

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 : Génétique

Thème

**Etude des facteurs épigénétiques impliqués dans le dysfonctionnement
de la thyroïde de l'Homme**

Présenté par :

MEBROUK Sabrine

ZERMANE Amina

Devant le jury :

Nom

M MOHAMED SAID R

Mme ZEROUTI K

Mme BELKHITER S

Grade / Lieu

MCA/Blida

MAA/Blida

MAA/Blida

Date de la soutenance :

30/06/2021

Qualité

Président

Examinatrice

Promotrice

Promotion : 2020/2021

Remerciements

- ♥ Avant tout nous sommes reconnaissantes à Allah pour la bonne santé et le bien-être qui ont été nécessaires pour accomplir ce travail.
- ♥ Nous adressons nos vifs remerciements à notre promotrice Mme BELKHITER Sihem Maitre assistante A de nous avoir guidées et encadrées tout au long de ce travail, vos encouragements nous ont poussées à donner le meilleur de nous-mêmes, merci pour votre écoute attentive et vos conseils qui nous ont permis d'orienter et d'améliorer notre rédaction.
- ♥ Nous remercions Dr MOHAMED SAID Ramdan chef d'option Génétique à l'université SAAD DAHLAB-Blida 1 pour sa bienveillance et ses encouragements, et pour sa bonté pour avoir accepté d'être président de jury car sa présence nous assurera la valorisation de notre projet, veuillez monsieur accepter notre profond respect.
- ♥ Nous remercions madame ZEROUTI K d'avoir accepté d'examiner ce travail, nous comptons sur vos remarques sans doute enrichissantes soyez assurée de notre reconnaissance et notre profond respect.
- ♥ Enfin on remercie tous nos enseignants qui nous ont donné les bases de la science tout au long de notre cursus.

Dédicaces

A la mémoire de mon père

Ce travail est dédié à mon père MEBROUK Yazid décédé trop tôt, qui m'a toujours poussée et motivée dans mes études, j'espère pouvoir lui rendre hommage par cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui a toujours prié pour lui.

A ma chère mère

Il est naturel que ma pensée la plus forte aille vers ma mère HAMIDANI epo MEBROUK Samia, à qui je dois la vie et une part essentielle de ma personnalité, qu'elle sache que l'amour qu'elle me donne continue à m'animer et me permet d'envisager l'avenir comme un défi, puisse dieu lui accorder santé, bonheur et longue vie.

A ma chère sœur MEBROUK Mehdi

A mon petit frère MEBROUK Mohamed Mehdi Hani

A toute la promotion Génétique 2020/2021

MEBROUK Sabrine

Dédicaces

Je dédie ce travail à mes chers parents

ZERMANE Mouloud & KACI Abla

Tous les mots ne peuvent exprimer ma gratitude pour tout ce que vous m'avez donné tout au long de ma vie et tout long de mes années d'études; grâce à votre amour, votre soutien, votre patience, vos prières et vos conseils j'ai pu arriver là où je suis aujourd'hui ; j'espère que vous serez fiers de moi ; que dieu vous protège tous les deux pour moi.

ZERMANE Amina

Résumé

Notre environnement a une influence sur les gènes par des modifications dites épigénétiques, comme le cas de certains polluants chimiques qui sont le résultat de l'industrialisation à grande échelle (usines, gaz d'échappement d'automobiles, etc.) ; tous ces polluants ont un effet néfaste sur la santé humaine notamment le dysfonctionnement de la glande thyroïdienne.

Notre étude vise à mettre en évidence la relation entre les différentes maladies thyroïdiennes et les différents facteurs qu'ils soient génétiques ou épigénétiques, nous avons donc établi une étude cas-témoins à partir d'un questionnaire électronique et sur papier en prospectant plusieurs wilayas de l'Algérie (Blida, Alger, Laghouat, Batna, Jijel, Tipaza, Constantine, Média, etc.) ; les facteurs qu'on a étudiés sont le sexe, le tabac, les antécédents familiaux, consommation de sel iodé, utilisation de produits détergents et cosmétiques, l'IMC et la prise de contraceptifs.

Grâce à des outils statistiques nous avons pu établir une relation étroite entre l'influence de l'environnement sur les pathologies thyroïdiennes.

Mots clés: Thyroïde, dysfonctionnement, facteur, épigénétique, génétique

Abstract

Our environment influences genes through so-called epigenetic modifications, such as the case of certain chemical pollutants which are the result of large-scale industrialization (factories, automobile exhaust, etc.); all these pollutants have a detrimental effect on human health, in particular the dysfunction of the thyroid gland.

Our study aims to highlight the relationship between the different thyroid diseases and the different factors, whether genetic or epigenetic, we therefore established a case-control study from an electronic questionnaire and on paper by prospecting several wilayas of Algeria (Blida, Algiers, Laghouat, Batna, Jijel, Tipaza, Constantine, Media, etc.); factors that have been studied are gender, smoking, family history, iodized salt intake, use of detergents and cosmetics, BMI, and contraceptive use.

By statistical tools we have been able to establish a close relationship between the influence of the environment on thyroid pathologies.

Keywords: Thyroid, dysfunction, factor, epigenetics, genetics

ملخص

إن محيطنا مسموم بكل الملوثات الناتجة عن التصنيع الحديث (المصانع، دخان السيارات، الخ)؛ كل هذه الملوثات لها تأثير ضار على صحة الإنسان عن طريق عوامل فوق جينية.

تهدف دراستنا إلى إبراز العلاقة بين مختلف أمراض الغدة الدرقية والعوامل التي يمكن أن تؤثر عليها، سواء كانت وراثية أو فوق جينية، لذلك قمنا بإعداد استبيان الكتروني وورقي وقمنا بنشره على مستوى ولايات مختلفة من الجزائر (البلدية، الجزائر العاصمة، الأغواط، باتنة، جيجل، تيبازة، قسنطينة، مدية.....).

العوامل التي قمنا بدراستها هي الجنس، التبغ، التاريخ العائلي للفرد، استهلاك الملح المعالج باليود، استخدام المنظفات ومستحضرات التجميل، مؤشر كتلة الجسم واستخدام وسائل منع الحمل. عن طريق وسائل إحصائية تم الاستخلاص بوجود علاقة وثيقة بين المحيط وأمراض الغدة الدرقية.

الكلمات المفتاحية: الغدة الدرقية، الاختلال الوظيفي، عامل، الوراثة، فوق الجينية.

Glossaire

Echographie: L'échographie est une technique d'imagerie employant des ultrasons ; elle est utilisée de manière courante en médecine humaine et vétérinaire, mais peut aussi être employée en recherche et dans l'industrie.

Épigénétique: Le terme épigénétique désigne les processus moléculaires permettant de moduler l'expression des gènes mais qui ne sont pas fondés sur des changements dans la séquence de l'ADN, ces modifications épigénétiques sont dynamiques et réversibles.

Goitre: Augmentation de taille de la thyroïde.

Hyperthyroïdie: Excès d'hormones thyroïdiennes dans le corps; provoqué par une activité excessive de la thyroïde ou par un traitement hormonal.

Hypothyroïdie: Insuffisance en hormones thyroïdiennes dans le corps; provoquée par une activité insuffisante de la thyroïde.

Iode 131: Iode radioactif qui endommage les cellules thyroïdiennes et qui au bout de plusieurs semaines ou plusieurs mois les détruit.

Métastase: Tumeur formée à partir de cellules cancéreuses qui se sont détachées d'une première tumeur et ont migré par les vaisseaux lymphatiques ou les vaisseaux sanguins dans une autre partie du corps où elles se sont installées.

Nodule: Formation anormale généralement arrondie et de petite taille cancéreuse ou non dans un organe ou à sa surface.

Thyroïdectomie: Est une intervention chirurgicale consistant à retirer tout ou une partie de la glande thyroïde. Elle est indiquée dans différentes pathologies thyroïdaires.

Thyroxine(T4): Est une hormone thyroïdienne agissant comme une pro hormone devant être désiodée en triiodothyronine ou T3, par la thyroxine 5'-désiodase pour être pleinement active.

Triiodothyronine(T3): Est une hormone thyroïdienne issue de la désiodation de la thyroxine, cette hormone affecte pratiquement tous les processus physiologiques de l'organisme, y compris la croissance biologique, le développement du corps, le métabolisme, la température corporelle et le rythme cardiaque.

TSH: Hormone produite par l'hypophyse qui agit sur la thyroïde en stimulant la production d'hormones thyroïdiennes; on parle aussi de thyroïdostimuline

Liste des abréviations

ADN: Acide Désoxyribo Nucléique

AITD: Auto Immune Thyroïde Disorders

Ac. anti-RTSH : Anticorps Anti-Récepteur de la TSH

ATS: Anti Thyroïdiens de Synthèse

BPA: Bis Phénol A

CA:Co Activateurs transcriptionnels

CD : Cadmium

CFT: Cancer Folliculaire de la Thyroïde

CPT: Cancer Papillaire de la Thyroïde

CT: Cancer Thyroïdien

DDT: Dichloro Diphényl Trichloroéthane

DNMT: DNA Methyl Transferases

EDC: Endocrine Disrupting Chemical

FT: Facteur de Transcription

GD : Graves Disease

HAT: Histone Acétyl Transférase

HT: Hashimoto's Thyroiditis

ORF: Open Reading Frame

PBBs: Poly Brominated Biphenyls

PCBs: Poly Chloro Biphényles

RET: code pour récepteur tyrosine kinase

RTSH : Récepteur de la TSH

T3: Triiodothyronine

T4: Thyroxine

Tg : Thyro Globuline

TPO:Thyro peroxydase

TSH: Thyroid-Stimulating Hormone

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

Liste des tableaux :

Tableau 1:Listes non exhaustives des perturbateurs endocriniens.....	6
Tableau2: Nombre de cas et de témoins dans les Wilayas de l'Algérie	21
Tableau 3 : Tableau récapitulatif des caractéristiques des cas et des témoins en effectifs et pourcentages	29
Tableau4: Relation entre la survenue de maladies thyroïdiennes et l'exposition à la fumée du tabac.	30
Tableau5: Relation entre l'apparition de maladies thyroïdiennes et l'exposition au stress	30
Tableau6: Relation entre les antécédents familiaux et l'apparition de maladies thyroïdiennes	31
Tableau7: Relation entre la consanguinité et l'apparition de maladies thyroïdiennes.....	31
Tableau8: Relation entre l'IMC et les maladies thyroïdiennes.....	32
Tableau9: Relation entre la consommation du sel iodé et l'apparition de maladies thyroïdiennes	32
Tableau 10 : Relation entre l'utilisation des produits détergents et la survenue de maladies thyroïdiennes	33
Tableau11: Relation entre l'utilisation du maquillage et la survenue de maladies thyroïdiennes.....	33
Tableau12: Relation entre l'utilisation de parfums et les maladies thyroïdiennes	34
Tableau 13 : Relation entre l'utilisation des teintés à cheveux et l'apparition des maladies thyroïdiennes	34
Tableau14: Relation entre l'exposition aux radiations médicales et les maladies thyroïdiennes	35
Tableau15: Relation entre la prise de contraceptifs et les maladies thyroïdiennes	35

Liste des figures :

Figure1: Structure de la glande thyroïde	4
Figure2: Méthylation de l'ADN et d'autres mécanismes épigénétiques.....	10
Figure 3 : Aspects de la chromatine au niveau de gènes suppresseurs de tumeur, dans les situations normale et tumorale.....	12
Figure4: Les microARNs en tant que suppresseurs de tumeurs et oncogènes.....	13
Figure5: Cancers papillaires.....	14
Figure6: Cancers vésiculaires (folliculaire)	15
Figure7: Thyroïdite lymphocytaire chronique (thyroïdite de Hashimoto).....	16
Figure8: Maladie de Graves, hyperplasie papillaire.....	18
Figure9: Répartition de l'échantillon selon le sexe (n=70)	26
Figure10: Répartition de l'échantillon selon l'âge	27
Figure11: Répartition des personnes interrogées selon leur secteur d'activité	28

Sommaire :

Remerciements

Dédicaces

Résumé

Abstract

Liste des abréviations

Liste des tableaux:

Tables des matières :

