

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animal

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Science Biologique

Spécialité : Génétique.

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Etude du lien de l'hypothyroïdie de type Hashimoto entre
facteurs de risques et prédispositions héréditaires**

Présenté par : DEBBABI Selma

Le 13/06/2024

BOUGHACHICHE Nour Sirine

Jury d'évaluation :

Encadrante : MIMOUNI Asma

(MAB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Co-Encadrante : ZIADA Hadia

(MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Présidente : GHARZOULI Razika

(MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examinatrice : BENHIZIA Hayet

(MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2023 - 2024

Remerciements

« Nous tenons à remercier **Dieu** le tout puissant de nous avoir donné le courage, la force, la volonté et la patience afin d'accomplir ce modeste travail ».

Nous tenons également à remercier chaleureusement toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire. Nos plus sincères remerciements vont en premier lieu :

A notre encadrante, **Mme MIMOUNI Asma**, ainsi qu'à notre co-encadrante, **Mme ZIADA Hadia**, pour leur soutien précieux, leurs conseils éclairés, leur patience infinie et leur générosité tout au long de ce travail.

Nous exprimons également notre profonde gratitude envers tous les médecins qui ont généreusement apporté leur précieuse expertise à la réalisation de ce travail :

Le **Dr. Mahroug N** et le **Dr. Boudraa M**, spécialistes en endocrinologie-diabétologie ; le **Pr. Zaamouche A**, expert en diabétologie, endocrinologie, hypertension artérielle et médecine interne ; ainsi que le **Dr. Bouchareb S**, médecin généraliste.

Un immense merci à **Mme BENLATRECHE. M**, qui occupe une place très chère dans nos cœurs.

Nous exprimons nos sincères remerciements aux membres du jury, en particulier à Mme la présidente **Dr GHARZOULI Razika** et à Mme l'examinatrice **Dr BENHIZIYA Hayet**, pour avoir accepté d'évaluer notre travail. Leur contribution est grandement appréciée et nous témoignons ici de notre profond respect à leur égard.

Nous tenons également à remercier toutes nos enseignantes et tous nos enseignants de l'Université de Constantine I, en particulier nos professeurs de génétique, pour leurs précieux enseignements et leur soutien constant tout au long de notre parcours académique. Que Dieu vous bénisse et vous accorde la santé.

Merci à tous

Dédicaces

Je tiens à dédier ce modeste travail à

Ma chère maman « Nabiha »

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et la bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

Mon cher papa « El-Hacen »

École de mon enfance, qui a été mon ombre durant toutes les années des études et a mis à ma disposition tous les moyens nécessaires pour que je réussisse, ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Que dieu tout puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue vie.

Ma chère sœur « Maïssa » et sa famille

Elle est et elle a été, elle sera toujours un modèle pour moi dans la vie c'est comme une deuxième mère pour moi. Je vous remercie de vos conseils et de tout ce que vous m'avez apporté dans la vie je me considère comme chanceuse d'avoir une sœur comme toi, je prie Dieu de t'accorder une vie, plein de bonheur, d'amour, de paix et de prospérité.

Je remercie aussi mon beau-frère « **Abd el-wahab** » qui a contribué. Félicitations pour ton doctorat et je te souhaite le meilleur pour ta soutenance. Je suis impatiente de l'assister et de te voir briller.

Je remercie aussi mon neveu « **Nedjmou** », ma nièce « **Miral** » et toutes les personnes que j'aime.

Mon cher frère « zaki » allah yerahmou

Celui qui a été un père pour moi celui avec un grand coeur, le visage frais le frère idéal et non remplaçable, Je prie Dieu d'avoir pitié de lui. Qu'Il lui pardonne, lui accorde une bonne demeure et lui accorde le Paradis.

A mon binôme « Selma »

Qui a partagé avec moi les moments difficiles de ce travail A tous ceux qui m'aiment, a tous ceux que j'aime.

Dédicaces

À mes chers parents,

Votre amour inconditionnel et vos sacrifices ont été les piliers de ma réussite. Je vous dédie ce travail avec une gratitude infinie et un amour immense. Chaque mot de ce mémoire est une expression de reconnaissance pour votre soutien indéfectible, vos encouragements constants et votre confiance en moi. C'est grâce à vous que j'ai pu réaliser mes rêves et devenir la personne que je suis aujourd'hui. Merci pour tout ce que vous avez fait et continuez à faire pour moi.

À mes frères **Ahmed, Mounib, et Amine**, ainsi qu'à ma sœur **Meriem**,

Cette réussite est autant la vôtre que la mienne. Merci d'avoir été mes compagnons de vie et mes sources d'inspiration.

À mes grands-parents et à la mémoire de mon grand-père « **Saïd** »,

À tous les membres de ma famille, spécialement ma tante « **Nabila** » et ma belle « **Romaïssa** »,

À toutes les personnes qui ont laissé une empreinte positive dans ma vie et m'ont soutenu, spécialement **Aysel, Sonia, Aya** et **Houda**.

Votre amour et votre soutien ont été indispensables pour moi. Que ce soit dans les moments de joie ou dans les moments difficiles, votre présence a été un réconfort inestimable.

A mon binome « **Nour Sirine** » et sa famille

Je dédie également tous mes efforts et ma fatigue à **moi-même**, ainsi que ma confiance en moi. À mes aspirations qui ont accompagné chaque souffle, à chaque inspiration et expiration. À mes larmes et à mes sourires, à ma foi en mes capacités et à mon courage. Ce qui n'était hier qu'un rêve est devenu réalité, et cette étoile pour laquelle je me bats s'est approchée.

Selma

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Revue Bibliographique

Chapitre I. Rappels Anatomo-Physiologique de la Glande Thyroïde

1. La glande thyroïde.....	3
1.1. Définition.....	3
1.2. Anatomie de la glande thyroïde.....	4
2. Rappels sur la physiologie thyroïdienne.....	4
2.1. Rôle des Hormones Thyroïdiennes.....	5
2.2. La biosynthèse des hormones thyroïdiennes	6
3. Métabolisme des hormones thyroïdienne.....	7
4. Mécanismes moléculaires d'action des HT	8
5. Les troubles de dysfonctionnements de la glande thyroïde	9

Chapitre II. La Thyroïdite de Hashimoto

1. Aperçu historique definitions	12
2. Epidémiologie de la thyroïdite de Hashimoto	12
2.1. Epidémiologie descriptive	12
2.2. Epidémiologie analytique.....	13
3. Symptômes et signes cliniques.....	14
4. Formes et présentation cliniques de la thyroïdite de Hashimoto	14
4.1. Formes de la thyroïdite de Hashimoto.....	14
4.2. Présentation clinique de la thyroïdite de Hashimoto	15
5. La pathogenèse de la thyroïdite de Hashimoto	15
5.1. Immunité cellulaire.....	16
5.2. Immunité humorale	16
5.3. Anomalies de l'apoptose et voies de signalisation	16
6. Diagnostic et évaluation	17
7. Approche et Traitement.....	18
8. Complications associées	19

Chapitre III. Facteurs de risque associés à la Thyroïdite de Hashimoto

1. Les facteurs environnementaux.....	21
2. Les facteurs existentiels.....	26
3. Les facteurs génétiques	27
4. Les mécanismes épigénétiques.....	34

Partie pratique

Chapitre I. Matériel et méthodes

1. Description de l'étude.....	36
2. Critères de sélection	37
3. Limites de l'étude	38
4. Considérations éthiques	38
5. Traitement et analyse statistiques des données.....	38

Chapitre II. Résultats Et Discussion

1. Facteurs de risque environnementaux et existentiels.....	40
1.1. Répartition des patients selon le sexe	40
1.2. Répartition des patients selon le sexe et l'âge	42
1.3. Répartition selon les présentation et signes cliniques	43
1.4. Répartition selon les facteurs de comorbidité.....	46
1.5. Statue de la 25(OH) vitamine D	47
1.6. Répartition selon l'Indice de Masse Corporelle.....	48
1.7. Corrélations entre les facteurs de risque liés au mode de vie et la thyroïdite de Hashimoto	49
2. Prédisposition héréditaire.....	51
<i>Conclusion et perspectives</i>	62
<i>Références bibliographiques</i>	64
Conclusion.....	62

Références bibliographiques

Annexes

Résumé

Liste des abréviations

AC : Anticorps

AITD : Autoimmune thyroid diseases

Anti-Tg: Anticorps anti-thyroglobuline

Anti-TPO: Anticorps anti-thyroïde peroxydase

Anti-TSHR : Anti-récepteur de l'hormone thyroïdostimulante

ARNm : Acide Ribonucléique Messenger

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellules présentatrices d'antigène

CT : Thyroïde Cancer

CTLA4 : Protéine 4 cytotoxique associée aux lymphocytes T

CXCR5: C-X-C chemokine receptor type 5

DIT: diiodotyrosines.

Fas: Apoptosis stimulating fragment

FasL: Apoptosis stimulating fragment ligand

FoxP3: Forkhead box P3

GD : Graves'' disease.

