-	TAG, TAA, TGA

Tableau V : Effectifs des cas malades selon les régions et la commune de Blida.

Wilaya	Nombre de patiente	Commune	Effectif
Blida	251	Blida	194
Alger	9	Beni Merad	2
Médeâ	33	Beni Tamou	2
Djelfa	6	Bouarfa	1
Biskra	1	Boufarik	17
Chlef	3	Bouinène	1
Constantine	1	Chebli	5
Tipaza	5	Cheffa	6
Ain Defla	4	El Affroun	5
Laghouat	1	Guerouaou	2
Tisemsilet	1	Mouzaia	5
Tiaret	1	Oued El Alleug	4
Total:	316	Ouled Yaïch	4
		Soumaâ	5

Tableau VI : Nombre de cas atteints sur fiches consultées.

Total	Autres maladies	Thyroïdie d'Hashimoto
12674	12358	316

Tableau VII : Effectif des cas atteints de maladies associées à la thyroïdite d'Hashimoto.

Maladies associées	Effectif
Allergie	9
anémie	5
Asthme bronchique	6
Cardiopathie	5
Diabète	12
Dépression	3
Eczéma	2
Endometriose	2
Gastrite	3
GMN	2
HTA	48
obésité	2
vitiligo	3
RAS	222

Tableau VIII : Antécédents des patientes (premier et deuxième degré) atteints de maladies.

	Goitre	HTA	Coeliaque	Diabète	Vitiligo
1er°	47	2	9	14	16
2eme°	41	2	21	5	19
RAS	234	313	285	297	281

Tableau IX : Nombre de patientes atteintes de la thyroïdite d'Hashimoto réparties par tranche d'âge.

tranche d'age	Nombre
[20-30]	61
[31-40]	68
[41-50]	98
[51-60]	53
[61-70]	24
[71-80]	9
[81-90]	3
Total	316

Tableau XII : Dosage de l'anti-thyroperoxydase selon chaque âge de patientes.

Age	Anti-TPO
20ans	929
20ans	292,91
20ans	25,45
21ans	419
21ans	87,7
21ans	746
22ans	250
22ans	1000
22ans	280,34
23ans	267
23ans	182,7
23ans	65
23ans	1660
23ans	1000
24ans	508
24ans	46
24ans	23,77
24ans	13,06
24ans	600,9
25ans	600
25ans	231,58
25ans	114,16

Tableau X : union de nombre de patiente selon leur stade de pré/ménopause.

Stade	Effectif
Ménopausée	109
Pré-ménopausée	41

Tableau XI : Etat des patientes détecté suite aux dosages de la thyrotropine.

Etat	Effectif
Hypothyroïdie	33
Euthyroïdie	189
Hyperthyroïdie	12
Hypo/Hyper	82
totale	316

Tableau XIII : Dosage des auto-anticorps chez 19 patientes

Patiente	Anti-TP	Anti-Tg
1	1	0,6
2	99,02	50,81
3	1120	152,72
4	1104	568
5	Abs	557
6	Abs	1092
7	292	133,8
8	ABS	82,52
9	382	439,4
10	Abs	176,53
11	Abs	39,18
12	87,7	54,5
13	161	294,5
14	292,4	92,8
15	269,9	121
16	1000	1000
17	132	1000
18	Abs	4000
19	134	681