Introduction:	1
I Synthèse bibliographique	3
I.1 La glande thyroïdienne:	4
I.2 Les facteurs influençant le dysfonctionnement de la glande thyroïdienne:	5
I.2.1 Les facteurs génétiques:	5
I.2.2 Les facteurs épigénétiques:	6
I.2.2.1 L'influence des perturbateurs endocriniens sur les micro ARN	7
I.3 Mécanisme épigénétique	9
I.4 Pathologies thyroïdiennes	11
I.4.1 Cancer thyroïdien	11
I.4.1.1 Cancer papillaire de la thyroïde(CPT)	13
I.4.1.2 Cancer folliculaire de la thyroïde (CFT)	14
I.4.2 Hypothyroïdie:	15
I.4.2.1 La thyroïdite d'Hashimoto	16
I.4.3 Hyperthyroïdie:	17
I.4.3.1 La maladie de Basedow	17
I.5 Aspect thérapeutique:	18
I.5.1 Les traitements du cancer de la thyroïde	18
I.5.2 Les traitements de la maladie de Basedow et La thyroïdite d'Hashimoto	19
II Matériel et méthodes	20
II.1 Type d'étude	21
II.2 Durée et lieux de l'étude:	21
II.3 Description de l'échantillon:	22
II.4 Outils de recueil:	22
II.5 Paramètres étudiés	23
II.6 Analyse statistique des données	23
III Resultats et discussion	25
III.1 Résultats	26
III.1.1 Caractéristique de la population	26
III.1.1.1 Sexe	26

III.1.1.2	Age	27
III.1.1.3	Profession	28
III.1.2	Etude analytique	30
III.1.2.1	Tabac	30
III.1.2.2	Stress	30
III.1.2.3	Présence d'antécédents familiaux.....	31
III.1.2.4	Consanguinité.....	31
III.1.2.5	IMC (indice de masse corporelle)	32
III.1.2.6	Sel iodé.....	32
III.1.2.7	Produits détergents	33
III.1.2.8	Utilisation du maquillage.....	33
III.1.2.9	Utilisation de parfums	34
III.1.2.10	Utilisation des teintures pour cheveux.....	34
III.1.2.11	Exposition aux radiations médicales	35
III.1.2.12	Prise de contraceptif	35
III.2	Discussion	36
III.2.1	Sexe	36
III.2.2	Tabac	36
III.2.3	Stress	37
III.2.4	Présence d'antécédents familiaux.....	37
III.2.5	IMC (indice de masse corporelle)	37
III.2.6	Sel iodé.....	38
III.2.7	Produits détergents et produits cosmétiques.....	38
III.2.8	Exposition aux radiations médicales	39
III.2.9	Prise de contraceptif	39
conclusion :		41

Références bibliographiques

Listes des annexes

Introduction:

La glande thyroïde est indispensable au bon fonctionnement de notre organisme et les pathologies la concernant sont relativement fréquentes. Actrice essentielle au sein du système endocrinien, elle assure un grand nombre de fonctions primordiales à l'équilibre du corps. L'hormone principale fabriquée par la thyroïde, la thyroxine, participe à la régulation du métabolisme du corps et intervient notamment dans les processus de croissance, dans la différenciation des tissus et dans la régulation du développement physique et mental.

Cependant, les maladies thyroïdiennes sont relativement nombreuses dont le dysfonctionnement de la glande thyroïdienne qui est responsable de plusieurs pathologies parmi elles et les plus fréquentes sont l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie, les cancers de la thyroïde et la thyroïdite auto-immune ces dernières représentent deux classes de troubles thyroïdiens pouvant être associés à une exposition accrue de différents facteurs (Pitto et *al.*, 2020).

Le choix de ce sujet n'est pas anodin car les maladies thyroïdiennes ne cessent d'augmenter sachant que seul le cancer de la thyroïde est responsable de 567 000 cas dans le monde (Fiore et al., 2019).

En Algérie les maladies endocriniennes sont de plus en plus fréquentes. Le diabète et les pathologies thyroïdiennes, dont le cancer de la thyroïde, viennent en première position, des maladies endocriniennes qui touchent une population de plus en plus importante.

Le dépistage précoce est donc un enjeu de santé publique majeur. Aujourd'hui, les facteurs de risque des pathologies thyroïdiennes restent d'actualité on trouve parmi eux les antécédents familiaux mais aussi plusieurs facteurs existant dans l'environnement et qui ont une influence sur le génome par des modifications dites épigénétiques, comme le cas de certains polluants chimiques qui jouent le rôle de perturbateurs endocriniens, le stress, la carence en iode, l'irradiation, l'alimentation, les polluants, le tabac et la liste est longue, tous ces facteurs peuvent influencer le dysfonctionnement des hormones thyroïdiennes.

Notre étude est une enquête prospective type cas-témoin et comparaison des individus ayant développé la maladie à celle d'un groupe n'ayant pas développé la maladie. Nous nous sommes basées sur l'utilisation d'un questionnaire sur Survey Heart et d'un autre sur papier qui recueillent des données cliniques sur la population comprenant toutes les informations nécessaires sur la population d'étude, ces paramètres étudiés sont: le sexe, l'âge, antécédents familiaux, groupe sanguin, taille, poids, consanguinité, pathologie familiale, maladie chronique, habitudes alimentaires, etc.

L'analyse des données recueillies se fera par des outils de calcul médico-statistique permettant l'évaluation des indicateurs de risque et un facteur d'exposition et l'apparition de la maladie.

I Synthèse bibliographique

I.1 La glande thyroïdienne:

Thyroïde signifie « pareille à un bouclier », elle est plus communément reconnue par sa forme en papillon. De toutes les glandes endocrines elle représente la glande la plus accessible à l'évaluation ; son poids est physiologiquement proche de 20 grammes (Wémeau *et al.*, 2014).

La glande thyroïdienne est constituée de deux lobes réunis par un isthme. Les dimensions de chacun des lobes sont dépendantes du morphotype du sujet (Wémeau *et al.*, 2014)(figure 1.A) (Nilsson et Fagman, 2017).

Les unités fonctionnelles de la glande sont les follicules qui varient en taille et en forme, le type de cellules dans ces derniers sont les cellules folliculaires (ou thyrocytes) qui sont agencées autour des colloïdes (matériau de stockage riche en protéines) et chaque follicule est entouré d'un réseau de capillaires (figure 1.B)(Nilsson et Fagman, 2017).

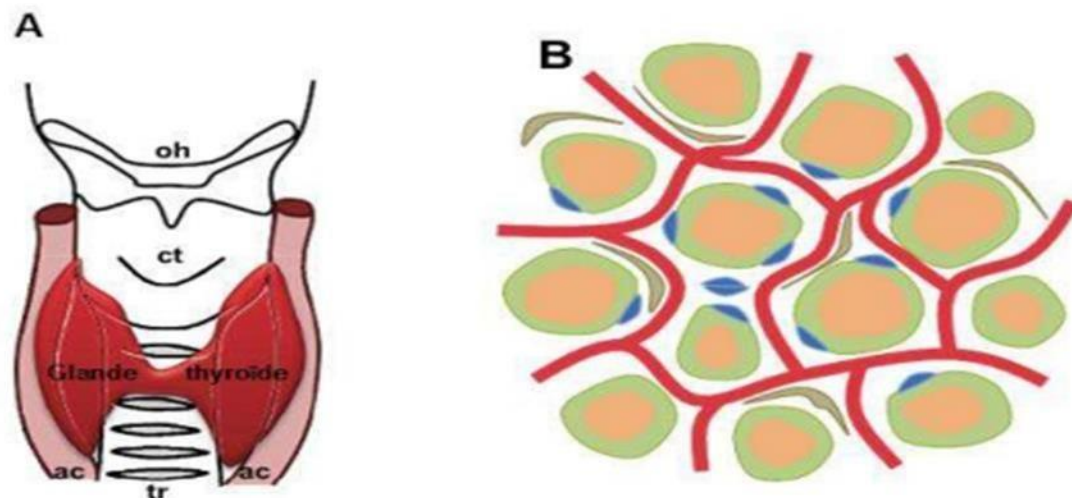


Figure 1 : A : La glande thyroïdienne. B : Les cellules folliculaires (ou thyrocytes).

oh : os hyoïde ; ct: cartilage thyroïdien ; tr: trachée ; ac: artère carotide. Structure de la glande thyroïde (Nilsson et Fagman, 2017).

I.2 Les facteurs influençant le dysfonctionnement de la glande thyroïdienne:

I.2.1 Les facteurs génétiques

Plusieurs facteurs génétiques sont impliqués dans le dysfonctionnement de la thyroïde parmi eux on trouve que l'activation de la voie de signalisation de la protéine kinase est effectuée par un mitogène(MAPK) résultant de mutations ponctuelles dans le gène BRAF (40% des cas CPT) ou RET / CPT (Réorganisé pendant la Transfection-RET)(18% des cas CPT)(Fiore et *al.*,2019).

Une fusion de gènes PAX8-PPAR a aussi été identifiée à une fréquence significative dans le carcinome folliculaire thyroïdien avec une translocation cytogénétique t (2 ; 3) (q13 ; p25) ; c'est donc une mutation pilote trouvée dans environ 30 à 35% des CFT (Raman et Koenig, 2014 ; Nikiforova et *al.*, 2002).

La prédisposition génétique joue également un rôle dans le processus pathogène de l'auto-immunité thyroïdienne, notamment le gène récepteur de TSH (RTSH) est aussi considéré comme un gène candidat important prédisposant à la maladie de Basedow parmi les polymorphismes nucléotidiques qui sont associés; on y trouve s179247, rs2284720, rs12101255,rs12101261,rs2268458 ; tous localisés dans l'intron 1 du gène RTSH mais le mécanisme d'induction de la maladie reste à confirmer(Tatulashvili et *al.*, 2018).

Cependant l'hypothèse proposée serait une diminution d'expression du gène du RTSH dans le thymus qui faciliterait la libération des lymphocytes T pathogéniques visant les récepteurs de TSH ; cette hypothèse a été renforcée par une étude montrant la diminution d'expression d'ARN messager(ARNm)du gène RTSH dans le thymus chez des patients atteints de maladie de Basedow et présentant le polymorphisme nucléotidique prédisposants179247 (Tatulashvili et *al.*,2018).

I.2.2 Les facteurs épigénétiques

L'environnement a une influence sur notre génome par des modifications dites épigénétiques, plusieurs facteurs existant dans l'environnement comme certains polluants, stress oxydatif ou autres peuvent influencer le dysfonctionnement des hormones thyroïdiennes.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé « les perturbateurs endocriniens sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle étrangères à l'organisme celles-ci sont utilisées à plusieurs fins industrielles, alimentaires, médicales ou autres, pouvant interférer avec le fonctionnement du système endocrinien et induire ainsi des effets néfastes sur l'organisme ou sur ses descendants » (Desbiolles et Gaillot, 2019).

Tableau 1: Listes non exhaustives des perturbateurs endocriniens (Vanlier et al., 2019; Fiore et al., 2019).

origine	fonctions	Substances(exemples)
Industrie	Incinération, isolation	Dioxines, Biphénylespolychlorés (PCBs)
Agriculture	Pesticides organochlorés, insecticides	DDT, méthoxychlor
	Herbicides, fongicides	Atrazine, vinclozoline
Usage domestique	Plastifiants	Phtalates
	Retardateurs de la flamme Cosmétiques	Biphénylespolybromés (PBBs) parabènes
	Contraceptifs	oestrogènes synthétiques
	Tabac	Benzène

L'exposition à un contaminant dans l'eau potable comme le cas du nitrate utilisé comme fertilisant peut avoir des effets néfastes sur la santé ; plusieurs études ont rapporté l'association entre l'ingestion de nitrate et l'augmentation du risque de tumeur thyroïdienne ; il a été suggéré que le NO peut interférer avec les modèles de méthylation en inhibant les différents isoformes d'enzymes de translocation (TET) ; qui sont responsables de l'élimination active du groupe méthyle via la catalyse de l'oxydation de la 5-méthylcytosine (5mC) en 5-hydroxy- (5hmC), 5-formly et 5-carboxy (Pitto et *al.*,2020).

Cependant certains polluants tels que le benzène (en fumée de cigarette et gaz d'échappement d'automobiles),diéthylnitrosamine(DEN) (dans la fumée de cigarette, et viande),et les médicaments chimiothérapeutiques peuvent augmenter considérablement la rupture des sites fragiles (Surtout pour les réarrangements RET/CPT dans les gènes),et donc ces polluants sont positivement associés au risque de cancer de la thyroïde(Fiore et *al.*,2019).