HE : L'encéphalopathie de Hashimoto

HLA : Human leukocyte antigen

HLA-DR : Human leukocyte antigen DR

HT : Thyroïdite d'Hashimoto

HTA : Hypertension artérielle

I⁻ : Iodure sérique

I₂ : Diode organique

IFN- γ : Interféron gamma

IgD : Immunoglobuline D

IgM : Immunoglobuline M

IL : Interleukine

IL-12 : Interleukine 12

IL-1 β : Interleukine 1 bêta

IL-2 : Interleukine 2

IL-2R α : l'interleukine-2 alpha

IL-4 : Interleukine 4
IMC : Indice de masse corporelle
IRAK1 : récepteur de l'interleukine-1
LB: Lymphocyte B
LDL: Low-Density Lipoproteins
LT : Lymphocyte T
LT CD4+ : Lymphocytes T auxiliaires
LT CD8+ : Lymphocytes T cytotoxiques
LT4 : lévothyroxine
MC : Les maladies coeliaques,
MDA : malondialdéhyde
MIT : Monoiodotyrosine
NCWS : la sensibilité au blé non cœliaque
NIS : Symport Na⁺/I.
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PBMC: Peripheral Blood Mononuclear Cells
PTC: Papillary Thyroid Carcinoma
PTPN22 : protéine tyrosine phosphatase de type non récepteur
ROS : Les espèces réactives de l'oxygène
RXR: Retinoid X Receptor
SOD: superoxyde dismutase
SOPK : syndrome des ovaires polykystiques
T3 : Triiodothyronine
T4 : Thyroxine
TAI : Maladies thyroïdiennes auto-immunes
TBG : Globuline liant la thyroxine
TCR : T Cell Receptor
Tfh: follicular helper T cells
Tg: Thyroglobuline
TGF-β: Transforming growth factor beta
Th1: Lymphocytes T Helper 1
Th17: Lymphocytes T Helper 17
Th2: Lymphocytes T Helper 2
TLR: Toll-Like Receptor

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale alpha

TPO : Peroxydase thyroïdienne

Tregs : lymphocytes T régulateurs

TRH : Hormone thyroïdienne

TSA : Antigènes spécifiques des tissus

TSH : Hormone thyroïdienne

TSH-R : Récepteur de la thyroïdienne

VDR : Récepteur de la vitamine D

XCI : l'inactivation du chromosome X

XO : Le syndrome de Turner

Liste des figures

Figure 01 : La glande thyroïde, les glandes parathyroïde	P 03
Figure 02 : Voies du métabolisme des hormones thyroïdiennes	P 08
Figure 03 : Processus immunologique à l'origine de la thyroïdite de Hashimoto et de la maladie de Basedow	P 17
Figure 04 : Gène du récepteur de la vitamine D et ses sites de restriction	P 33
Figure 05 : Répartition des patients selon le sexe	P 40
Figure 06 : Répartition de population d'étude par tranches d'âge en fonction du sexe.	P 42
Figure 07 : Répartition des patients en fonction des présentations cliniques de la thyroïdite de Hashimoto.	P 43
Figure 08 : prestation des symptôme et signes cliniques.	P 45
Figure 09 : Répartition des patients en fonction de leurs antécédents médicaux personnels.	P 46
Figure 10 : Statut de la vitamine D chez les patients d'HT.	P 47
Figure 11 : Arbre généalogique 01	P 52
Figure 12 : Arbre généalogique 02	P 53
Figure 13 : Arbre généalogique 03	P 54
Figure 14 : Arbre généalogique 04	P 55
Figure 15 : Arbre généalogique 05	P 56
Figure 16 : Arbre généalogique 06	P 57
Figure 17 : Arbre généalogique 07	P 58
Figure 18 : Arbre généalogique 08	P 59
Figure 19 : Arbre généalogique 09	P 60

Liste des tableaux

Tableau 01 : Signes cliniques de l'hypothyroïdie et de l'hyperthyroïdie	P 14
Tableau 02. Répartition des cas d'hypothyroïdie dans la population étudiée.	P 44
Tableau 03. Répartition des résultats selon l'IMC	P 48
Tableau 04. Résultats d'analyse de la régression logistique des facteurs de risques liés à la thyroïdite de Hashimoto.	P 49

INTRODUCTION

Introduction

La thyroïdite de Hashimoto suscite un intérêt croissant dans la recherche médicale en raison de son impact grandissant sur la santé publique en Algérie. Cette affection est devenue la principale cause d'hypothyroïdie dans les régions où l'apport en iode est adéquat, touchant environ 160 millions de personnes dans le monde, avec une prévalence nettement plus élevée chez les femmes (**Luo et al., 2024**). Elle affecte considérablement la qualité de vie des personnes touchées, soulignant ainsi la nécessité d'une meilleure compréhension des facteurs de risque environnementaux et génétiques associés. Malgré l'augmentation de sa prévalence, ces aspects de la maladie demeurent largement inexplorés, notamment dans notre région de l'Est algérien et spécifiquement à Constantine. Cela souligne l'importance d'aborder ce sujet et de poursuivre les recherches dans ce domaine.

La thyroïdite de Hashimoto, également désignée sous les termes de thyroïdite auto-immune chronique ou lymphocytaire, se caractérise par une inflammation prolongée de la glande thyroïde, une fibrose, des modifications oxyphiles des cellules folliculaires, ainsi qu'un degré variable de destruction du tissu glandulaire (**Trovato et Valenti, 2023**). Cette maladie se manifeste également par une augmentation des anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) et anti-thyroglobuline (anti-Tg), qui ciblent les antigènes thyroïdiens, et est identifiable à l'échographie thyroïdienne par des caractéristiques telles qu'un goitre ou une hyper vascularisation (**Wang et al., 2024 ; Huwiler et al., 2024**). Bien que la plupart des patients développent ultérieurement une hypothyroïdie, certains peuvent être euthyroïdiens ou hyperthyroïdiens au moment du diagnostic (**Gong et al., 2024**).

Bien que des progrès aient été réalisés dans la compréhension de l'immunopathologie de la thyroïdite de Hashimoto, cette maladie reste complexe et sujette à une prédisposition héréditaire. De ce fait, elle demeure imprévisible et nécessite souvent un traitement hormonal thyroïdien à vie. Cependant, des interventions visant à modifier les facteurs de risque modifiables pourraient potentiellement améliorer les résultats immunologiques et cliniques chez les patients atteints de cette maladie, ouvrant ainsi la voie à une prise en charge plus efficace (**Lebiedziński et Lisowska, 2024**).

Introduction

Dans le contexte de l'augmentation de sa prévalence à Constantine, ce mémoire de master vise à explorer en profondeur la thyroïdite de Hashimoto.

Les objectifs principaux de cette étude sont les suivants :

- Évaluer la prévalence de la thyroïdite de Hashimoto au sein de la population de Constantine.
- Identifier les facteurs de risque environnementaux associés à cette maladie dans la région.
- Étudier la prédisposition génétique à la thyroïdite de Hashimoto chez les habitants de Constantine « examiner les antécédents familiaux de la maladie ».
- Évaluer l'impact de la thyroïdite de Hashimoto sur la qualité de vie des individus touchés dans la région.
- Comparer la prévalence de l'hypothyroïdie causée par la thyroïdite de Hashimoto avec celle de l'hypothyroïdie non associée dans la société.

Revue Bibliographique

Chapitre I

Rappels Anatomo-Physiologique de la Glande Thyroïde

1. La glande thyroïde

1.1. Définition

Thomas Whorton (1614-1673) a attribué le nom de "thyroïde" à la glande en raison de sa proximité avec le cartilage thyroïdien, bien que son nom en grec, "thyreôs", signifie "bouclier" (Werner *et al.*, 2005).

La thyroïde est une glande endocrine en forme de papillon située à la base du cou, devant la trachée. Elle produit des hormones essentielles, telles que la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3). Les fonctions de la thyroïde sont contrôlées par l'hypophyse et l'hypothalamus, qui libèrent des hormones stimulant ou inhibant sa production hormonale (Portulano *et al.*, 2014).

La thyroïde se compose de deux types de cellules endocrines : les cellules folliculaires et les cellules C (cellules parafolliculaires). Elle joue un rôle essentiel dans le maintien du bon fonctionnement de la quasi-totalité des autres organes (Mense *et al.*, 2018).

En outre, les glandes parathyroïdes, situées dans le cou en arrière ou en dessous de la thyroïde, sont généralement au nombre de quatre. Leur rôle principal est de sécréter l'hormone parathyroïdienne (PTH), qui régule les niveaux de phosphore et de calcium dans la circulation sanguine (Marchand *et al.*, 2023).

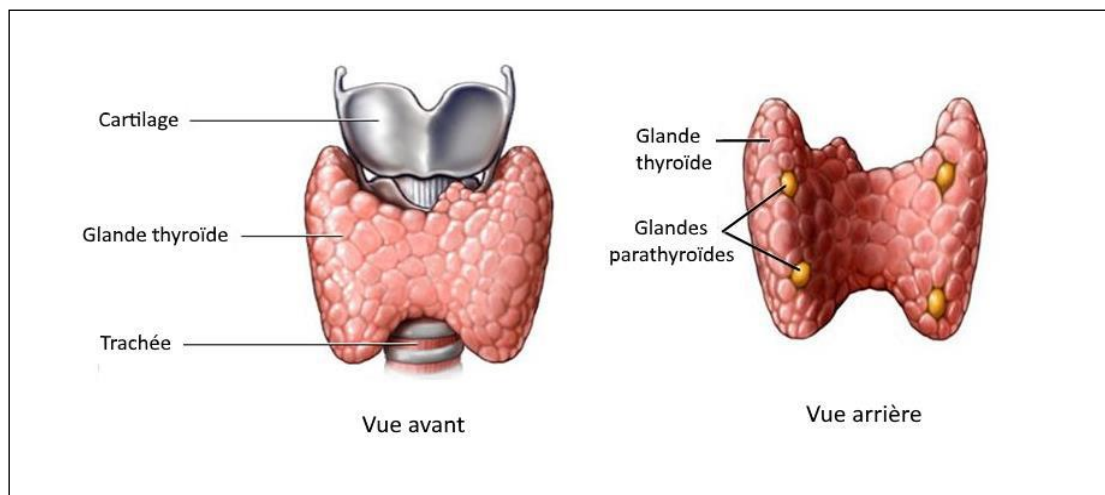


Figure 1 : la glande thyroïde, les glandes parathyroïde (Carole Marret, 2019).

1.2. Anatomie de la glande thyroïde

Sur le plan anatomique, la thyroïde est une glande endocrine impaire et médiane située dans la loge thyroïdienne, à la face antérieure du cou. Présente une teinte rose allant jusqu'au rouge clair, une consistance molle, dépressible et friable, ainsi qu'une surface qui semble lisse (**Radi, 2016**). Elle est constituée de deux lobes latéraux qui communiquent entre eux par un isthme étroit et elle ressemble plus à un H majuscule ou un papillon (**Werner et al., 2005**), Chaque lobe mesure environ 4 cm de long, 2 cm de large et 2 à 3 cm d'épaisseur, tandis que l'isthme mesure environ 2 cm de large, 2 cm de hauteur et 2 à 6 mm d'épaisseur. À l'avant du cou, entre les vertèbres C5 et T1, et enfoui dans les muscles platysma, sternothyroïdien et sternohyoïdien. Pesant de 15 à 20 g, son poids est généralement plus élevé chez les hommes que chez les femmes ; chez un nouveau-né, elle pèse environ 1 g et son poids augmente d'environ 1 g par an jusqu'à l'âge de 15 ans (**Bessagnet et Suteau, 2023**).