I.2.2.1 L'influence des perturbateurs endocriniens sur les micro ARN

Le stress oxydatif est généralement considéré comme l'une des principales raisons des altérations des miARN suite à l'exposition à des produits chimiques environnementaux ; par conséquent des changements dans l'expression des miARN par exposition à des substances toxiques pourraient contribuer à la carcinogenèse de la thyroïde (Pitto et *al.*, 2020).

Les miARN réagissent à de nombreux agents dont beaucoup sont également connus pour leur action en tant que EDC.

Le BPA (bisphénol A) et les particules riches en métaux ont déterminé une quantité de miR-222 plus élevée et qui contribuait au développement de CPT en ciblant PTEN (phosphatase et homologue de tension), un gène suppresseur de tumeur fondamental.

Cependant les miR-146 dont le niveau est augmenté par BPA (bisphénol A) et réduit par CD (cadmium) ; sont constamment régulés à la hausse dans le CPT a été signalé comme étant impliqué dans la régulation de l'oncogène Kit (Pitto et *al.*,2020;Le Pennec et Savagner,2011).

Tout comme le cancer papillaire le cancer folliculaire pourrait aussi être induit par les miARN les plus surexprimés pour ce type de cancer sont miR155, miR-187,miR-197 et miR-224 (Le Pennec et Savagner,2011).

Les miR-21 comme les miR-155 dont la régulation négative était corrélée à la GD ; contiennent des éléments de réponse aux œstrogènes dans leurs promoteurs et pourraient donc être soumis à une régulation des œstrogènes ; comme le BPA peut agir comme un agoniste des œstrogènes il a été suggéré que l'exposition au BPA pourrait interférer avec l'expression de cette classe de miARN (Pitto et *al.*,2020).

D'autres études ont souligné l'importance des miARN en tant que marqueurs de la réponse au traitement ; en fait les miR-23b-5p et miR-92a ont été significativement augmentés chez les patients GD qui ont obtenu une rémission ; tandis qu'un niveau réduit de marqueurs prédictifs pour le développement de l'AITD avec un mauvais pronostic (Pitto et *al.*,2020).

Les miR-142-5p, miR-142-3p et miR-146a ont montré une expression élevée dans la glande thyroïde HT ; la surexpression de miR-142-5p dans les thyrocytes HT a entraîné une réduction des taux d'ARNm et de protéines de claudines-1 ; sachant que les protéines claudines sont les principaux constituants des complexes de jonction serrée qui régulent la perméabilité des épithéliums donc l'expression réduite médiée par le miR-142-5p de la claudine-1 a conduit à une augmentation de la perméabilité de la monocouche de thyrocytes (Coppedè,2017).

I.3 Mécanisme épigénétique

L'épigénétique vient du grec ancien : Epi, situé au-dessus ; génétique, discipline biologique étudiant les gènes ; c'est l'étude de la modulation de l'expression des gènes en réponse à un signal extérieur; qu'ils' agisse d'un signal neuronal, hormonal, nutritionnel ou tout autre signal environnemental, tous ces signaux conduisant à une modulation de l'expression génique et qui sont désignés de "facteurs épigénétiques";ces facteurs vont aboutir à la mise en place de façon réversible sur l'ADN et les histones de groupements chimiques qui vont permettre "l'allumage" ou "l'extinction" des gènes. Donc la faculté d'un gène à être exprimé dépend de son accessibilité à diverses protéines nécessaires à son expression (sa transcription en une molécule d'ARN) (Saccomano et *al.*, 2020).

L'acétylation des histones (et l'absence de méthylation de l'ADN et des histones) résulte en une décondensation de la chromatine (et donc une possible expression des gènes) ; inversement, une méthylation de l'ADN et des histones (et une absence d'acétylation des histones) résulte en une compaction de la chromatine (et donc une répression, partielle ou totale, de l'expression génique) (Saccomano et *al.*, 2020).

La méthylation est régulée par des protéines telles que Dnmt et Tet qui sont impliquées dans l'addition active ou la modification chimique (comme l'hydroxyméthylation) de la méthylation de l'ADN.

Pour supprimer l'expression génique les Dnmts ciblent les sites CpG et méthylent activement l'ADN; l'activité catalytique de certains Dnmt est renforcée par l'association avec des queues d'histones et Dnmt3L.

Des protéines de liaison au méthyle telles que les MBD reconnaissent la méthylation de l'ADN ces dernières avec les Dnmts, recrutent des enzymes qui modifient les queues d'histones dont les histones désacétylases (HDAC) qui éliminent l'acétylation,et les histones méthyltransférases (HMT), les quels les histones méthylés et en conjonction avec la méthylation de l'ADN servent à réprimer d'avantage l'expression des gènes.

Dans les régions d'ADN avec transcription activée ; Tet supprime la méthylation de l'ADN et les queues d'histones ; ces régions contiennent souvent H3K4me 3 qui inhibe la liaison de Dnmt aux sites CpG non méthylés et maintient un environnement permissif pour la transcription

(Figure 2)(Moore,2012).

De plus, plusieurs classes d'ARN non codants, incluant les petites molécules à longues, ont un rôle important dans la régulation épigénétique de l'expression des gènes (WeiWei et *al.*, 2017).

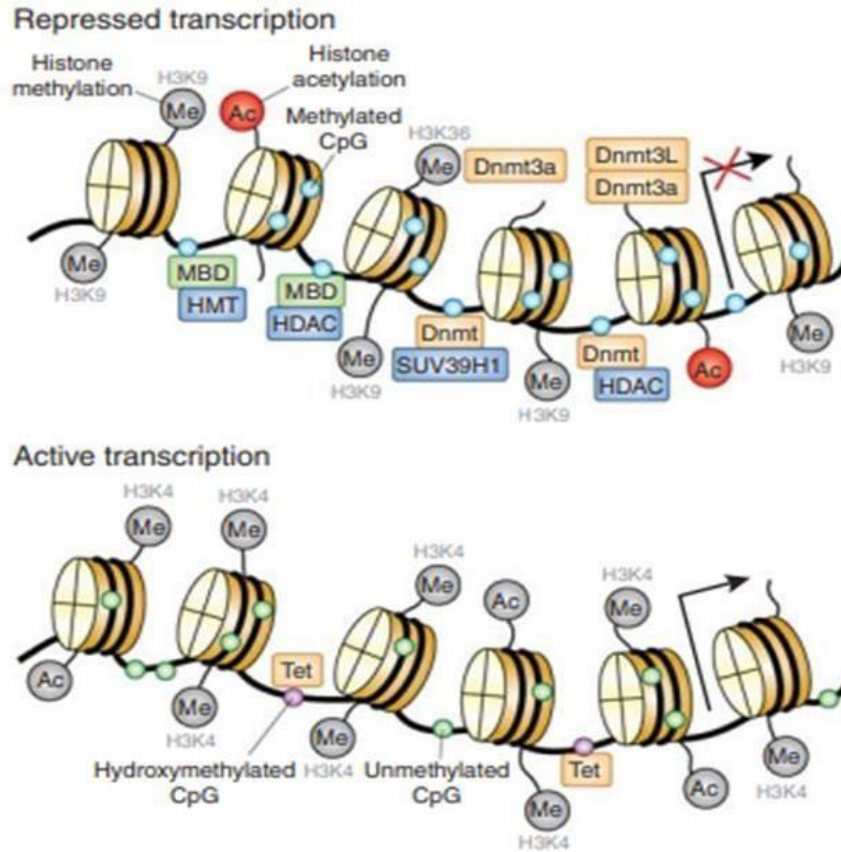


Figure2: Méthylation de l'ADN et d'autres mécanismes épigénétiques (Moore, 2012).

I.4 Pathologies thyroïdiennes

I.4.1 Cancer thyroïdien

Les cancers de la thyroïde sont considérés comme des situations rares et de bon pronostic ;leur incidence est en constante augmentation au cours des deux dernières décennies partout dans le monde et ils sont trois fois plus fréquents chez la femme que chez l'homme ; plus de 80 % des malades atteints de cancers thyroïdiens développent des variétés histologiques bien différenciées d'évolution lente que la chirurgie guérit tandis qu'une minorité présente des formes plus sévères de métastases (Wémeau et *al.*,2014).

Les cancers thyroïdiens différenciés représentent environ 90% de tous les cancers thyroïdiens y compris les histotypes papillaire et folliculaire.

Plusieurs études rapportent que les facteurs environnementaux et le mode de vie pourraient contribuer directement à ce phénomène (Fiore et *al.*,2019);en particulier les perturbateurs endocriniens qui agissent sur l'organisme par différents mécanismes (génétique,épigénétique).

La plupart des gènes présentent au niveau de leur promoteur et/ou de leur premier exon un nombre élevé de dinucléotides CpG regroupés dans des zones nommées îlots CpG. Dans une situation normale, la plupart des CpG en dehors des îlots sont méthylés (cercles noirs) tandis que les CpG des îlots ne sont pas méthylés (cercles blancs) ; dans cette région promotrice l'acétylation des histones permet de maintenir la chromatine dans un état « relâché » donc accessible aux complexes de transcription constitués notamment de facteur de transcription (FT) ; de protéines acétylant les histones (HAT) et de co-activateurs transcriptionnels (CA) alors que dans une situation tumorale, les profils de méthylation sont inversés avec une hypométhylation des CpG répartis le long du génome et dans les régions codantes et une hyperméthylation des îlots CpG au niveau des promoteurs ces CpG méthylés sont reconnus par des protéines à domaine MBD (methyl-CpG binding domain) responsables du recrutement des enzymes de modifications post-traductionnelles des histones (désacétylation [HDAC] et méthylation) ; des protéines responsables de la méthylation de l'ADN(DNMT)et des corépresseurs transcriptionnels(CR),cette zone devient alors inaccessible aux complexes de transcription empêchant ainsi l'expression du gène(figure3) (Deltour et *al.*,2005).

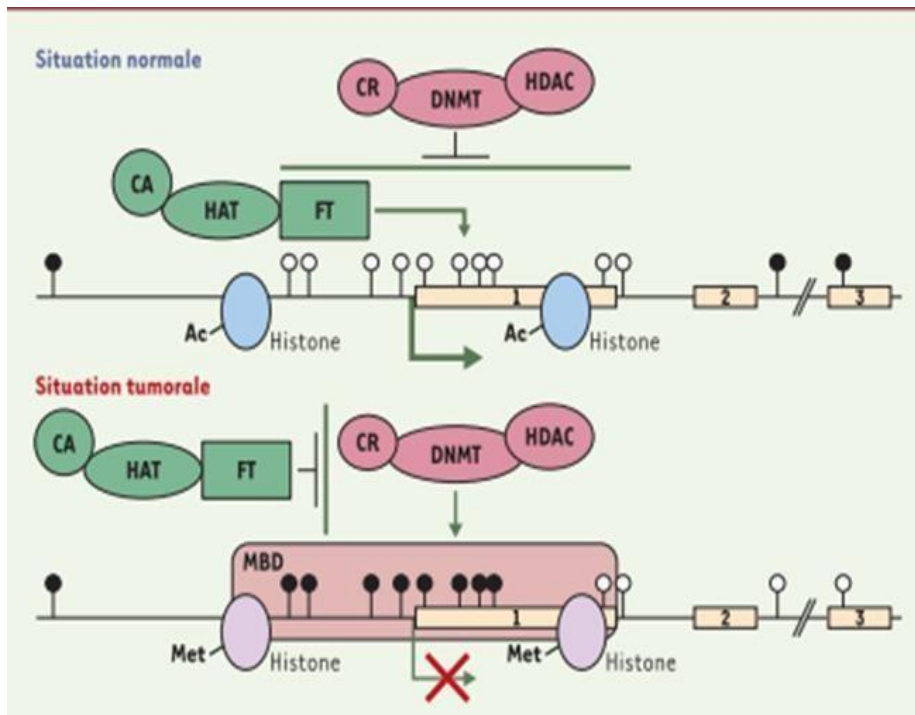


Figure3: Aspects de la chromatine au niveau de gènes suppresseurs de tumeur, dans les situations normale et tumorale (Deltour et *al.*, 2005).

La dérégulation de l'expression des miRs passe par différents aspects, l'amplification allélique (qui est typique des microARN oncogènes (miARN)) entraîne une diminution de l'expression des gènes cibles, y compris les cibles avec moins d'affinité (figure 4.a) tandis que la délétion génomique (qui est typique des miARN suppresseurs de tumeur) améliore l'expression du gène cible (figure 4.b)(Kasinski et Slack,2011).