2. Rappels sur la physiologie thyroïdienne

Le bon fonctionnement de la thyroïde repose sur une coordination précise entre l'hypothalamus, l'hypophyse et la thyroïde (**Braun et al., 2018 ; Pierre Allain, 2023**). La thyrolibérine (TRH), produite par les neurones hypothalamiques, stimule la production de thyrotropine (TSH) par l'hypophyse antérieure (**stephen et Nigel, 2018**). La TSH, à son tour, incite la thyroïde à sécréter la T4 et la T3 (**Young et al., 2014**). Les hormones thyroïdiennes circulantes inhibent la production de TSH et dans une moindre mesure, celle de TRH, régulant ainsi la production hormonale (**Melmed et al., 2020**).

Bien que la T4 soit produite en plus grande quantité que la T3, une partie de la T4 est convertie en T3 dans les tissus périphériques (**Hervé, 2009**), où la T3 exerce une activité plus puissante et a une demi-vie plus courte. La plupart des hormones thyroïdiennes circulantes sont liées à des protéines, mais une petite fraction libre est biologiquement active, ce qui rend la mesure de la T4 libre plus précise pour évaluer la fonction thyroïdienne. Les effets des hormones thyroïdiennes sont principalement médiés par leur liaison à des récepteurs nucléaires spécifiques, régulant ainsi l'expression génique et la synthèse protéique (**Mulder, 1998**).

2.1. Rôle des Hormones Thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle crucial dans de nombreux aspects physiologiques. Elles sont vitales dès la 11^{ème} semaine de gestation pour le développement cérébral du fœtus (**Ryndak, 2012**). Par la suite, elles régulent divers aspects du métabolisme ainsi que des processus cellulaires fondamentaux tels que la multiplication, la division, l'apoptose et le métabolisme (**Ortiga-Carvalho, 2016**).

2.1.1. Rôle dans le métabolisme

Elles influencent le métabolisme de base en augmentant la consommation d'oxygène et en favorisant la thermogénèse (**Köhrle et al., 2019**).

Elles ont un impact sur le métabolisme des lipides en augmentant la lipolyse « dégradation des lipides » et la lipogénèse « production de lipides », mais avec une augmentation significative de la lipolyse par rapport à la lipogénèse (**Benihoud et al., 2019**), favorisant ainsi la dégradation des lipides plutôt que leur production (**Wondisford 2016**).

Elles influent sur le métabolisme des glucides, l'hyperthyroïdie entraîne une augmentation de la production et de l'utilisation du glucose, ce qui peut provoquer une glycosurie et une hyperglycémie postprandiale excessive en cas d'excès d'hormones thyroïdiennes (**Hottin et al., 2019**).

Elles ont un effet sur le métabolisme des protéines, à des doses normales, elles favorisent l'anabolisme « synthèse des protéines », tandis qu'à des doses élevées, elles favorisent le catabolisme « dégradation des protéines » (**Glenn,2022**).

2.1.2. Rôle au niveau des tissus

Au niveau des tissus, les hormones thyroïdiennes jouent des rôles divers

- **Dans les os et le squelette** : elles augmentent le métabolisme osseux, favorisant ainsi la croissance et la régénération osseuses (**Dev et al., 2016**).
- **Au niveau cardiaque** : les hormones thyroïdiennes ont des effets chronotropes « augmentation de la fréquence cardiaque », inotropes « augmentation de la force de contraction du cœur » et dromotropes « augmentation de la vitesse de conduction cardiaque », ce qui contribue à la régulation de la fonction cardiaque (**Ryndak,2022**).

- **Au niveau du système nerveux central :** les hormones thyroïdiennes sont extrêmement importantes pour le développement et la maturation du système nerveux central, affectant ainsi la cognition, la mémoire et d'autres fonctions neurologiques (**Ryndak, 2012**).
- **Dans le système reproducteur :** la T3 et la T4 sont essentielles pour la puberté, la fertilité et la sexualité, influençant le développement des organes reproducteurs et la régulation des cycles menstruels chez les femmes (**Leclère et al., 2001**).

2.2. La biosynthèse des hormones thyroïdiennes

La biosynthèse des hormones thyroïdiennes est un processus complexe qui dépend de l'apport en iode. Environ 20 % de l'iode total dans le corps est utilisé par la glande thyroïde (**Núñez et al., 2017**). Ce processus débute par la captation de l'iodure, qui est ensuite oxydé et incorporé dans la thyroglobuline pour former les hormones T3 et T4 (**Berard et Paul, 2015**).

1) Synthèse de la thyroglobuline

Les thyrocytes produisent la thyroglobuline (Tg), une protéine qui se lie à l'iode pour former les hormones thyroïdiennes T3 et T4 (**Hage et al., 2011**). La T est synthétisée dans le réticulum endoplasmique rugueux, puis conditionnée dans des vésicules par l'appareil de Golgi avant d'être libérée dans la lumière folliculaire via l'exocytose (**Shahid et al., 2023**).

2) Captation de l'iodure

La phosphorylation de la protéine kinase A stimule les symporteurs Na⁺/I⁻ basolatéraux, facilitant le transport de l'iodure des vaisseaux sanguins vers les thyrocytes. L'iodure est ensuite acheminé dans le colloïde via le transporteur pendrine. Parallèlement, l'iodure est éliminé par les reins. La clairance plasmatique de l'iodure est estimée entre 45 et 60 ml/min, avec une demi-vie d'environ 5 heures (**Shahid et al., 2023**).

3) Iodination de la thyroglobuline

La protéine kinase A active l'enzyme thyroïdienne peroxydase (TPO), qui joue un rôle essentiel dans l'oxydation, l'organification et la réaction de couplage de l'iodure avec la thyroglobuline pour former les hormones T3 et T4 (**Willem, 2010**).

4) Stockage

Les hormones thyroïdiennes sont stockées dans la thyroglobuline dans le colloïde, servant ainsi de réserve hormonale pour l'organisme (**Berard et Paul, 2015**).

5) Libération

Les hormones thyroïdiennes sont libérées dans la circulation sanguine à partir de la thyroglobuline iodée par des processus d'endocytose, de découpage enzymatique et de transport actif (**Shahid et al., 2023**).

6) Transport des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes circulent dans le plasma sanguin, principalement liées à des protéines telles que la TBG, la transthyrétine et l'albumine, assurant ainsi leur stabilité et leur distribution dans l'organisme (**Refetoff, 2023**).

3. Métabolisme des hormones thyroïdiennes

Le métabolisme des TH comprend plusieurs étapes cruciales. La désiodation est essentielle pour l'activation et l'inactivation des hormones, impliquant notamment trois types de désiodases. En parallèle, la sulfatation et la glucuronidation contribuent à leur inactivation, tandis que la désamination et la décarboxylation représentent des voies métaboliques mineures (**Sabatino et al., 2021**).

Les hormones thyroïdiennes subissent une détérioration au niveau du foie et du rein, avec des processus de dégradation incluant la déiodation, la glycuconjugaison, la sulfoconjugaison, la déamination oxydative et la décarboxylation, conduisant à la formation de métabolites inactifs. Certains dérivés cataboliques ont des effets spécifiques, tels que l'inhibition de la TSH, offrant des perspectives pour le traitement des troubles thyroïdiens (**Köhrle, 2019**).

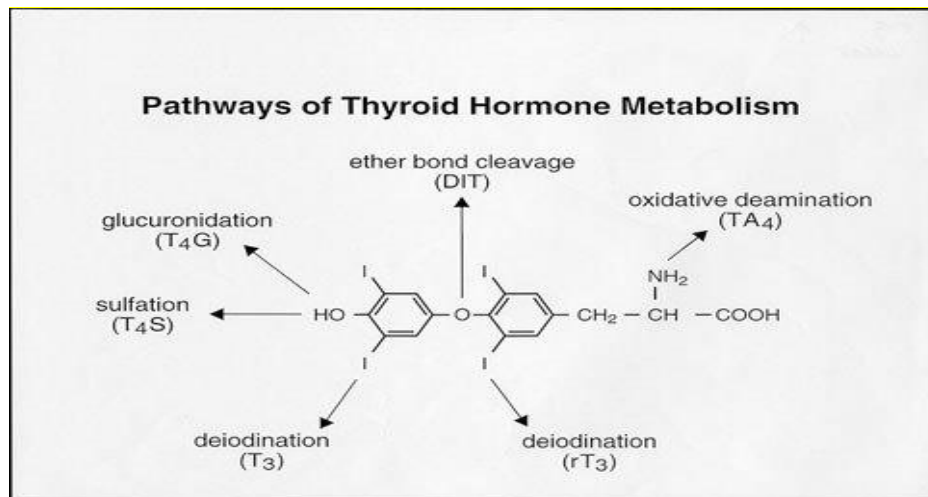


Figure 02 : Voies du métabolisme des hormones thyroïdiennes (Peeters, 2000).

4. Mécanismes moléculaires d'action des HT

Les hormones thyroïdiennes exercent leur action sur les cellules cibles via des mécanismes génomiques et non génomiques (Osmak *et al.*, 2014).

- Actions génomiques des HT

Les hormones thyroïdiennes exercent des actions génomiques en se liant aux récepteurs nucléaires des hormones thyroïdiennes (TR), formant des complexes transcriptionnellement actifs qui favorisent la transcription de l'ARN messager et la synthèse protéique (Elias *et al.*, 2017). Ces actions impliquent la régulation directe de l'expression génique via la liaison des TR à des séquences spécifiques d'ADN appelées éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes (TRE), ce qui entraîne la modulation de divers processus cellulaires (Liu *et al.*, 2019).

- Actions non génomiques des HT

Les hormones thyroïdiennes exercent également des actions non génomiques, qui sont diverses et influencent plusieurs processus cellulaires (Davis *et al.*, 2015). Ces actions se produisent rapidement et peuvent inclure la modulation de l'angiogenèse, la stimulation de la prolifération cellulaire et la régulation du cytosquelette et de la respiration mitochondriale. Elles peuvent être médiées par des récepteurs spécifiques sur la surface cellulaire ou des isoformes tronquées du récepteur nucléaire TR, avec des effets intracellulaires qui peuvent influencer la régulation génique (Stephen *et al.*, 2015).

5. Les troubles de dysfonctionnements de la glande thyroïde

Une perturbation de la physiologie thyroïdienne normale peut entraîner divers troubles cliniques, tels que l'hypothyroïdie, l'hyperthyroïdie, ou une croissance excessive et la formation de nodules (Malbos,2024).