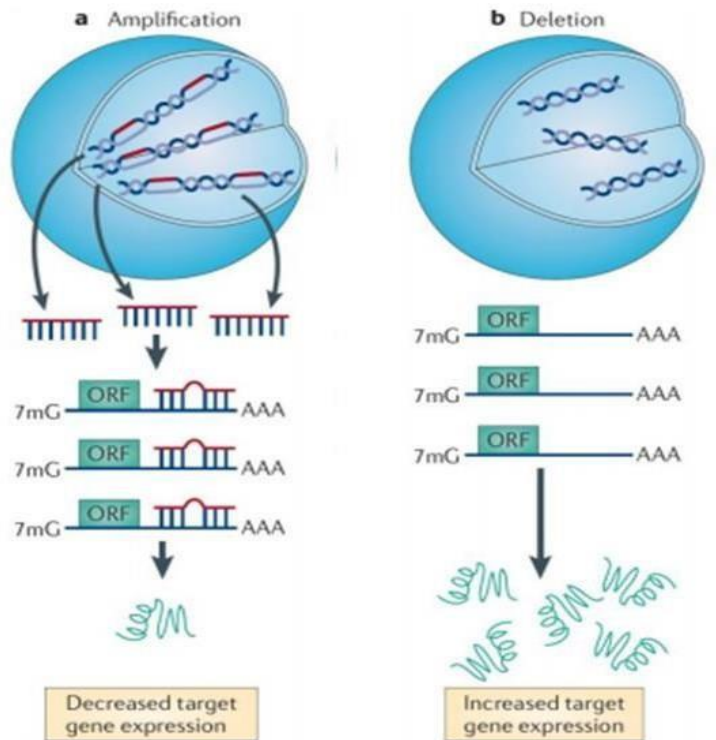


Figure4: Les microARNs en tant que suppresseurs de tumeurs et oncogènes (Kasinski et Slack, 2011)

I.4.1.1 Cancer papillaire de la thyroïde (CPT)

Le cancer thyroïdien papillaire constitue plus de 80% des tumeurs thyroïdiennes, il prédomine largement chez les sujets jeunes et débute habituellement avant l'âge de 40 ans ; il est généralement découvert à un stade précoce avec un très bon pronostic (Wémeau et *al.*, 2014).

Il se caractérise par l'existence de formations papillaires (figure 5) associées à des altérations nucléaires caractéristiques; les structures papillaires sont bordées par une monocouche de cellules malignes s'adossant à un axe fibreux et vasculaire, les noyaux ont fréquemment un aspect en « verre dépoli » ; un grand volume par rapport aux cellules normales et un contour irrégulier et des invaginations cytoplasmiques (Inserm-Afsset, 2008).

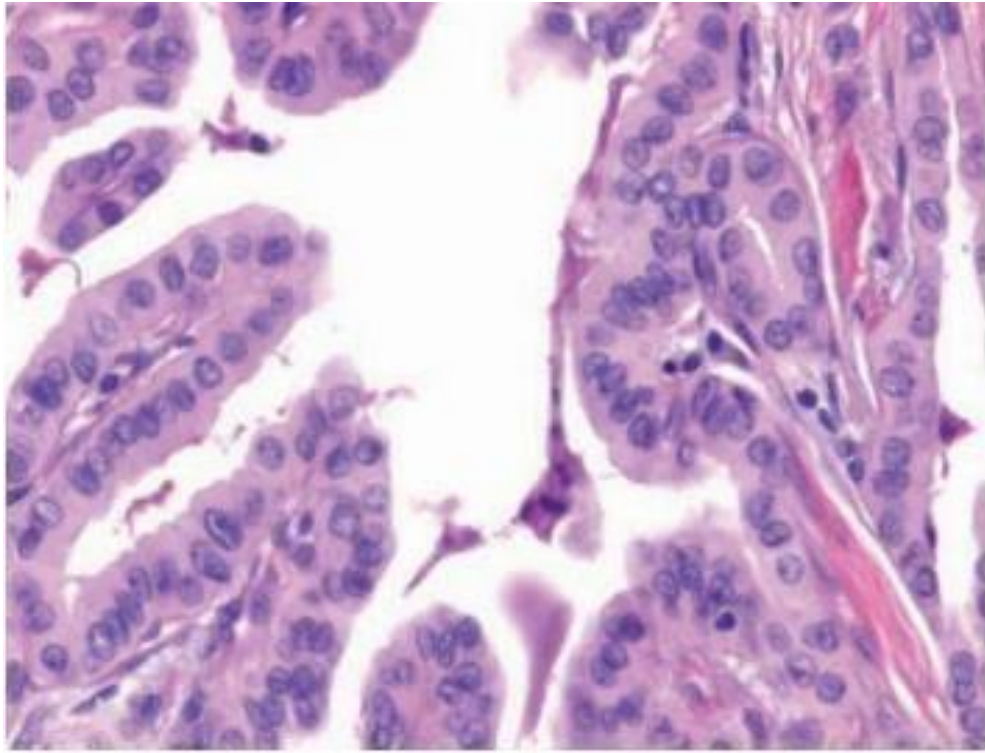


Figure5:Cancers papillaires (Inserm-Afsset.,2008).

I.4.1.2 Cancer folliculaire de la thyroïde (CFT)

Le cancer folliculaire ou vésiculaire constitue 10 à 15 % des cas de cancers thyroïdiens différenciés. La malignité est affirmée par la présence d'invasion de la capsule tumorale et/ ou l'existence d'embolies vasculaires ou lymphatiques, il survient plus tardivement au-delà de 40 ans (Wémeau et *al.*,2014).

Les cancers vésiculaires ou folliculaires bien différenciés fabriquent de véritables structures folliculaires isolées les unes des autres et stockant dans leur lumière la thyroglobuline, cette forme surtout dans sa variante encapsulée présente souvent une grande difficulté de diagnostic concernant l'affirmation de la malignité(figure6) (Inserm-Afsset.,2008).

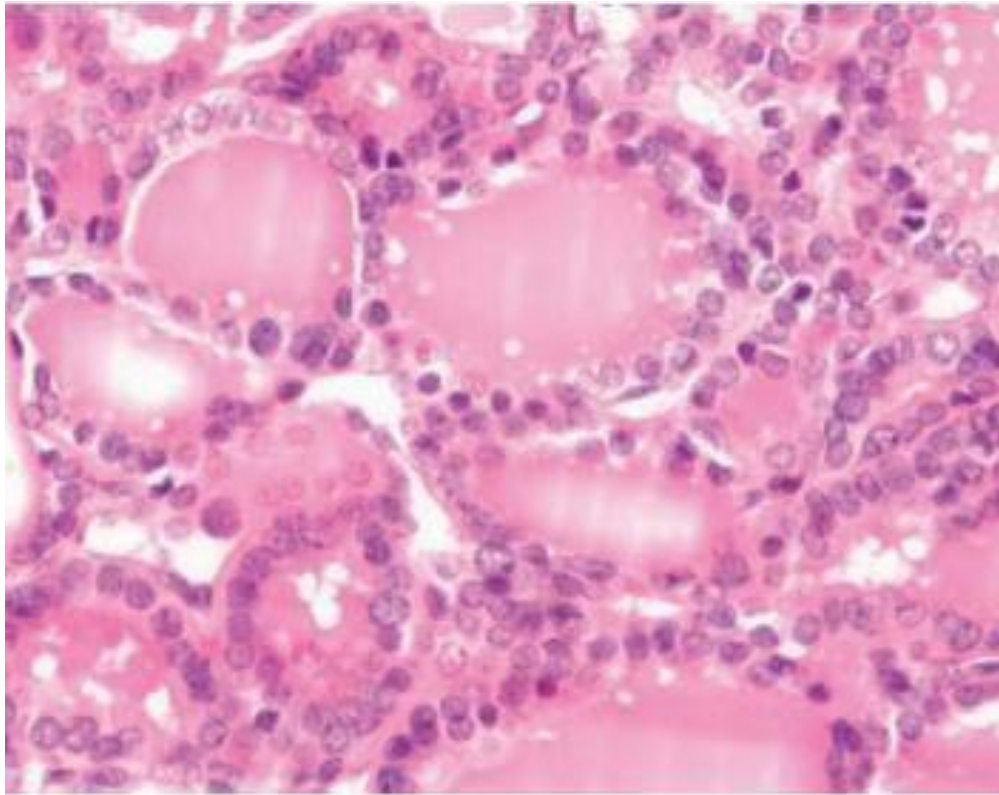


Figure6:Cancers vésiculaires (folliculaire)(Inserm-Afsset.,2008).

I.4.2 Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie désigne l'hypofonctionnement de la glande thyroïde ; elle est responsable d'une diminution de la production des hormones thyroïdiennes; c'est donc l'une des dysfonctions endocriniennes les plus fréquentes car elle touche environ 1 à 2 % de la population adulte avec une prédominance chez les femmes (sex-ratio proche de 1/10) et son incidence augmente avec l'âge (Wémeau et *al.*,2014).

L'hypothyroïdie est diagnostiquée initialement par le dosage de la TSH, c'est seulement lorsque la TSH est accrue qu'on mesure la T4 ; ensuite une enquête étiologique est requise pour identifier les causes évidentes conduisant à l'hypothyroïdie qu'elle soit iatrogène ou auto-immune en recherchant les anticorps antithyropéroxydases (anti-TPO) qui s'avère en règle positive en cas de thyroïdite auto-immune (Berthélémy et *al.*, 2015).

Les thyropathies auto-immunes constituent la première cause d'hypothyroïdie notamment la thyroïdite de Hashimoto (Wémeau et *al.*,2014).

I.4.2.1 La thyroïdite d'Hashimoto

Elle survient le plus souvent chez la femme entre 30 et 60 ans, le goitre caractéristique de la maladie est habituellement de volume modéré, homogène à peine irrégulier, indolore et très ferme.

La présence accrue d'anticorps antithyroperoxydases (dans 98% des cas) est aussi caractéristique de la maladie; l'échographie révèle une thyroïde hypertrophiée dans son ensemble, globalement hétérogène avec des plages hypo-échogènes plus ou moins bien limitées et des zones pseudonodulaires (Wémeau *et al.*,2014).

Des cellules folliculaires oncocytaires (montrant une puissance élevée) disposées en motif nodulaire avec un infiltrat lymphocytaire concomitant (Baloch et Livolsi,2012).

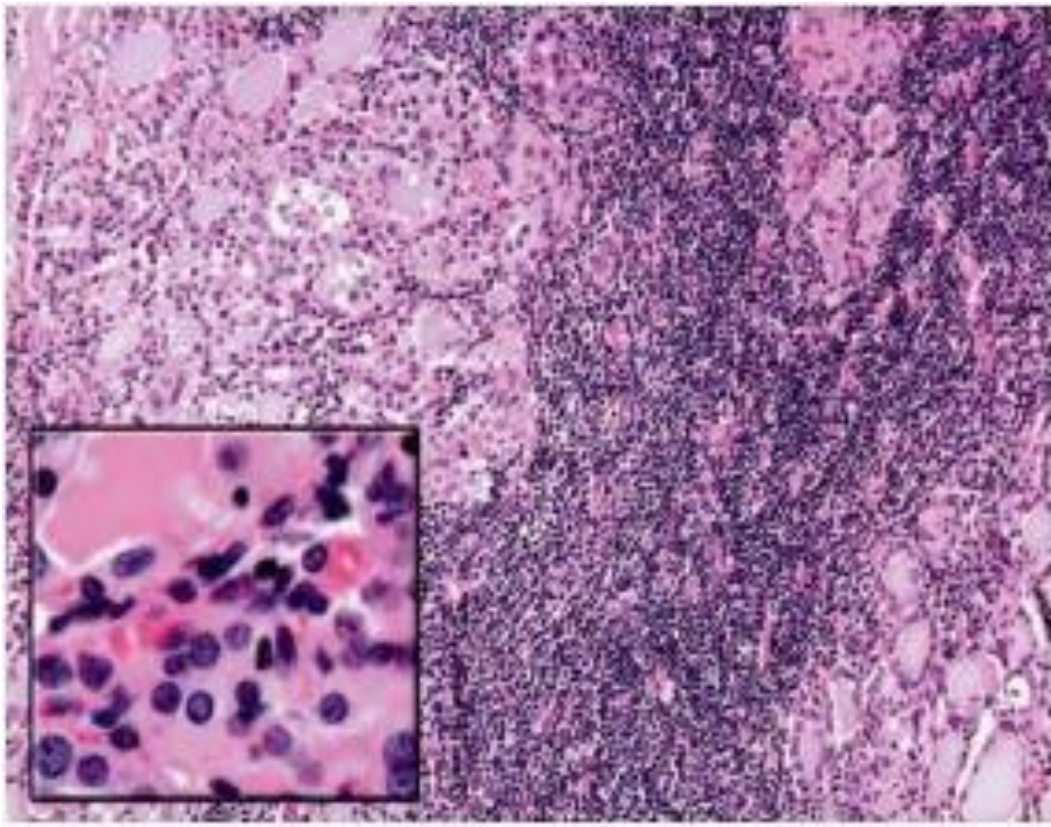


Figure7:Thyroïdite lymphocytaire chronique (thyroïdite de Hashimoto) (Baloch et Livolsi, 2012).