5.1. Hyperthyroïdie

En cas d'hyperthyroïdie, la glande thyroïde produit une quantité excessive d'hormones thyroïdiennes T3 et T4. Cette surproduction peut être due à différentes causes, telles qu'un dysfonctionnement de la glande thyroïde elle-même ou à un adénome thyrotrophique, qui est une tumeur bénigne de l'hypophyse produisant de la TSH de manière non régulée, stimulant ainsi la production excessive d'hormones thyroïdiennes. Dans certains cas, une production ectopique d'hormones thyroïdiennes peut également survenir, entraînant une augmentation des niveaux hormonaux thyroïdiens. En réponse à cette surproduction, la sécrétion de la thyroïdostimuline TSH par l'hypophyse diminue en compensation (Kostopoulos et Effraïmidis, 2024).

5.2. L'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est une condition résultant d'une sécrétion insuffisante d'hormones thyroïdiennes. Elle peut être causée par des défauts génétiques de la glande thyroïde, une thyroïdectomie chirurgicale, une ablation de la thyroïde par l'iode radioactif, ou une destruction auto-immune de la thyroïde. Cette condition peut également survenir lorsque la glande thyroïde ne parvient pas à compenser une élimination accélérée des hormones thyroïdiennes en augmentant leur sécrétion (Bianco,2024).

- **Hypothyroïdie primaire** : Principalement causée par des troubles de la glande thyroïde, souvent d'origine auto-immune, l'hypothyroïdie résulte généralement de la thyroïdite d'Hashimoto. Elle touche plus fréquemment les femmes, généralement à un âge avancé ou moyen, ainsi que les enfants (Hegedüs et al., 2022).
- **Hypothyroïdie secondaire** : Résulte d'un dysfonctionnement de l'hypophyse ou de l'hypothalamus, entraînant une diminution de la production de TSH. Cela peut être dû à des adénomes hypophysaires ou à des traitements chirurgicaux ou par radiothérapie (Shahid et al., 2023).

- **L'hypothyroïdie tertiaire** : Une maladie rare causée par un dysfonctionnement de l'hypothalamus, souvent dû à des tumeurs, des traumatismes ou des inflammations. Elle peut également être liée à des maladies génétiques ou des anomalies dans les voies de signalisation entre l'hypothalamus, l'hypophyse et la thyroïde. Cette condition entraîne une production insuffisante de TRH, réduisant ainsi la sécrétion de TSH par l'hypophyse et la production d'hormones thyroïdiennes (**Shahid et al., 2023**).
- **Hypothyroïdie congénitale** : Une carence en hormone thyroïdienne présente dès la naissance, la maladie endocrinienne néonatale la plus courante. Elle peut avoir différentes origines, notamment des problèmes de développement ou de fonctionnement de la thyroïde (**Boucai, 2024**).
- **Hypothyroïdie subclinique** : Caractérisée par des niveaux élevés de TSH mais des valeurs normales de T4 (**Crisafulli et al., 2019**). Plus fréquente chez les personnes âgées, les femmes et les populations avec une forte consommation d'iode. Elle est souvent liée à une thyroïdite auto-immune et associée à des niveaux élevés d'anticorps anti-thyroperoxydase (**Biondi et al., 2019**).

5.3. Les maladies thyroïdiennes auto-immunes

La thyroïde est l'organe le plus fréquemment touché par les maladies auto-immunes, qui la ciblent plus que tout autre organe. Les maladies thyroïdiennes auto-immunes (AITD) regroupent une gamme étroitement liée de troubles, caractérisés par deux types de mécanismes pathogènes distincts (**Mcleod et Cooper, 2012**).

- La maladie de Basedow

La maladie de Basedow, également connue sous le nom de maladie de Basedow-Graves, est une affection auto-immune qui résulte de la production d'anticorps dirigés contre les récepteurs de la TSH situés sur la surface des cellules de la glande thyroïde. Ces anticorps miment l'action de la TSH, stimulant ainsi de manière excessive la production d'hormones thyroïdiennes, principalement la T3 et la T4 (**Barros et al., 2024**). Cette surproduction hormonale entraîne une augmentation des taux circulants de T3 et de T4, accompagnée d'une diminution de la TSH sérique, qui normalement inhiberait la production d'hormones thyroïdiennes (**Ongoth et al., 2024**).

Les manifestations cliniques de la maladie de Basedow incluent un élargissement de la glande thyroïde, appelé goitre, en raison de la prolifération des cellules thyroïdiennes. De plus, des symptômes tels que la nervosité, l'irritabilité, la perte de poids, la faiblesse musculaire, les palpitations cardiaques, la transpiration excessive et les troubles oculaires comme le regard fixe ou les yeux exorbités sont courants chez les personnes atteintes de cette maladie (**Phan-Hug et al., 2007**).

- **La thyroïdite de Hashimoto**

Dans le deuxième et le troisième chapitre, nous aborderons en détail la thyroïdite de Hashimoto, qui est effectivement la principale cause d'hypothyroïdie dans les régions riches en iode. Nous examinerons les mécanismes sous-jacents de cette maladie auto-immune, caractérisée par une inflammation de la glande thyroïde. Nous discuterons également des symptômes, des facteurs de risque, des méthodes de diagnostic et des options de traitement disponibles pour cette affection.

Chapitre II

La Thyroïdite de Hashimoto

1. Aperçu historique définitions

La thyroïdite de Hashimoto, également connue sous le nom de "struma lymphomatosa", a été découverte par le Dr Hakaru Hashimoto en 1912 (**Antonini et al., 2024**). Il s'agit d'une maladie auto-immune spécifique de la glande thyroïde, caractérisée par une inflammation causée par une attaque directe des lymphocytes T contre la glande thyroïde, et une destruction progressive des cellules thyroïdiennes. Cette affection est également désignée sous les noms de thyroïdite auto-immune chronique et de thyroïdite lymphocytaire chronique (**Luo et al., 2024**).

La thyroïdite de Hashimoto est la cause la plus courante de goitre et d'hypothyroïdie acquise chez les adultes, les enfants et les adolescents dans les zones riches en iode, et elle est plus fréquente chez les individus génétiquement prédisposés et chez les femmes (**Elizabeth et al., 2024**). Elle se caractérise par un goitre diffus, une infiltration lymphocytaire et la présence d'anticorps spécifiques de la thyroïde (**Gwiezdzińska et Wartofsky, 2022**). Aujourd'hui, la thyroïdite de Hashimoto est considérée comme l'une des principales affections thyroïdiennes auto-immunes (**Wang et al., 2024**).

2. Epidémiologie de la thyroïdite de Hashimoto

2.1. Epidémiologie descriptive

- Dans le Monde

L'épidémiologie de la thyroïdite de Hashimoto est complexe, touchant environ 160 millions de personnes dans le monde. Selon l'OMS elle représente la deuxième maladie thyroïdienne la plus courante après le diabète sucré (**Chetana, Khan et al., 2016**).

Son incidence est estimée entre 0,3 et 1,5 cas pour 1000 personnes, avec une prédominance nettement plus élevée chez les femmes, jusqu'à 7 à 10 femmes pour un homme. Cette tendance est également observée au niveau ethnique, avec une prévalence plus élevée parmi les individus de race blanche par rapport aux populations noires ou asiatiques, tandis que les insulaires du Pacifique sont rarement touchés. (**Klubo et Wartofsky, 2022**).

La prévalence de cette condition varie considérablement selon les régions du monde et les niveaux socio-économiques des pays. Des études récentes ont révélé des disparités significatives dans cette répartition géographique. Par exemple, en Europe, la prévalence est

estimée à 7,5 %, tandis qu'en Asie, elle est légèrement inférieure, atteignant 5,6 %. En Amérique du Sud, la prévalence s'élève à 8,0 %, alors qu'en Amérique du Nord, elle se situe à 7,8 %. En contraste, en Afrique, la maladie est plus répandue, avec un taux de prévalence élevé de 14,2 %, tandis qu'en Océanie, elle reste notable, à 11,0 % (**Hu et al., 2022**).

Ces variations régionales soulignent l'importance de prendre en compte les disparités dans la planification des politiques de santé publique et des interventions cliniques pour la thyroïdite de Hashimoto.

- En Algérie

L'épidémiologie de la thyroïdite de Hashimoto en Algérie est encore peu étudiée, mais quelques recherches disponibles suggèrent une sous-estimation probable de sa prévalence, qui semble également en augmentation. Les données disponibles proviennent principalement d'études menées dans certaines régions telles que Constantine (**Bechia et Boulkamh, 2021**), Guelma (**Hannachi et al., 2020**), Batna (**Kherour, 2022**), Oran (**Benzian et al., 2023**). Et Tlemcen (**Aoumeur et Khelil, 2021**). Ces études indiquent une nette prédominance de la maladie chez les femmes, principalement observée chez celles âgées de 45 à 65 ans, souvent en association avec la ménopause. Cependant, la thyroïdite de Hashimoto peut également affecter les hommes, en particulier ceux de plus de 65 ans. Les femmes représentent une grande majorité des cas, avec un pourcentage atteignant jusqu'à 91,19%, tandis que les hommes ne représentent que 8,82% des cas étudiés.

2.2. Epidémiologie analytique

La thyroïdite d'Hashimoto est une maladie multifactorielle résultant d'une interaction complexe entre des facteurs environnementaux et génétiques. Les polymorphismes génétiques et les patterns d'inactivation du chromosome X jouent un rôle clé dans cette interaction (**Bliddal et Nielsen, 2017**), en créant un déséquilibre entre les mécanismes de tolérance de soi et les réponses immunitaires. De plus, les infections virales et bactériennes, le tabagisme, l'exposition à des produits chimiques, le microbiote et le régime alimentaire, y compris l'apport en iode et la consommation de gluten, sont également des facteurs influençant la thyroïdite d'Hashimoto (**Mincer et Jialal, 2023**).

3. Symptômes et signes cliniques

De nombreux patients peuvent ne pas présenter de symptômes initiaux, mais peuvent développer ultérieurement des symptômes d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie (**Phagoora et al., 2023**).

Les manifestations cliniques de la thyroïdite de Hashimoto ne dépendent pas uniquement des niveaux anormaux d'hormones thyroïdiennes même en cas de taux hormonaux thyroïdiens normaux, les patients atteints de cette maladie peuvent ressentir des symptômes tels que la fatigue, des perturbations émotionnelles et des sensations de gêne au niveau du cou, associées aux niveaux d'anticorps. Lors de l'examen physique, les patients atteints de HT présentent généralement un goitre cervical ferme et non douloureux (**Wang et al., 2024**).

Tableau 01 : Signes cliniques de l'hypothyroïdie et de l'hyperthyroïdie.

Les symptômes d'hyperthyroïdie	Les symptômes d'hypothyroïdie
La peau chaude et humide, la transpiration excessive, la perte de poids malgré une alimentation adéquate, les palpitations cardiaques, la nervosité, les tremblements des mains et les perturbations du sommeil (Phagoora et al., 2023).	La fatigue, la fragilité des cheveux et des ongles, l'humeur dépressive, les douleurs articulaires, la perte de cheveux, la voix rauque, l'augmentation de la taille du cœur, la peau sèche et fissurée avec démangeaisons sévères, ainsi que le gain de poids rapide et important (Glenn,2022).

4. Formes et présentation cliniques de la thyroïdite de Hashimoto

4.1. Formes de la thyroïdite de Hashimoto

- **La forme primaire** : est la plus courante et comprend plusieurs variantes cliniques et pathologiques, telles que la forme classique, la variante fibreuse et la thyroïdite indolore. Toutes ces variantes partagent une caractéristique commune : une infiltration lymphocytaire prononcée dans la glande thyroïde.

- **La forme secondaire** : résulte souvent d'interventions médicales ou de l'utilisation de médicaments immunomodulateurs. Par exemple, l'interféron-alpha, utilisé pour traiter l'hépatite C, peut déclencher ou aggraver la thyroïdite. L'immunothérapie du cancer peut également entraîner des effets indésirables immunitaires, y compris la thyroïdite (Carkit,2024).

4.2. Présentation clinique de la thyroïdite de Hashimoto

La thyroïdite de Hashimoto se divise en trois principaux états (Klubo et Wartofsky,2022).

- **Hashitoxicose** : Cela se produit lorsque les hormones thyroïdiennes stockées sont libérées dans la circulation à partir des follicules thyroïdiens détruits (Elsherbiny, 2023).
- **Euthyroïdie** : Dans ce cas, le tissu thyroïdien préservé compense la perte des thyrocytes (Carkit, 2024).
- **Hypothyroïdie** : Cela se produit lorsque la production d'hormones thyroïdiennes par la glande affectée est insuffisante (Bianco, 2024).

5. La pathogenèse de la thyroïdite de Hashimoto

Le développement de la thyroïdite de Hashimoto implique une interaction complexe entre des facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques. Cette maladie auto-immune se caractérise par une perte de tolérance immunitaire envers les cellules thyroïdiennes normales, entraînant la production d'anticorps dirigés contre les tissus thyroïdiens et conduisant à la destruction de la glande thyroïde (Zdraveska et Kocova, 2012). Les premières étapes de l'inflammation surviennent lorsque des individus génétiquement prédisposés sont exposés à des facteurs environnementaux (Carkit, 2024).

Les cellules immunitaires, telles que les cellules dendritiques et les macrophages, jouent un rôle crucial en présentant les antigènes thyroïdiens au système immunitaire. Les auto-antigènes clés incluent la TG et la TPO. Des dysfonctionnements cellulaires et humoraux, notamment dans les lymphocytes B et T, contribuent à l'attaque contre les tissus thyroïdiens (Kenarli et al., 2024).

5.1. Immunité cellulaire

Les cellules T CD8+ ciblent la thyroglobuline et la peroxydase thyroïdienne, mais seulement une petite proportion est spécifique à ces antigènes. La mort cellulaire dans la thyroïdite auto-immune est attribuée à la cytotoxicité et à l'apoptose. Certaines cellules T CD8+ spécialisées, appelées "cellules T suppressives", sont censées inhiber les réponses immunitaires nocives, mais leur fonction pourrait être altérée dans la HT. Les cellules régulatrices T (Treg) peuvent atténuer la réponse immunitaire par la production de cytokines telles que le TGF-Bêta et l'interleukine 10, mais des altérations de leur nombre et fonction ont été observées dans la HT (Ralli *et al.*, 2020).

5.2. Immunité humorale

La production d'autoanticorps spécifiques à la thyroglobuline et à la peroxydase thyroïdienne est caractéristique de la HT. Les anticorps anti-TPO sont utiles pour prédire l'hypothyroïdie. Une variante appelée thyroïdite IG4 a été identifiée, caractérisée par la présence de cellules IG4-positives. Des niveaux élevés de cellules Th1 et de certaines cytokines ont été observés dans la HT, tout comme une augmentation de l'IL-12. Les exosomes circulantes pourraient jouer un rôle en transférant des molécules bioactives et en activant les cellules dendritiques, contribuant potentiellement à la pathogenèse de la HT, bien que des études supplémentaires soient nécessaires pour confirmer cette hypothèse (Zhang *et al.*, 2024).

5.3. Anomalies de l'apoptose et voies de signalisation

La thyroïdite de Hashimoto est caractérisée par un processus d'apoptose, ou mort cellulaire programmée, qui joue un rôle central dans sa pathogenèse (Pyzik *et al.*, 2015). Ce phénomène est induit par l'activation de différentes voies, notamment la voie extrinsèque impliquant les molécules FasL et Fas, ainsi que par des déséquilibres dans l'expression de protéines anti-apoptotiques telles que Bcl-2 (Erdogan *et al.*, 2017).

Les cytokines pro-inflammatoires et les lymphocytes T autoréactifs contribuent également à ce processus, avec des cytokines spécifiques telles que l'IL-17 et l'IL-22 jouant un rôle important. De plus, les voies de signalisation CD30-L/CD30, IL-6/IL-6R, HO-1 et STAT3/PI3K/Akt, ainsi que le signal Notch, sont également impliquées dans la thyroïdite de Hashimoto (Ajjan *et Weetman*, 2015). Des déséquilibres dans les sous-populations lymphocytaires, tels qu'une augmentation des cellules Th17 et une diminution des cellules

Tregs, contribuent au développement de cette maladie. Il est suggéré que le ciblage de ces voies de signalisation pourrait offrir des perspectives prometteuses pour le traitement de cette affection auto-immune. (Marique *et al.*, 2014).

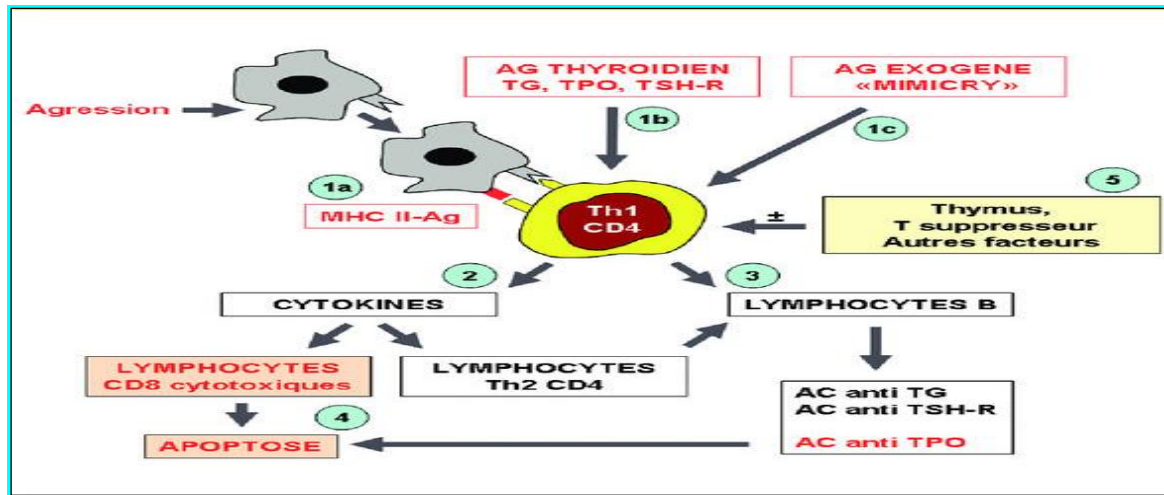


Figure 03 : Processus immunologique à l'origine de la thyroïdite de Hashimoto (Phan et Theintz, 2007).

6. Diagnostic et évaluation

Les critères diagnostiques actuels de la thyroïdite de Hashimoto comprennent l'évaluation des signes cliniques, tels qu'un goitre diffus (Guru *et al.*, 2024), la détection des anticorps sériques dirigés contre les antigènes thyroïdiens, notamment les anticorps anti-thyroperoxydase et anti-thyroglobuline (Carkit, 2024), la mesure des hormones T4 et T3, ainsi que de la TSH, et l'examen échographique de la thyroïde. (Gwiezdzinska et Wartofsky, 2022). L'absorption de l'iode radioactif et la cytologie par aspiration à l'aiguille fine sont rarement utilisées dans le processus diagnostique (Martinez *et al.*, 2021).

Les manifestations cliniques varient, allant de l'euthyroïdie à l'hypothyroïdie manifeste, avec des symptômes tels que dysphonie, dyspnée et dysphagie en cas de goitre (Martinez *et al.*, 2021). Le diagnostic différentiel implique la recherche d'autres maladies auto-immunes, en particulier chez les patients présentant des antécédents familiaux significatifs (Glenn, 2022).

7. Approche et Traitement

Le traitement de la thyroïdite de Hashimoto consiste principalement en l'administration de lévothyroxine pour remplacer les hormones thyroïdiennes manquantes (**Mincer et Jialal, 2023**).

La dose initiale est adaptée à l'âge et au poids corporel du patient, et la lévothyroxine est généralement prise une fois par jour pour assurer une bonne absorption intestinale et une longue demi-vie. Des effets secondaires, bien que rares, comme les pseudotumeurs cérébelleuses chez les enfants, peuvent survenir (**Zdraveska et Kocova, 2012**).

Le traitement de l'hypothyroïdie subclinique peut offrir des avantages, tandis que la surveillance à long terme et les ajustements de dose sont essentiels pour des résultats optimaux.

La hashitoxicose, caractérisée par une libération transitoire d'hormones thyroïdiennes, nécessite souvent des soins de soutien et des β -bloquants (**Klubo et Wartofsky, 2022**).