I.4.3 Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie désigne l'hyperfonctionnement de la glande thyroïde, celui-ci accroît la production hormonale conduisant à un état d'intoxication par les hormones thyroïdiennes (ou thyrotoxicose). Elle affecte 1 à 2 % de la population adulte féminine et 0.3% de la population masculine (Chanson et *al.*,2020).

Concernent le dosage de la TSH sérique, il est à réaliser en première intention, dans les formes typiques d'hyperthyroïdie la concentration de TSH est effondrée (inférieure à 0,01 mU/L), elle constitue le test le plus sensible et le plus spécifique des dysfonctions primitivement thyroïdiennes les dosages des formes libres de T3 et de T4 seront pratiqués en cas d'abaissement de la TSH (Wémeau et *al.*,2014).

Une enquête biologique parfois scintigraphique et échographique montre que les anticorps anti récepteur de la TSH (ac. anti-RTSH) sont présents dans 98 % des maladies de Basedow ; la thyroglobuline circulante (Tg) est accrue dans toutes les variétés d'hyperfonctionnement thyroïdien ;ainsi que la mesure de l'iodurie et de l'iodémie peut être utilisée pour la détection d'une sur charge iodée actuelle (Wémeau et *al.*,2014).

I.4.3.1 La maladie de basedow

La maladie de Basedow (Graves), maladie auto-immune de la glande thyroïde, est la cause la plus fréquente des hyperthyroïdies qui touche 0,5 à 2% de la population adulte et qui peut être induite par le stress, ou une prédisposition génétique (Ntyonga-Pono et Nsame,2017).

Elle survient à tous les âges, mais volontiers chez les jeunes femmes ; la présence d'anticorps anti-RTSH constitue un argument solide en faveur de l'origine basedowienne de l'hyperthyroïdie ; en échographie le parenchyme est globalement hypoéchogène et hypervasculaire (Wémeau et *al.*,2014).

Elle se caractérise par un élargissement diffus de la thyroïde jusqu'à plusieurs fois sa taille normale ; l'aspect microscopique montre une hypertrophie cellulaire et une hyperplasie (Baloch et Livolsi,2012).

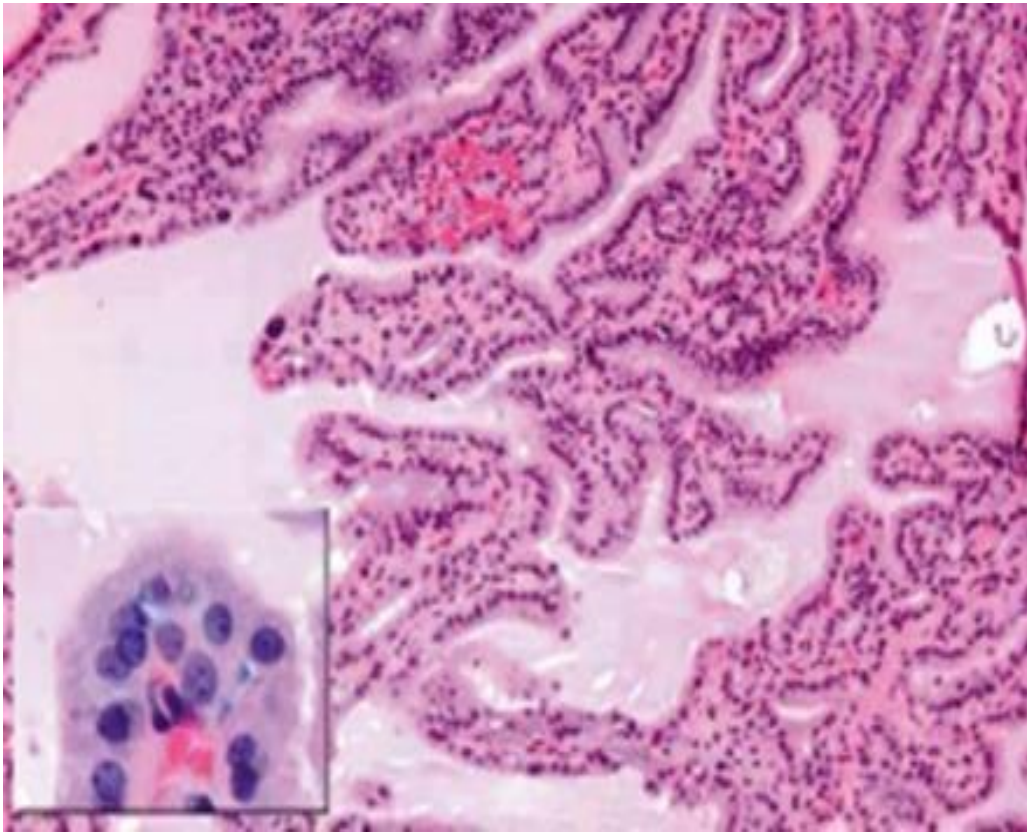


Figure8: Maladie de Graves, hyperplasie papillaire (Baloch et Livolsi, 2012).

I.5 Aspect thérapeutique :

I.5.1 Les traitements du cancer de la thyroïde

Le traitement du cancer de la thyroïde implique plusieurs étapes dont la chirurgie qui constitue la première étape ; le chirurgien procède à une thyroïdectomie totale c'est-à-dire à l'ablation de toute la glande thyroïde lorsque la tumeur mesure plus d'un 1cm de diamètre ; par la suite la prise de thyroxine (T4) est nécessaire pour compenser l'absence de thyroïde (Schlumberger et *al.*,2017).

L'utilisation de l'iode¹³¹ (un isotope radioactif de l'iode; qui est à la fois un moyen d'observation et un moyen de traitement de ces tissus) après l'intervention chirurgicale est par fois utile car l'iode ¹³¹ permet de voir s'il persiste quelques résidus thyroïdiens normaux ; et surtout si des tissus thyroïdiens cancéreux appelés métastases n'ont pas migré en dehors de la thyroïde vers d'autres parties du corps (Schlumberger et *al.*,2017).

Le cancer de la thyroïde est très hétérogène la compréhension de la biologie moléculaire a permis le développement de thérapies ciblées inhibant les différentes voies de signalisation impliquées dans l'oncogenèse ces dernières sont permis de changer le pronostic d'un cancer ayant peu d'options thérapeutiques.

Parmi ces thérapies, on trouve le Sorafénib qui est un inhibiteur tyrosine kinase multi-cibles qui bloque les multiples voies impliquées dans la pathogenèse du cancer différencié de la thyroïde ; l'effet anti tumoral du sorafénib semble meilleur dans les carcinomes papillaires que dans les carcinomes folliculaires ; le vemurafénib a aussi démontré une activité anti tumorale dans une étude chez les patients atteints de cancer papillaire de la thyroïde BRAFV600E muté (Lkhoyaali et *al.*,2014).

I.5.2 Les traitements de la maladie de basedow et La thyroïdite d'Hashimoto

Concernant la maladie de basedow un traitement médical par ATS y est habituellement prescrit pour une durée de 18 mois ; la thyroïdectomie totale ou subtotale peut être indiquée d'emblée en cas de nodule suspect associé ; alors que l'iode 131 peut également être utilisé même si cette pratique demeure rare (Wémeau et *al.*,2014).

D'autres thérapies fondées sur les miARN sont actuellement à l'étude dans différents domaines médicaux car elles représentent la cible de nouvelles approches thérapeutiques pour les maladies auto-immunes telles que la maladie de basedow (Tatulashvili et *al.*,2018).

Le traitement de la thyroïdite de Hashimoto repose sur l'administration d'hormone thyroïdienne à dose substitutive ; quand il est introduit précocement il contribue à la régression du volume du goitre et s'avère indispensable s'il existe déjà des signes d'hypothyroïdie; la posologie initiale de l'hormone thyroïdienne est déterminée en fonction de la masse corporelle du patient, de son état cardiovasculaire, de ses comorbidités concomitantes et de son statut de grossesse chez les femmes ; dans certains cas la pharmacothérapie et le remplacement hormonal peuvent ne pas être suffisants pour traiter les symptômes de la thyroïdite de Hashimoto et un traitement chirurgical est nécessaire (Wémeau et *al.*,2014;Parvathaneni et *al.*,2012).

II Matériel et méthodes

II.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective type cas-témoins et comparaison des individus ayant développé des maladies thyroïdiennes à celle d'un groupe n'ayant pas développé la maladie.

II.2 Durée et lieux de l'étude

L'étude s'étale du mois de Mars 2021 jusqu'au mois de Juin 2021.

Concernant le lieu de l'étude elle a été faite dans différentes wilaya de l'Algérie.

Tableau2 : Nombre de cas et de témoins dans les Wilayas de l'Algérie

Wilaya prospectée	Nombre de cas	Nombre de témoins
Laghouat	0	1
Batna	0	1
Blida	25	23
Alger	4	4
Jijel	1	0
Skikda	0	1
Constantine	1	0
Médéa	3	1
Mascar	0	1
Tipaza	1	2
Naama	0	1

II.3 Description de l'échantillon

La population étudiée est prise au hasard ; elle est constituée de 70 personnes (35 témoins et 35 cas) présentant une hypothyroïdie, une hyperthyroïdie ou un cancer thyroïdien et qui résident en Algérie.

- Les critères d'inclusion dans l'enquête sont :
 - Les personnes complètement saines (témoins) et les patients ayant une hypothyroïdie, hyperthyroïdie ou cancer (cas).
 - Les personnes qui résident en Algérie.
- Les critères d'exclusion de l'enquête sont:
 - Les enfants et les personnes de moins de 17ans.

II.4 Outils de recueil

Les données ont été recueillies grâce à deux questionnaires l'un sur papier et l'autre électronique (Survey Heart) ; les deux questionnaires sont destinés aux populations saines et malades en mêmes temps.

Les deux questionnaires sur papier et électroniques ont été distribués et partagés en mois de Mars 2021 dans les hôpitaux, cliniques privées et sur les réseaux sociaux ; les questionnaires sont remplis par une population de 70 personnes prises au hasard dont 35 témoins sains et 35 cas d'hypothyroïdie, hyperthyroïdie, et cancer thyroïdien.

Les deux questionnaires sont destinés aux personnes saines et atteintes ; ils contiennent tous les deux 29 questions ; 16 sont des questions ouvertes ou à choix multiples laissant un libre choix de réponse contre 13 qui nécessitent une simple réponse par un «Oui» ou «Non».

Les questions se basent sur l'identification des participants, l'exposition aux facteurs de risque, leurs habitudes alimentaires, l'exposition aux différents produits chimiques, l'atteinte ou non d'une pathologie thyroïdienne ou d'autres pathologies, ainsi que la prise de médicament (questionnaire dans l'annexe).

II.5 Paramètres étudiés

Les paramètres recueillis sont : le sexe, l'âge, le poids, groupe sanguin, le lieu de résidence, profession, type de dysthyroïdie (hyperthyroïdie, hypothyroïdie, ou nodules thyroïdiens cancéreux), prise de médicament, consanguinité, régime alimentaire, tabagismes, stress, utilisation de produits chimiques.

II.6 Analyse statistique des données

Les données de notre étude ont été saisies sur Microsoft Excel2016.

L'analyse des données recueillies se fera par des outils de calcul médico-statistique effectués par le logiciel Graph Pad Prism (version 8.0.1) permettant l'évaluation des indicateurs de risque et un facteur d'exposition et l'apparition de la maladie. Les variables qualitatives calculées sont le :

- Khi 2 ou Khi carré qui est un test de liaison permettant de vérifier s'il existe une relation entre le risque d'exposition et la maladie.
- Si $X^2 \geq 3.84$: Liaison statistiquement significative entre la maladie et le risque d'exposition et il y a moins de 5 chances sur 100 que la distribution résulte de hasard, c'est-à-dire alpha (ou la probabilité pour X^2) est égale ou inférieure à 0,05 pour un nombre de degrés de liberté (ddl) égal à (1). Selon la table du X^2 avec ddl=1.

$X^2 \geq 3.841$, la probabilité alpha (ou degré de signification p) ≤ 0.05 .

Nous avons également calculé l'odds Ratio (OR) : le rapport des taux de la maladie chez les individus exposés et non exposés.

Lorsque l'odds ratio est inférieur à 1, la survenue de la maladie est moins fréquente chez les personnes exposées par rapport aux personnes non exposées. Cependant, un odds ratio supérieur à 1 montre que la maladie aurait été plus fréquente chez les personnes exposées contrairement aux non exposées.

L'odds ratio est calculé comme suit :

	Cas	Témoi
Exposé	A	B
Non	C	D

OR odds Ratio= $(A \cdot D / B \cdot C)$

III Resultants et discussion

III.1 Résultats

III.1.1 Caractéristique de la population

III.1.1.1 Sexe

La répartition de la population en fonction du sexe est représentée dans la figure9.

Nous avons remarqué une prédominance féminine évidente qui est de 48,571% de cas et 37,14% de témoins contre 1,428% de cas et 12,857% de témoins dans la population masculine.

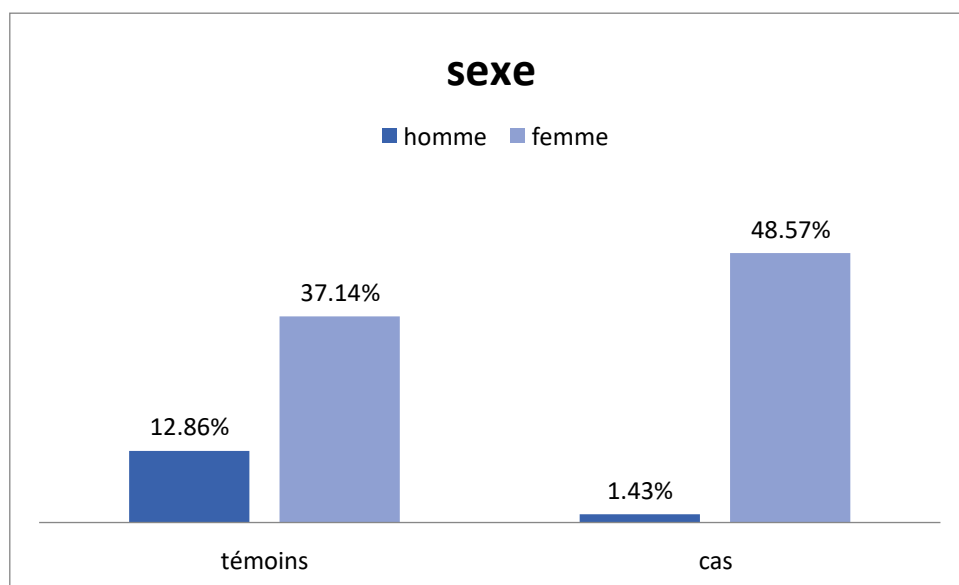


Figure9 : Répartition de l'échantillon selon le sexe (n=70)

III.1.1.2 Age

La répartition de l'échantillon selon l'âge est représentée dans la figure10.

La population étudiée touche toutes les classes d'âge allant de 18 ans jusqu'à plus 61 ans, la plus forte proportion de cas est de 14,29% dans la classe de 51-61 ans suivie de 11,43% de cas dans les deux classes d'âge 19-39ans et 40-50ans.

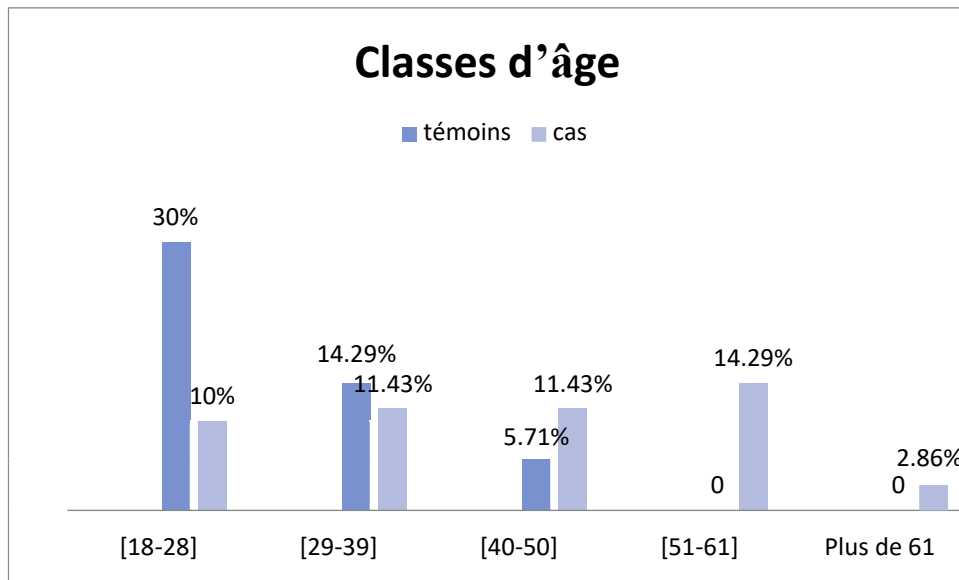


Figure10 : Répartition de l'échantillon selon l'âge

III.1.1.3 Profession

La répartition de l'échantillon selon le secteur d'activité est représentée dans la figure 11.

On remarque que la population est répartie sur plusieurs secteurs (santé, éducation, administration, travail libéral et sans emploi) la plus forte proportion 24% de cas représente les participants sans profession.

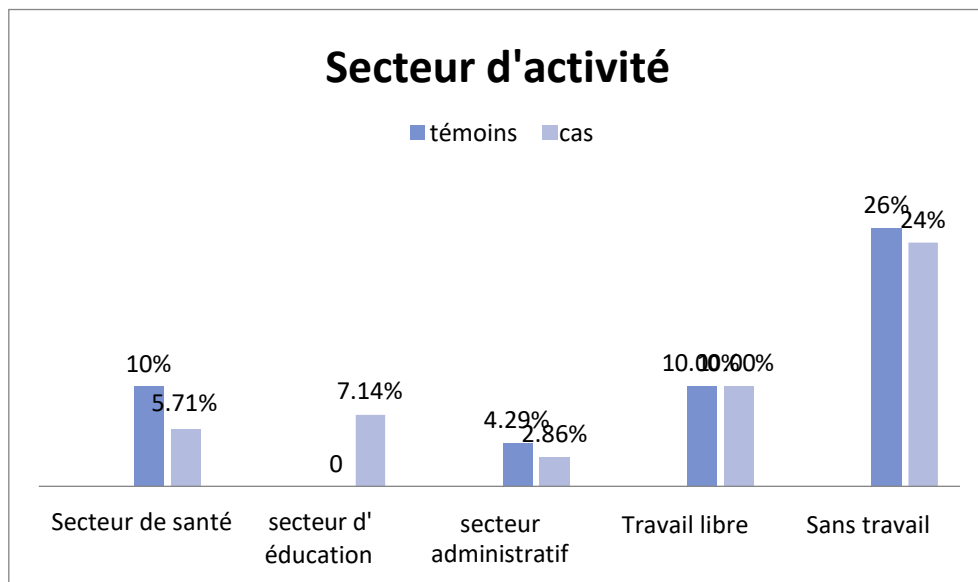


Figure 11: Répartition des personnes interrogées selon leur secteur d'activité

Tableau3 : Tableau récapitulatif des caractéristiques des cas et des témoins en effectifs et pourcentages.

		cas		témoins	
		effectif	pourcentage	effectif	pourcentage
sexe	femme	34	48,57%	26	37,14%
	homme	1	1,43%	9	12,86%
âge	[18-28]	7	10%	21	30%
	[29-39]	8	11,43%	10	14,29%
	[40-50]	8	11,43%	4	5,71%
	[51-61]	10	14,29%	0	0
	plusde61	2	2,86%	0	0
secteur d'activité	Secteur des anté	4	5,71%	7	10%
	Secteur d'éducation	5	7,14%	0	0
	Secteu radministratif	2	2,86%	3	4,29%
	travail libre	7	10,00%	7	10,00%
	Sans travail	17	24%	18	26%

III.1.2 Etude analytique

III.1.2.1 Tabac

La valeur du khi2 est non significative, il n'existe pas de lien entre la survenue d'une maladie thyroïdienne et l'exposition à la fumée du tabac, le P value est supérieur à 0.05 donc il est non significatif.

La valeur de l'odds ratio n'est pas interprétable.

Tableau4 : Relation entre la survenue de maladies thyroïdiennes et l'exposition à la fumée du tabac.

	cas	témoins	total	khi²	P value	OR
Exposés	14	14	28	0,29	0,6234	1,31
Non exposés	16	21	37			

III.1.2.2 Stress

La valeur du khi2 est non significative donc, l'apparition de la maladie thyroïdienne est indépendante de l'exposition au stress, le P value est supérieur à 0.05 donc il est n'est pas significatif.

L'odds ratio n'est pas interprétable.

Tableau5 : Relation entre l'apparition de maladies thyroïdiennes et l'exposition au stress

	cas	témoins	total	khi²	P value	OR
Exposés	27	28	55	0,22	0,7547	1,35
Non exposés	5	7	12			

III.1.2.3 Présence d'antécédents familiaux

La valeur du khi2 est non significative, il n'existe pas de lien entre les antécédents familiaux et l'apparition de pathologies thyroïdiennes, le P value est supérieur à 0.05 donc il n'est pas significatif

L'odds ratio n'est pas interprétable.

Tableau6 : Relation entre les antécédents familiaux et l'apparition de maladies thyroïdiennes

	cas	témoins	total	khi²	P value	OR
Exposés	26	18	44	0,15	0,7672	0,7912
Non exposés	8	7	15			

III.1.2.4 Consanguinité

La valeur du khi2 est significative donc il existe un lien entre la consanguinité et la survenue de maladies thyroïdiennes, le P value est inférieur à 0.05 donc il est significatif.

L'odds ratio est inférieur à 1 donc l'évènement est moins fréquent chez les consanguins que chez les non consanguins.

Tableau7 : Relation entre la consanguinité et l'apparition de maladies thyroïdiennes

	cas	témoins	total	khi²	P value	OR
Exposés	4	13	17	5,36	0,0261	0,24
Non exposés	28	22	50			

III.1.2.5 IMC (indice de masse corporelle)

La valeur du khi2 est significative ; donc un lien entre l'IMC et le développement des maladies thyroïdiennes existe, le P value est inférieur à 0.05 donc il est significatif.

La valeur de l'odds ratio est supérieure à 1 ce qui signifie que le risque d'apparition de la maladie est 13.89 fois plus chez les personnes obèses que chez les personnes avec un poids normal.

Tableau8 : Relation entre l'IMC et les maladies thyroïdiennes

	cas	témoins	total	khi²	P value	OR
Exposés	16	2	18	14,66	0,0002	13,89
Non exposés	19	33	52			

III.1.2.6 Sel iodé

La valeur du khi2 est non significative, il n'existe pas de lien entre le développement d'une maladie thyroïdienne et la consommation de sel iodé, le P value est supérieur à 0.05 donc il n'est pas significatif.

L'odds ratio n'est pas interprétable.

Tableau9 : Relation entre la consommation du sel iodé et l'apparition de maladies thyroïdiennes

	cas	témoins	total	khi²	P value	OR
Exposés	24	29	53	0,62	0,5508	0,62
Non exposés	8	6	14			

III.1.2.7 Produits détergents

La valeur du khi2 est significative donc un lien entre la survenue d'une maladie thyroïdiennes et l'utilisation des produits détergents existe, le P value est significatif.

La valeur de l'odds ratio est supérieure à 1 ce qui signifie que le risque d'apparition de la maladie est 8.35 fois plus chez les personnes exposées au produit détergent que chez les non exposées.