Les patients présentant une thyroïdite de Hashimoto associée à l'euthyroïdisme ou à l'hypothyroïdie subclinique doivent être surveillés régulièrement pour détecter tout changement de la fonction thyroïdienne (**Klubo et Wartofsky, 2022**).

Le traitement de l'hypothyroïdie cliniquement observée implique également un remplacement hormonal thyroïdien, nécessitant souvent des ajustements fréquents de la dose de lévothyroxine (**Thayakaran et al., 2019**).

En outre, les patients atteints de thyroïdite de Hashimoto ont un risque accru de développer des nodules thyroïdiens et un cancer papillaire de la thyroïde (**Haugen et al., 2016**), ce qui souligne l'importance d'une surveillance attentive et d'une évaluation des nodules thyroïdiens, en particulier chez les enfants et les femmes enceintes (**Radetti et al., 2019**).

Enfin, pendant la grossesse, un traitement adéquat de l'hypothyroïdie est crucial pour éviter les complications telles que les fausses couches récurrentes et les accouchements prématurés (**Alexander et al., 2017**).

8. Complications associées

8.1. Maladies auto-immunes associées

- Coexistence de maladies auto-immunes telles que la maladie de Basedow et la thyroïdite de Hashimoto (Melki *et al.*, 2014).
- Association avec diverses conditions dermatologiques « Vitiligo », rhumatologiques « Fibromyalgie, Syndrome de Sjögren », endocriniennes « Cholangite Biliaire Primitive et Diabète type 1 », gastroentérologiques « Infection à Helicobacter Pylori, Pancréatite Auto-immune », Et autres « L'anémie de Biermer, La maladie cœliaque, syndrome de Schmidt » (Boucai, 2024).

8.2. Syndromes chromosomiques

- Lien avec le syndrome de Down, le syndrome de Turner, le syndrome de Klinefelter (Glenn, 2022), et le syndrome des ovaires polykystiques (Zeber *e al.*, 2023).

8.3. Risque accru de cancer

- Il a été démontré que les patients atteints de thyroïdite de Hashimoto présentent un risque significativement accru de développer divers cancers, notamment ceux de la thyroïde, du sein, du poumon, du système digestif, des organes urogénitaux, du sang, ainsi que des prolactinomes, par rapport aux personnes non atteintes de HT (Hu *et al.*, 2022).
- La coexistence de la thyroïdite de Hashimoto avec le cancer différencié de la thyroïde a été observée dans des échantillons chirurgicaux, bien que la nature de la relation entre ces deux conditions reste encore à élucider (Cappellacci *et al.*, 2022).

8.4. Impact sur la fertilité chez les femmes

- La thyroïdite de Hashimoto peut avoir un impact significatif sur la fertilité chez les femmes, augmentant le risque d'infertilité en perturbant les mécanismes d'ovulation et en altérant le métabolisme des hormones sexuelles (Quintino *et al.*, 2014).
- Elle est associée à un risque accru de fausses couches précoces, ce qui souligne l'importance d'une gestion attentive de cette condition chez les femmes en âge de procréer (Sarantaki *et al.*, 2022).

8.5.Impact sur le système cardiovasculaire

- Les maladies thyroïdiennes, y compris la thyroïdite de Hashimoto, affectent le cœur et les vaisseaux sanguins. L'hyperthyroïdie non traitée accélère le rythme cardiaque et augmente la pression artérielle, tandis que l'hypothyroïdie élève le taux de cholestérol et peut mener à une insuffisance cardiaque. Même après traitement, les patients restent exposés à un risque accru de maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires (**Nyirenda et al., 2005**).

8.6.Encéphalopathie de Hashimoto

- Condition neurologique rare associée à la thyroïdite auto-immune. Elle se manifeste par des symptômes d'encéphalopathie sans infection du système nerveux central ni tumeur. Les patients présentent souvent des changements de comportement et de confusion. Le diagnostic de l'HE repose sur la présence d'anticorps thyroïdiens élevés et des résultats normaux à l'IRM cérébrale chez la plupart des patients. Le traitement comprend généralement des stéroïdes, l'immunoglobuline intraveineuse et la plasmaphérèse. Il est important de différencier l'HE d'autres conditions similaires telles que l'encéphalite auto-immune et la maladie à prions (**Zhou et al., 2017**).

Chapitre III

Facteurs de risque associés à la Thyroïdite de Hashimoto

1. Les facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux jouent un rôle majeur dans le déclenchement de la thyroïdite de Hashimoto, représentant 20 % à 30 % de son origine (**Ajjan et al.,2014**).

1.1. Influence des Micronutriments

- La carence en vitamine D

La vitamine D, sous ses formes D2 et D3, agit comme un régulateur essentiel du système immunitaire en modulant l'expression génique et la production de cytokines (**Lebiedziński & Lisowska, 2023**). Les patients atteints de thyroïdite de Hashimoto montrent souvent des niveaux bas de vitamine D (**Aktaş et al.,2020**), ce qui pourrait être lié à des niveaux élevés d'anticorps antithyroïdiens, surtout chez les femmes pré-ménopausées (**Saha et al., 2023**). La carence en vitamine D est fréquente chez les enfants atteints de cette maladie auto-immune, suggérant un lien potentiel avec sa pathogenèse (**Sönmezgözet al., 2016**).

- La carence vitamine B12

Elle se trouve naturellement dans les produits d'origine animale et sous forme de suppléments alimentaires (**Benites et al.,2023**). La carence en vitamine B12 est fréquente chez les patients atteints de thyroïdite auto-immune en raison d'une absorption altérée, généralement associée à la gastrite atrophique et/ou à l'anémie pernicieuse. Cette carence peut avoir des symptômes similaires à ceux de l'hypothyroïdie, tels que la fatigue, la faiblesse, la démence et la dépression, soulignant son importance dans le diagnostic et la prise en charge des patients hypothyroïdiens (**Aktaş et al.,2020**).

- L'excès en iode

L'iode est crucial pour la santé thyroïdienne (**Dandan Wang et al.,2024**), mais un excès peut entraîner des problèmes graves comme la thyroïdite de Hashimoto, la maladie de Basedow et le cancer de la thyroïde (**Mikulska et al.,2022**). Des études indiquent que cet excès peut stimuler l'auto-immunité thyroïdienne et endommager les cellules, souvent lié à une alimentation riche en iode (**Ihnatowicz et al.,2020**). Une surveillance et une modération de l'apport en iode sont donc essentielles pour prévenir ces complications (**Gong et al.,2024**).

- La carence en sélénium

Le sélénium est crucial pour le système immunitaire et la thyroïde. Une carence peut affecter la synthèse des hormones thyroïdiennes (**Kong et al.,2023**). Des études récentes montrent que la supplémentation en sélénium peut améliorer la fonction thyroïdienne chez les patients atteints de thyroïdite de Hashimoto, en réduisant les niveaux d'anticorps thyroïdiens et en améliorant la qualité de vie (**Wang et al.,2023**).

- Le déficit en zinc

Le zinc joue un rôle crucial dans la synthèse des hormones thyroïdiennes, et son déficit peut entraîner des perturbations dans leurs niveaux ainsi qu'une augmentation des titres d'anticorps dirigés contre les antigènes thyroïdiens (**Ihnatowicz et al.,2020**). Corriger le statut nutritionnel en zinc chez les patients atteints de la maladie de Hashimoto permet de restaurer la fonction thyroïdienne normale affectée par cette carence. Une corrélation inverse a été observée entre l'augmentation des titres d'anti-TPO et les niveaux sériques de zinc, suggérant un rôle potentiel du zinc dans la défense immunitaire (**Szczepanik et al.,2021**).

- Le manque de magnésium

Le magnésium, un oligo-élément essentiel, est crucial pour plus de 300 enzymes régulant divers processus biochimiques. Son manque est lié à un risque accru de la maladie et de leur progression (**Mikulska et al.,2022**). Il présente une activité anti-inflammatoire, réduisant le taux de protéine C réactive et les niveaux d'anticorps dirigés contre la thyroglobuline. Un déficit en magnésium accroît le risque de développer la maladie de Hashimoto et peut aggraver ses symptômes chez les patients en raison de dysfonctionnements du système immunitaire (**Ihnatowicz et al.,2020**).

- La carence en fer

Chez les personnes atteintes de la thyroïdite de Hashimoto, un apport suffisant en fer est crucial, tout comme celui en iode et en sélénium, car le fer est nécessaire pour activer la thyroïde peroxydase, essentielle à la production d'hormones thyroïdiennes. Les comorbidités telles que la gastrite auto-immune ou la maladie cœliaque peuvent entraîner une carence en fer. Le traitement du fer chez les femmes anémiées présentant une fonction thyroïdienne altérée a montré des améliorations dans les niveaux d'hormones thyroïdiennes. Des études récentes ont également révélé une corrélation négative entre les autoanticorps thyroïdiens et les niveaux de

ferritine et de fer, suggérant un risque accru de carence en fer chez les personnes atteintes de thyroïdite auto-immune (**Mikulska et al., 2022**).

1.2. Alimentation et Sensibilité Alimentaire

- Le gluten

Le gluten, présent dans une variété de céréales, est désigné comme un facteur de risque potentiel dans le développement de la thyroïdite de Hashimoto (**Ihnatowicz et al., 2021**). Il est connu pour déclencher des réactions immunitaires, augmentant ainsi la probabilité de maladies auto-immunes (**Szczuko et al., 2022**). Dans des circonstances telles que la maladie cœliaque, la gliadine, une protéine du gluten, peut être détectée dans la circulation sanguine. Cela entraîne une réponse immunitaire, avec la production d'anticorps pour la neutraliser. Cependant, la structure de la gliadine est similaire à celle du tissu thyroïdien. Par conséquent, les anticorps générés peuvent également cibler la thyroïde, ce qui aggrave la progression de la thyroïdite de Hashimoto (**Ihnatowicz et al., 2020**).

Des études ont montré que l'élimination du gluten peut bénéficier certains patients en réduisant les niveaux d'anticorps thyroïdiens et en améliorant les symptômes de Hashimoto (**Pawlak et al., 2023**).

- Le lactose

L'intolérance au lactose est fréquente chez les patients atteints de la maladie de Hashimoto, touchant jusqu'à 75,9 % d'entre eux (**Marabotto et al., 2022**). Cela peut affecter l'efficacité des médicaments, y compris la lévothyroxine, qui contient parfois du lactose. Les régimes sans lactose sont souvent recommandés, car ils peuvent significativement améliorer les niveaux de TSH chez ces patients. La gestion efficace de cette intolérance peut optimiser le traitement en identifiant les causes potentielles de malabsorption de la lévothyroxine (**Pawlak et al., 2023**). Il est crucial de prendre en charge cette intolérance pour garantir une meilleure efficacité du traitement et une gestion optimale de la maladie de Hashimoto (**Ihnatowicz et al., 2019**).

- La maladie cœliaque

La maladie cœliaque, déclenchée par la consommation de gluten, est une maladie auto-immune chronique qui endommage la muqueuse intestinale, souvent accompagnée de symptômes gastro-intestinaux. Les patients atteints de thyroïdite de Hashimoto, une maladie thyroïdienne auto-immune, présentent souvent une association avec la maladie cœliaque, probablement due à une altération de la barrière intestinale et à des déséquilibres nutritionnels. Ce lien souligne l'importance du dépistage systématique de la maladie cœliaque chez les patients atteints de maladies thyroïdiennes auto-immunes (**Liontiris et al.,2017**).

1.3. Le tabagisme

Le tabagisme affecte la fonction thyroïdienne, avec des études montrant une légère diminution de la TSH et une augmentation des hormones thyroïdiennes chez les fumeurs. Il peut également favoriser des réponses auto-immunes au niveau de la thyroïde. Cependant, l'impact sur les anticorps anti-thyroperoxydase (TPO-Abs) et les anticorps anti-thyroglobuline (Tg-Abs) reste controversé, certaines études suggérant une réduction de leur prévalence chez les fumeurs, tandis que d'autres montrent des résultats contradictoires. De plus, l'arrêt du tabagisme peut être associé à un risque accru d'hypothyroïdie dans les deux premières années, soulignant la complexité des interactions entre le tabagisme et la santé thyroïdienne (**Sawicka et al.,2014**).

1.4. Infections et Microbiote Intestinal

- Les infections

Des recherches ont examiné le rôle des infections dans l'auto-immunité thyroïdienne, notamment le virus de l'hépatite C, associé à la thyroïdite de Hashimoto chez environ 15 % des patients. Bien que la recherche de virus dans le tissu thyroïdien ait souvent échoué, le HHV-6 a émergé comme un suspect récent (**Ajjan et al.,2014**).

De récentes preuves suggèrent une corrélation entre l'infection par la COVID-19 et certains cas de HT (**Varol et al.,2021**).

Des études ont également noté une augmentation de la HT près de complexes pétrochimiques et chez les personnes exposées aux pesticides (**Ajjan et al.,2014**).

- Le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans la santé en régulant divers processus métaboliques et immunitaires (Virili *et al.*, 2018). Les déséquilibres dans sa composition, appelés dysbiose, sont associés à des troubles tels que l'obésité et les maladies auto-immunes. Dans la thyroïdite de Hashimoto, des changements dans le microbiote sont observés, souvent liés à une perméabilité intestinale accrue. De plus, des carences en minéraux peuvent également avoir un impact sur la santé intestinale et la fonction thyroïdienne. Comprendre ces interactions est crucial pour développer des stratégies de traitement plus efficaces pour la thyroïdite de Hashimoto (Cayres *et al.*, 2021).

1.5. Exposition Médicamenteuse et aux Radiations

- Les médicaments

Les cas de thyroïdite de Hashimoto iatrogène peuvent survenir suite à l'utilisation de certains médicaments ou à des traitements médicaux spécifiques, tels que l'interféron- α utilisé dans le traitement du cancer ou de certaines maladies virales, ou l'alemtuzumab utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques et de la lymphopénie liée au VIH (Mabrouk *et al.*, 2023). Ces médicaments peuvent perturber le fonctionnement normal de la thyroïde, entraînant une inflammation et une réponse auto-immune similaires à celles observées dans la thyroïdite de Hashimoto idiopathique (Ajjan *et al.*, 2014).

- L'exposition aux radiations

L'accident de Tchernobyl a soulevé des préoccupations concernant les maladies thyroïdiennes auto-immunes liées à l'exposition aux radiations. Bien que l'association entre l'irradiation de la thyroïde et le risque accru de néoplasie thyroïdienne soit bien établie, des études récentes suggèrent également un lien avec la thyroïdite auto-immune (Eheman *et al.*, 2003). Ces recherches explorent la corrélation entre l'exposition aux radiations et la présence d'anticorps anti-thyroïdiens, ainsi que les maladies auto-immunes de la thyroïde telles que l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie. Outre les effets déterministes tels que la nécrose et l'apoptose, l'exposition aux radiations peut déclencher des processus auto-immuns conduisant à la production d'auto-anticorps dirigés contre les composants cellulaires des thyrocytes. Cette réaction auto-immune peut induire une inflammation intra-thyroïdienne et éventuellement conduire à une hypothyroïdie ultérieure (Reiners *et al.*, 2020).

2. Les facteurs existentiels

Les maladies thyroïdiennes sont influencées par divers facteurs existentiels en plus des influences génétiques et environnementales.

2.1. Prédominance Féminine et Changements Hormonaux

La prédominance féminine dans la thyroïdite de Hashimoto est liée aux changements hormonaux tout au long de la vie, notamment pendant la puberté, la grossesse et la ménopause (**Święchowicz et al.,2022**), Les hormones sexuelles, en particulier les œstrogènes, semblent jouer un rôle majeur, réduisant la tolérance immunitaire et augmentant le risque de développer la maladie (**Ishido et al., 2015**).

2.2. Le microchimérisme

Le microchimérisme fait référence à la présence de cellules génétiquement différentes dans le corps, souvent issues d'une autre personne, comme un enfant chez sa mère. Cela suggère que des cellules provenant du fœtus peuvent persister dans le corps de la mère après l'accouchement. Des études ont montré qu'il pourrait exister une association entre le microchimérisme et un risque légèrement accru de développer des maladies auto-immunes, telles que la thyroïdite de Hashimoto, chez les femmes ayant eu un seul enfant (**ajjan et al.,2014**).

2.3. Vieillessement et Prévalence Accrue

Le vieillissement est également un facteur important, avec une prévalence plus élevée chez les personnes âgées, suggérant une influence des changements physiologiques liés à l'âge sur l'axe thyroïdienne et les hormones thyroïdiennes (**Rehamnia et Beddiaf,2021**).

2.4. Impact du Stress :

Bien que la relation entre le stress et les maladies auto-immunes soit souvent sujette à débat, des recherches récentes suggèrent que le stress peut en effet influencer le système immunitaire, contribuant ainsi au développement de l'auto-immunité chez les individus génétiquement prédisposés (**Batóg et al., 2023**).

3. Les facteurs génétiques

3.1. Héritabilité et la prédisposition génétique

3.1.1. Études familiales et de jumeaux

Les maladies thyroïdiennes auto-immunes, comme la thyroïdite de Hashimoto, présentent une forte prédisposition familiale, avec environ la moitié des patients signalant des antécédents familiaux similaires (**Jacobson et al., 2008**). Les membres de la famille des patients atteints courent un risque accru de développer ces affections, suggérant un schéma de transmission héréditaire dominant (**Simmonds et Gough, 2004**). Les recherches ont également révélé une contribution génétique significative, confirmée par des études familiales et de jumeaux (**Agata et al., 2013**).

Les études sur les jumeaux monozygotes ont fourni des informations importantes, montrant que la présence de la maladie de Basedow chez l'un des jumeaux peut augmenter le risque de développement de la thyroïdite de Hashimoto chez l'autre, indiquant une possible corrélation génétique entre les deux affections. De plus, les taux de concordance des maladies thyroïdiennes auto-immunes sont nettement plus élevés chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes, renforçant l'hypothèse d'une composante génétique sous-jacente à ces maladies (**Vergas et al., 2023**).

3.1.2. Héritabilité des autoanticorps thyroïdiens

Les autoanticorps thyroïdiens jouent un rôle clé dans la thyroïdite de Hashimoto. Leur héritabilité a été étudiée, avec une prévalence plus élevée chez les femmes et une transmission généralement dominante (**Bijayeswar et al., 2002**). Chez les familles chinoises Han, une prédisposition génétique à l'héritabilité des schémas d'autoanticorps thyroïdiens a été observée, avec une propension accrue au développement d'autoanticorps dirigés contre la peroxydase thyroïdienne. Les études sur les jumeaux ont également révélé une propension accrue au développement d'autoanticorps dirigés contre la peroxydase thyroïdienne, même en l'absence de maladie thyroïdienne (**Weetman et al., 2021**). Ces découvertes suggèrent des implications importantes pour le dépistage et la compréhension de l'évolution de la maladie thyroïdienne (**Ajjan et al., 2014**).

3.2. Hérité et variantes génétiques

Certaines variantes génétiques contribuent à la prédisposition à développer une thyroïdite auto-immune (**Vialettes B et al., 1993**). Cette prédisposition semble être polygénique et multifactorielle, avec une pénétrance variable, en particulier chez les femmes, en raison de mutations sur le gène régulateur auto-immun *AIRE*, localisé sur le chromosome 21 (**Dayan et Daniels, 1996**). Ce gène agit en tant que facteur de transcription nucléaire impliqué dans la régulation et l'élimination des thymocytes auto-réactifs (**Vaidya et al., 2002**). D'autres études ont confirmé cette prédisposition génétique en montrant des taux élevés d'atteinte chez les parents de premier degré des patients atteints de maladies auto-immunes de la thyroïde, suggérant un schéma d'héritage dominant mendélien (**Ban et al., 2003**). De plus, l'association du gène *CTLA-4* avec les anticorps thyroïdiens a été confirmée selon un schéma d'héritage dominant. Des recherches récentes ont également révélé que certains épitopes de TPO peuvent être transmis spécifiquement au sein des familles (**Ueda et al., 2003**). Les études sur les jumeaux ont montré des taux de concordance variables, mais généralement plus élevés chez les jumeaux monozygotes que chez les dizygotes, pour certaines maladies auto-immunes de la thyroïde (**Jacobson et al., 2008**).