Tableau10 : Relation entre l'utilisation des produits détergents et la survenue de maladies thyroïdiennes

	cas	témoins	total	khi ²	P value	OR
Exposés	31	26	57	4,92	0,0539	8,35
Non exposés	1	7	8			

III.1.2.8 Utilisation du maquillage

Le test khi2 n'est pas significatif donc il n'existe pas de relation entre l'utilisation du maquillage et l'apparition de maladies thyroïdiennes, le P value est supérieur à 0.05 donc il n'est pas significatif.

L'odds ratio n'est pas interprétable.

Tableau11 : Relation entre l'utilisation du maquillage et la survenue de maladies thyroïdiennes

	cas	témoins	total	khi ²	P value	OR
Exposés	11	16	27	1,33	1,33	0,56
Non exposés	21	17	38			

III.1.2.9 Utilisation de parfums

Le test khi² est significatif donc il existe un lien entre l'utilisation de parfums et le développement de maladies thyroïdiennes, le P value est inférieur à 0.05 donc il est significatif.

L'odds ratio est inférieur à 1 donc l'évènement est moins fréquent chez les gens exposés que chez les non exposés.

Tableau12 : Relation entre l'utilisation de parfums et les maladies thyroïdiennes

	cas	témoins	total	khi ²	P value	OR
Exposés	13	26	39	7,79	0,0068	0,24
Non exposés	19	9	28			

III.1.2.10 Utilisation des teintures pour cheveux

Le test khi 2 est significatif donc il existe un lien entre l'utilisation des teintures pour cheveux et la survenue de maladies thyroïdiennes, le P value est inférieur à 0.05 donc il est significatif

L'odds ratio est supérieur à 1 donc le risque d'apparition de la maladie est 8,306 fois plus fréquent chez les personnes qui font des teintures que ceux qui ne le font pas.

Tableau13 : Relation entre l'utilisation des teintures pour cheveux et l'apparition des maladies thyroïdiennes.

	cas	témoins	total	khi ²	P value	OR
Exposés	26	12	38	5,83	0,0002	8,306
Non exposés	6	23	29			

III.1.2.11 Exposition aux radiations médicales

La valeur du khi2 est non significative donc il n'y a pas de lien entre l'exposition aux radiations et la survenue de maladies thyroïdiennes, le P value est supérieur à 0.05 donc il n'est pas significatif.

L'odds ratio n'est pas interprétable.

Tableau14 : Relation entre l'exposition aux radiations médicales et les maladies thyroïdiennes

	cas	témoins	total	khi²	P value	OR
Exposés	25	23	48	1,02	0,3919	1,81
Non exposés	6	10	16			

III.1.2.12 Prise de contraceptif

Le test khi2 est significatif donc il existe un lien entre la prise de contraceptif et la survenue de maladies thyroïdiennes, le P value est inférieur à 0.05 donc il est significatif

L'odds ratio est supérieur à 1 donc le risque d'apparition de la maladie est 8.61 fois plus fréquent chez les femmes qui prennent une contraception que celles qui ne la prennent pas

Tableau15 : Relation entre la prise de contraceptif et les maladies thyroïdiennes

	cas	témoins	total	khi²	P value	OR
Exposés	12	2	14	8,93	0,0057	8,61
Non exposés	23	33	56			

III.2 Discussion

Ce travail s'intéresse à une éventuelle relation entre des facteurs de risque et des maladies de la thyroïde ; dans cette enquête qui est menée chez une population de 70 personnes prises au hasard grâce à deux questionnaires électroniques et sur papiers nous avons réussi à collecter des échantillons de différentes wilayas de l'Algérie.

III.2.1 Sexe

Dans les cas de nos échantillons nous avons trouvé 48,571% de femmes contre seulement 1,428% d'hommes ce qui reflète une prédominance féminine des pathologies thyroïdiennes.

Nos résultats s'accordent avec plusieurs autres études épidémiologiques où la prédominance féminine de pathologies thyroïdiennes est souvent fréquente comme l'a démontré (Cossu et *al.*,2013 ; Adjabi,2018)

Comme exemple pour expliquer en partie la prépondérance féminine dans l'étiologie de l'AITD il a été suggéré que XCI asymétrique joue un rôle médié par des mécanismes épigénétiques, une étude chez des patients atteints de AITD a révélé que la proportion de XCI asymétrique n'était pas significativement différente par rapport aux sujets témoins, mais était plus élevée chez les patients atteints de GD intraitable que chez ceux avec GD en rémission, et chez les patients avec HT sévère que chez ceux avec une HT légère, ce qui suggère qu'une XCI asymétrique est probablement liée au pronostic de l'AITD, plus tôt qu'à son développement (Coppedè,2017).

III.2.2 Tabac

Dans nos échantillons nous avons compté 28 personnes exposées contre 37 non exposées au tabac ; ces chiffres s'expliquent par le fait que nos échantillons se composent majoritairement de femmes sachant que dans la société algérienne très peu de femmes sont fumeuses ; donc aucune association ne peut être attribuée entre l'exposition au tabac et le risque de pathologies thyroïdiennes étudiées.

Dans la littérature une étude n'a trouvé aucune association entre la concentration de TSH parmi les personnes exposées à la fumée du tabac par rapport à celles qui n'étaient pas exposées (Benedict et *al.*,2012).

Cependant une autre étude a mis en évidence que les tabagismes actif et passif étaient associés à un risque plus élevé d'avoir des niveaux de TSH significativement plus bas que les non-fumeurs ; suggérant qu'il y avait un effet inhibiteur de l'exposition à la fumée de cigarette sur la thyroïde (Soldin et *al.*,2009), le benzène qu'on trouve dans la fumée des cigarettes peut augmenter considérablement la rupture des sites fragiles (Surtout pour les réarrangements RET / CPT dans les gènes) et donc induire le cancer de la thyroïde (Fiore et *al.*,2019).

III.2.3 Stress

Dans notre étude nous n'avons trouvé aucun lien entre le stress et l'apparition de maladies thyroïdiennes, cependant dans la littérature il a été établi qu'une relation peut être démontrée que le stress chronique a pour conséquence, un taux de cortisol élevé, une hormone qui peut causer certains dommages à la glande thyroïde et ralentir l'absorption des hormones thyroïdiennes (Breton, 2015 ; Bousbaine et *al.*,2020).

III.2.4 Présence d'antécédents familiaux

Dans notre étude nous n'avons pas trouvé de lien concret entre les antécédents familiaux et les maladies thyroïdiennes.

Nos résultats ne s'accordent pas avec la littérature qui a trouvé une relation significative entre les dysthyroïdies et les antécédents familiaux, une étude qui a démontré que le risque chez les frères et sœurs de parents atteints de AITD est beaucoup plus élevé ; et que ces parents pourraient être les enfants, les frères, les sœurs, les parents, les grands-parents, les oncles ou les tantes, etc.(Strieder et *al.*, 2008).

III.2.5 IMC (indice de masse corporelle)

Nous avons trouvé une relation entre les maladies thyroïdiennes et l'indice de masse corporelle ; les obèses ont 13.89 fois plus de risque de développer une dysthyroïdie par rapport à ceux qui ont un poids normal.

Nos résultats concordent avec ceux de Iacobellis et *al* (2005) et Bousbaine et *al* (2020), qui ont démontré que le TSH pourrait présenter un marqueur d'équilibre énergétique altéré chez les femmes très obèses mais sans complications.

III.2.6 Sel iodé

Nos résultats ont montré qu'il n'existe aucun lien entre la consommation de sel iodé et les maladies thyroïdiennes contrairement à certains auteurs qui ont démontré une corrélation entre l'apport en iode et les maladies thyroïdiennes. En revanche, un apport élevé en iode peut entraîner l'apparition de maladies thyroïdiennes telles que la thyroïdie d'Hashimoto, et hyperthyroïdie par un mécanisme à long terme (Hengqiang et *al.*,2014).

III.2.7 Produits détergents et produits cosmétiques

Dans notre étude nous avons trouvé un lien concret entre l'utilisation de (détergents, parfums, et teintures pour cheveux) et les maladies thyroïdiennes ; contrairement à l'utilisation du maquillage dont l'association est négative avec les pathologies thyroïdiennes.

Dans la littérature le lien est positif car beaucoup de perturbateurs endocriniens existent dans la composition du produit parmi ces composés on trouve le Triclosan qui est une molécule entrant dans la composition chimique des produits antibactériens qui perturbent la thyroxine chez le rat (Paul et *al.*,2010 ; Adjabi,2018; Bousbaine et *al.*,2020).

Le Bisphénol A (BPA) est un xénoestrogène qui perturbe le système endocrinien et présente un effet chez l'Homme ainsi que lors d'expérimentations sur des animaux de laboratoire (Vandenberg et *al.*, 2007), il augmente aussi les miR-222 contribuant au développement de CPT en ciblant PTEN (phosphatase et homologue de tension), un gène suppresseur de tumeur fondamental (Pitto et *al.*.,2020).

Les phtalates perturbateurs endocriniens qui sont retrouvés dans beaucoup de produits cosmétiques comme les parfums selon (Rapport au Parlement relatif aux perturbateurs endocriniens,2014). Les phtalates sont capables de se lier et d'activer le récepteur d'oestrogène,

d'angiogenèse et le processus de progression tumorale par le biais de la régulation vasculaire de facteur de croissance de l'endothélium (VEGF) (Fiore et *al.*, 2019).

III.2.8 Exposition aux radiations médicales

Nous n'avons trouvé aucun lien entre les radiations électromagnétiques et les maladies thyroïdiennes dans cette investigation ; ce résultat est en cohérence avec la littérature dont plusieurs études ont montré une relation négative entre les radiations médicales et les maladies thyroïdiennes (Adjabi,2018 ; Bousbaine et *al.*, 2020).

III.2.9 Prise de contraceptif

Nous avons trouvé qu'une relation subsistait entre la prise de contraceptif et les maladies thyroïdiennes cette relation est confirmée par la littérature démontrée dans une étude qui stipule que la prévalence du goitre est presque 50% plus élevée que le niveau réel sans l'impact de contraceptif oral (Knudsen et *al.*,2002; Bousbaine et *al.*,2020)

Conclusion

L'épigénétique est un domaine d'actualité, beaucoup d'études se penchent sur l'influence épigénétique et génétique sur le dysfonctionnement de la glande thyroïdienne certains facteurs comme les perturbateurs endocriniens qu'on retrouve dans les aliments, les parfums, les contraceptifs sont toxiques pour l'Homme à cause de leurs propriétés de mimer l'action des hormones qui bloquent ou perturbent leur action dans l'organisme conduisant ainsi à de nombreuses maladies telles que les maladies thyroïdiennes.

Les maladies thyroïdiennes sont assez nombreuses et sont comptées parmi les maladies endocriniennes les plus fréquentes après le diabète ; les récentes études s'intéressent aux facteurs épigénétiques et génétiques qui sont à l'origine de ces maladies car l'organisme humain est continuellement exposé à de nombreux contaminants dans son environnement.

A travers notre travail portant sur un échantillon de 70 personnes (35 cas et 35 témoins) dont l'objectif est d'étudier les facteurs de risque pouvant favoriser la survenue de dysthyroïdie ; nous avons donc pu mettre en évidence les particularités épidémiologiques des maladies thyroïdiennes.

Nos résultats ont montré une association significative entre la consanguinité, l'IMC, produits détergents, parfums, teintures à cheveux, et les contraceptifs ; tandis que nous n'avons trouvé aucune association entre la fumée du tabac, stress, les antécédents familiaux, la consommation de sel iodé, maquillage et l'exposition aux radiations médicales.

Ces résultats nous ont permis de confirmer certaines hypothèses et de renforcer les connaissances sur les facteurs de risque.

Dans la limite de notre étude, sa courte durée ainsi que l'enquête étaient basées sur des questionnaires anonymes. L'évaluation du niveau de compréhension des questions par la population étudiée n'est pas toujours possible, il serait donc plus intéressant d'élargir notre étude à un échantillon plus important dans l'espace et dans le temps.

Références bibliographiques

1. Adjabi,N.2018. Etude des facteurs de risque environnementaux sur les dysfonctionnements thyroïdiens. Thèse de doctorat.
2. Baloch,Z. W et Livolsi,V.A. 2012. Thyroid Pathology in surgery of the thyroid and parathyroid glands. Springer Heidelberg-New York Dordrecht London-109-145pp.
3. Benedict,M.D;Missmer,S.A;Ferguson,K.K;Vitonis,A.F;Cramer,D.W;Meeker,J.D.2012. Secondhand tobacco smoke exposure is associated with prolactin but not thyroid stimulating hormone among nonsmoking women seeking *in vitro* fertilization. Environ Toxicol Pharmacol, 3,761-767.
4. Berthélémy,S. 2015. L'hypothyroïdie, un trouble sous surveillance. Actualités pharmaceutiques, 545,37-40.
5. Bousbaine,N;Charef,L;Cherfioui,F. 2020. Les effets des perturbateurs endocriniens sur la fonction thyroïdienne : étude cas-témoin sur 120 sujets dans la wilaya de Tizi-Ouzou. Thèse de doctorat.
6. Breton,E. 2015. L'impact du stress sur la thyroïde et les bienfaits de la réflexologie
7. Coppedè, F.2017. Epigenetics and Autoimmune Thyroid Diseases. Frontiers in endocrinology, 1491-6.
8. Cossu,A ;Budroni,M ; Paliogiannis,P ;Palmieri,G ; Scognamillo,F; Cesaraccio,R; Attene,F1;Trignano,M; Tanda,F.2013. Epidemiology of Thyroid Cancer in an Area of Epidemic Thyroid Goiter.Hindawi Publishing Corporation Journal of Cancer Epidemiology,1-4.
9. Deltour,S;Chopin,V;Leprince,D.2005.Modifications épigénétiques et cancer. MEDECINE/SCIENCES,21,405-411.
10. Desbiolles,A et Gaillot,J.2019. Perturbateurs endocriniens. État des lieux et des connaissances fiches repères institut national de cancer,1-11.

11. Fiore,M;GeaOliveri,C;Caltabiano,R;Buffone,A;Zuccarello,P;Cormaci,L;Matteo,A;Ferrante,M. 2019.Role of Emerging Environmental Risk Factorsin Thyroid Cancer. *Public Health*, 16,1-18.
12. Hengqiang, Z; Yuan, T;Zeming, L;Xiaoyu ,L ;Mengyu, F;Tao, H. 2014. Correlation Between Iodine Intake and Thyroid Disorders:A Cross-Sectional Study from the South of China. *Biol Trace ElemRes*,162,87-94.
13. Kasinski,A.L et Slack,F.J.2011. MicroRNAs en route to the clinic: progress in validating and targeting microRNAs for cancer therapy. *NATURE REVIEWS CANCER*,849-864
14. Knudsen,N;Bülow,I;Laurberg,P;Perrild,H;Ovesen,L;Jorgensen,T.2002. Low goiter prevalence among users of oral contraceptives in a population sample of 3712 women. *Clinical Endocrinology*,57,71-76.
15. Lacobellis,G ; Ribaud,M.C; Zappaterreno,A ; Iannucci,C.V ;Leonetti,F. 2005. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clinical endocrinology*,62,487-491.
16. Lepennec,S et Savagner,F.2011.Micro-ARNs dans les tumeurs folliculaires de la thyroïde. *Presse Med*,40,683–689.
17. Lkhoyaali,S;Benhmida,S;M.AitElhaj,M;Layachi,Y;Bensouda,H;Errihani.2014.Targeted therapy in thyroid cancer:Towards a treatment card. *Science direct*, 1-6.
18. Moore, L.D;Thuc,L;Gouping,F. 2012. DNA Methylation and Its Basic Function. *Neuropsychopharmacology*,1-16.
19. Nikiforova,M.N; Biddinger,P.W; Caudill,C.M; Kroll,T.G; Nikiforov,Y.E.2002. PAX8-PPAR_Rearrangement in Thyroid Tumors RT-PCR and Immunohistochemical Analyses. *The American Journal of Surgical Pathology*, 8, 1016–1023.
20. Nilsson,M et Fagman,H.2017. Development of the thyroid gland. *The company of biologists Ltd*,144,2123-2140.
21. Ntyonga,-Pono,M.P et Nsame,D.2017. Student abuse and Graves-basedow's disease: about acase. *Pan African mesical journal*,1-4.
22. Parvathaneni, A; Fischman, D; Cheriyaath, P.2012.Hashimoto's Thyroiditis. *Intech*,48-68.

23. Paul, K.B.; Hedge, J.M.; DeVito, M.J.; Crofton, K.M. 2010. Short-term Exposure to Triclosan Decreases Thyroxine In Vivo via Upregulation of Hepatic Catabolism in Young Long-Evans Rats. *Toxicological sciences*, 2, 367-379.
24. Pitto, L.; Gorini, F.; Bianchi, F.; Guzzolino, E. 2020. New Insights into Mechanisms of Endocrine-Disrupting Chemicals in Thyroid Diseases: The Epigenetic Way. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17, 2-18.
25. Poppe, K.; Veltri, F.; Kleynen, P.; Autin, C. 2020. Troubles thyroïdiens et infertilité féminine in Mises au point cliniques d'endocrinologie, nutrition et métabolisme. *Médecine pratique*. paris. 177-190pp.
26. Raman, P.; Koenig, R.J. 2014. Pax-8-PPAR- γ fusion protein in thyroid carcinoma. *Endocrinol*, 10, 616-623.
27. Saccomano, L. 2020. Comment protéger mes patients de la contamination chimique & des perturbateurs endocriniens. *Guide à l'usage des médecins libéraux*. 3-64.
28. Schlumberger, M.; Berdelou, A.; Lanta, M. 2017. Le cancer de la thyroïde. *La ligue contre le cancer*, paris.
29. Soldin, O.P.; Goughenour, B.E.; Gilbert, S.Z.; Landy, H.J.; Soldin, S.J. Thyroid Hormone Levels Associated with Active and Passive Cigarette Smoking. *Thyroid*, 8, 817-823.
30. Tatalashvili, S.; Baudry, C.; Sadoul, J.L.; Bihan, H. 2018. New perspectives for the diagnosis and prognosis of Graves' disease. *Annales d'Endocrinologie*, 79, 31-39.
31. Thea, G.A.; Strieder, M.D.; Jan, G.P.; Tijssen, M.D.; Bjoörn, E.W.; Erik, E.; Wilmar, M. Wiersinga, M.D. 2008. Prediction of Progression to Overt Hypothyroidism or Hyperthyroidism in Female Relatives of Patients with Autoimmune Thyroid Disease Using the Thyroid Events Amsterdam THEA Score. *Arch Intern Med*, 15, 1657-1663.
32. Vandenberg, L.N.; Russ, H.; Marcus, M.; Olea, N.; Welshons, W.V. 2007. Human exposure to bisphenol A BPA. *Reproductive Toxicology*, 24, 139-177.
33. Vanlier, C.; Baeck, M.; Parent, A.S.; Lafforgue, C.; Peeters, C.; Herman, A. 2019. Les perturbateurs endocriniens. *louvainmed*, 8, 484-491.

34. Wémeau,J.L.;Violettes,B; Schlienger,J.L.2014.Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition. Jean-Baptiste Roux,1-534.
35. WeiWei,J;Huang,K;Yang,CH;Sheng Kang,CH.2017.Non-coding RNAs as regulators in epigenetics. Oncology reports 2017,37,3-9.
36. Anonyme.2008. Cancer et environnement. Inserm. Paris.1-887pp.
37. Anonyme.2014.Rapport au Parlement relatif aux perturbateurs endocriniens.1-111.

Liste des annexes

Questionnaire papier

Questionnaire

La date :

- Âge/العمر:.....
- Sexe/ الجنس : femme/ امرأة homme/ رجل
- Poids/ الوزن:..... Taille/ القامة:.....
- groupe sanguin/ فصيلة الدم : O+ A+ B+ AB+ O- A- B- AB-
- Lieu de résidence actuel/ مكان الإقامة الحالي:.....
- Ancien lieu de résidence/ مكان الإقامة السابق:.....
- Profession et Lieu d'exercice de votre travail / المهنة ومكان ممارسة عملك :.....
- Est-ce que vous souffrez d'une maladie thyroïdienne ? / هل أنت مصاب بمرض الغدة الدرقية ؟
 oui non
- à quel âge vous avez découvert votre maladie? / في أي عمر اكتشفت مرضك?
- Quelle est exactement votre pathologie ? / ما هو المرض الخاص بك بالضبط ؟
 l'hyperthyroïdie (فرط نشاط الغدة الدرقية) l'hypothyroïdie (قصور الغدة الدرقية)
- Goitre (تضخم الغدة الدرقية) les nodules thyroïdiens cancéreux (عقيدات الغدة الدرقية السرطانية)
- Les nodules thyroïdiens non cancéreux (عقيدات الغدة الدرقية غير السرطانية)
 - prise de LEVOTHYROX/ أخذ ليفوثيروكس : oui non
 - Quel dosage ? / ما هي الجرعة : 25 µg 50 µg 75 µg 100 µg Plus que 100µg
 - Vous avez quelqu'un dans la famille qui présente une maladie de la thyroïde ? / هل لديك فرد في (العائلة مصاب بمرض الغدة الدرقية ؟
 oui non
 - Que représente ces personnes de ta familles / ماذا يمثل هؤلاء الناس من عائلتك ؟
.....
.....
 - Autres pathologies familiales (maladies héréditaires)/ أمراض عائلية أخرى (أمراض وراثية) Oui non
 - Existe-t-il une consanguinité familiale entre parents et grands parents ? / هل هناك صلة قرابة بين الوالدين أو الأجداد ؟
 Oui non
- Suivez-vous un régime alimentaire ? / هل تتبع حمية غذائية ? oui non

Le quel ? / ما هي الحمية المتبعة ؟ /

.....

- Consommation de sel iodé/ استهلاك ملح معالج باليود : oui non
- Vous avez fait des radios ou scanners le long de votre vie ? / هل استخدمت الراديو أو الماسحات / الضوئية طوال مدة حياتك
الضوئية طوال مدة حياتك : non Télé thorax Radio dentaires irm Scanner
 mammographie
- d'autres maladies chroniques / أمراض مزمنة أخرى :
- Tabagisme/ التدخين : non oui fumeur
(تدخين احد أفراد العائلة مدخن سلبي) passif
- Stress/القلق : oui non
- Utilisez-vous beaucoup les parfums ? / هل تستخدم العطور بكثرة ؟ oui non
- Utilisez-vous souvent le maquillage ? / هل تستخدمين مواد التجميل غالبا ؟
 oui non
- Teintez-vous vos cheveux ? / هل تصبغ شعرك ؟ oui non
- Utilisation des produits d'entretiens ménager / استخدام منتجات التنظيف المنزلية
 oui non
- Prise des contraceptifs/ تناول موانع الحمل : oui non
- si oui laquelle :

Questionnaire électronique

Le questionnaire électronique destiné pour les cas de dysthyroïdie et témoins

<https://surveyheart.com/form/6046ade42b3276449dc5cfe8?fbclid=IwAR3aVsi7uTwASfA9U9cS1vadwoY0gZluuIRhc3Xi73nRmOCfqbP83TYA#welcome>

The screenshot shows a web browser window displaying a questionnaire. The title is 'Questionnaire' and the section is 'Descriptions'. The text in the description is in French and Arabic. The first input field is for the date, labeled '1. la date/التاريخ' with a placeholder 'jj/mm/aaaa' and a calendar icon. The second input field is for age, labeled '2. Âge/العمر' with a 'Required' tag. At the bottom, it says 'Answered 0 of 30'. There is also a Windows activation watermark in the bottom right corner.

Questionnaire

Descriptions

Dans le cadre de la préparation d'un mémoire de fin d'étude en spécialité génétique, nous prions de bien vouloir nous aider en remplissant et en partageant ce questionnaire qui nous aide à faire une enquête épidémiologique sert à définir l'impact de l'environnement , de l'alimentation et des différents facteurs sur le dysfonctionnement de la thyroïdie في إطار تحضير مذكرة التخرج في تخصص الوراثة، نرجو منكم المساعدة في ملء و مشاركة هذه الاستمارة التي تساعدنا على القيام بتحقيق يسمح لنا بتحديد اثر المناخ والتغذية و مختلف العوامل على اختلال وظيفة الغدة الدرقية

NB: Nous tenons à vous rassurer que toutes les informations que vous mentionnez resteront ملاحظة: نود أن نؤكد لك أن جميع المعلومات التي ستذكرها ستظل مجهولة الهوية و سرية للغاية و لن يتم استخدامها إلا لغرض دراستنا فقط

1. la date/التاريخ

jj/mm/aaaa

2. Âge/العمر

Required

Answered 0 of 30

Activer Windows
Accédez aux paramètres pour activer Windows.