3.3. Polymorphisme des gènes candidates

Les analyses génétiques ont permis d'identifier des variants génétiques associées à l'auto-immunité thyroïdienne, principalement dans des gènes liés à l'immunité. Ces recherches ont été facilitées par l'émergence des études pangénomiques (GWAS), qui ont révélé des loci génétiques importants pour l'hypothyroïdie. Les gènes tels que *HLA*, *CTLA-4*, *FOXP3*, *PTPN22*, et *IL-2R α* ont été spécifiquement impliqués dans la susceptibilité à la thyroïdite de Hashimoto (**kherour, 2022**).

3.3.1. Gènes impliqués dans la régulation du système immunitaire

- Gènes de l'antigène leucocytaire humain (*HLA*)

Les gènes *HLA* jouent un rôle crucial dans la prédisposition à la thyroïdite de Hashimoto (**Kheroure, 2021**), avec un focus particulier sur les gènes de classe II hautement polymorphes. Ces gènes codent des glycoprotéines qui présentent des antigènes aux lymphocytes T auxiliaires, jouant ainsi un rôle clé dans la réponse immunitaire (**Hubalewska et al., 2013**).

Certains allèles spécifiques, tels que *HLA-DR3*, *HLA-DRB111* et *HLA-DRB103*, ont été identifiés comme associés à un risque accru de développer la thyroïdite de Hashimoto, soulignant l'influence des variations génétiques dans les gènes *HLA* sur la susceptibilité à cette maladie auto-immune (**Chiorean et al., 2024**).

Une analyse *in silico* a révélé une homologie entre des séquences d'épitopes de la thyroperoxydase (TPO) et des épitopes de pathogènes, notamment la glycoprotéine D du virus de l'herpès. Ces résultats suggèrent que les individus portant ces allèles de risque *HLA* peuvent avoir une probabilité plus élevée de développer la thyroïdite de Hashimoto, potentiellement en raison de mécanismes de mimétisme moléculaire liés à des infections virales (**Shirizadeh et al., 2024**).

- **Gene de l'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique (*CTLA-4*)**

Le gène *CTLA4*, situé sur le chromosome 2q33, joue un rôle essentiel dans la régulation de la réponse immunitaire en modulant l'activation des lymphocytes T (**Mikosch et al., 2023**). Des variations génétiques dans ce gène, telles que les SNP c.49A>G et CT60, sont associées à une augmentation de la production d'anticorps dirigés contre les antigènes thyroïdiens, notamment dans la thyroïdite de Hashimoto (**Braun et al., 1998**). Ces variations peuvent perturber l'équilibre nécessaire à la régulation des lymphocytes T, favorisant ainsi une réponse immunitaire dysfonctionnelle et la production d'autoanticorps contre la thyroïde (**Jabrocka et al., 2013**).

Des études révèlent une association entre certains polymorphismes de *CTLA4* et la thyroïdite de Hashimoto, notamment chez les populations asiatiques, soulignant ainsi l'importance des variations génétiques dans la prédisposition aux maladies auto-immunes thyroïdiennes et mettant en évidence le rôle crucial du gène *CTLA4* dans leur développement (**Hu et al., 2018**).

- **Facteur de transcription 3 associé à Forkhead (*FOXP3*)**

Le gène *FOXP3* est crucial dans la régulation du système immunitaire, en particulier dans le développement des lymphocytes T régulateurs (**kherour, 2022**). Certaines variations génétiques de ce gène, comme *FOXP3-3279*, rs3761548 et rs3761549, sont associées à la maladie de Basedow, à la thyroïdite de Hashimoto et à des formes sévères de ces maladies (**Mikosch et al., 2023**).

Les polymorphismes dans le gène *FOXP3* sont liés à des dysfonctionnements des Tregs, contribuant ainsi aux maladies auto-immunes telles que la thyroïdite de Hashimoto (**Vergas et al.,2023**). Ces variations, notamment dans la région promotrice du gène *FOXP3*, pourraient influencer la prédisposition à la thyroïdite de Hashimoto en perturbant l'équilibre immunitaire. Toutefois, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre pleinement leur impact sur le développement et la progression de la maladie (**Bossowski et al.,2014**).

- **Gene de protéine tyrosine phosphatase de type non récepteur (*PTPN22*)**

Le gène *PTPN22*, situé sur le chromosome 1p13.3-p13.1, est associé aux maladies auto-immunes thyroïdiennes (**Hubalewska,2013**). Les variations génétiques, telles que le polymorphisme 1858T (R620W), augmentent la susceptibilité à la maladie de Basedow et à la thyroïdite de Hashimoto (**Pyzik et al., 2015**). Ces variations altèrent la fonction de la protéine Lyp, conduisant à une réaction immunitaire dysfonctionnelle, avec une augmentation de la production d'anticorps et de la réactivité des lymphocytes T (**Gong et al., 2018**). Cependant, la corrélation entre ces variations génétiques et la thyroïdite auto-immune est sujette à des rapports divergents, nécessitant ainsi des recherches supplémentaires pour mieux comprendre le rôle du gène *PTPN22* dans le développement des AITD (**Vergas et al.,2023**).

- **Les gènes qui régulent les cytokines**

Les recherches se concentrent sur les variations génétiques des cytokines et leur lien avec la thyroïdite de Hashimoto. Des études ont identifié des polymorphismes dans les gènes *IL1RN*, *IL17F*, *IL12B*, *IL6* et *STAT3*, associés à une prédisposition accrue à cette maladie auto-immune. Ces variants semblent influencer la sévérité de l'hypothyroïdie en modifiant la production de cytokines telles que l'IFN- γ , l'IL-4 et le TGF- β , ce qui pourrait contribuer à la progression de la maladie (**Jang et al., 2016**).

- **Le gène de récepteur de l'interleukine-2 alpha (*IL-2R α*)**

Le gène *IL-2R α* , localisé sur le chromosome 10, est étudié pour son implication dans les maladies auto-immunes comme la thyroïdite de Hashimoto (**Ajjan et al., 2014**). Des recherches ont établi un lien entre les variations génétiques d'*IL-2R α* et un risque accru de développer la HT, bien que des résultats contradictoires persistent. Ces variations peuvent entraîner des modifications épigénétiques dans la région promotrice du gène *IL-2R α* , affectant ainsi l'expression d'*IL-2R α* sur les lymphocytes T régulateurs. Cela compromet leur capacité à supprimer l'activité immunitaire, contribuant potentiellement à l'apparition de la HT.

Cependant, une compréhension approfondie de ces mécanismes reste à approfondi (**Vargas et al., 2023**). En résumé, les variations génétiques d'*IL-2Ra* pourraient influencer la susceptibilité à la HT en modulant la réponse immunitaire et en altérant la fonction des lymphocytes T régulateurs (**Ajjan et al., 2014**).

- **Kinase associée au récepteur de l'interleukine-1 (*IRAK1*)**

Le gène *IRAK1*, situé sur le chromosome X, a été identifié comme un locus de susceptibilité aux maladies auto-immunes, en particulier chez les femmes. Une étude sur des enfants coréens atteints de maladies thyroïdiennes auto-immunes a révélé une association entre certains SNP d'*IRAK1* et la susceptibilité aux AITD, notamment la maladie de Hashimoto (**Hye-Ri et al.,2020**). Les différences de susceptibilité entre les sexes dans les maladies auto-immunes sont influencées par des facteurs génétiques et hormonaux (**Sharma et al., 2014**). Certains SNP d'*IRAK1*, comme rs3027898 AA, rs1059703 AA et rs1059702 GG, sont associés à une susceptibilité accrue chez les femmes, suggérant un rôle potentiel dans la pathogenèse de certaines formes d'AITD (**Shin et al.,2020**).

3.3.2. Gènes liés à la fonction thyroïdienne

La thyroïdite de Hashimoto, est associée à plusieurs gènes spécifiques. Ces gènes régulent la fonction thyroïdienne et participent à la réponse immunitaire qui conduit à la destruction des cellules thyroïdiennes. Parmi ces gènes, on trouve la *Tg*, la *TPO*, et d'autres. Les variations génétiques dans ces gènes peuvent influencer la susceptibilité à la thyroïdite de Hashimoto et à d'autres maladies thyroïdiennes auto-immunes (**Vergas et al.,2023**).

- **Le gène de la thyroglobuline (*Tg*)**

Le gène de la thyroglobuline *Tg* situé sur le chromosome 8q24 (**Coscia et al.,2020**), a été associé à la thyroïdite de Hashimoto et aux maladies thyroïdiennes auto-immunes (**Jabrocka et al., 2018**). Des études ont révélé des polymorphismes dans ce gène, notamment des SNP et des microsatellites, qui pourraient influencer la susceptibilité à la maladie. Par exemple, des marqueurs microsatellites situés dans les introns 10 et 27 ont montré une association avec la thyroïdite de Hashimoto chez différentes populations (**Ban et al.,2004**).

De plus, des analyses d'haplotypes ont confirmé une association entre certains haplotypes de la thyroglobuline et la présence d'anticorps anti-thyroglobuline ainsi que la thyroïdite de Hashimoto (**Ban et al., 2012**). Des études de génotypage ont identifié des SNP spécifiques,

tels que rs180195, associés à l'auto-immunité thyroïdienne, avec des génotypes particuliers, comme AA et GA, étant davantage associés à l'AITD (Zhang et al., 2019). Le génotype GG du SNP rs180195 était plus fréquent chez les patients atteints de thyroïdite de Hashimoto (Lahooti et al., 2017), tandis que d'autres SNP comme rs2703013 et rs2958692 ont également montré des associations significatives avec différentes formes de maladies thyroïdiennes auto-immunes (Mizuma et al., 2017).

- Le gène de thyroperoxydase (*TPO*)

Le gène *TPO*, localisé sur le chromosome 2p25, code pour une hémoprotéine glycosylée de 933 acides aminés (Le et al., 2015). Les mutations du gène *TPO* sont une cause majeure des maladies thyroïdiennes auto-immunes, suivant un mode de transmission autosomique récessive (Medici et al., 2014).

Bien que peu étudiés, les SNP de la *TPO* ont montré une corrélation avec les niveaux d'anticorps anti-TPO, en particulier l'allèle C de T1936C (Faam et al., 2012). Certains variants génétiques, tels que rs10774625, rs7171171 et rs11675434, ont été associés à la thyroïdite de Hashimoto, avec des impacts sur les niveaux d'anticorps anti-TPO et la taille de la thyroïde (Brčić et al., 2016).

3.3.3. Gène qui code pour le récepteur de la vitamine D (*VDR*)

La vitamine D exerce une influence sur le système immunitaire en régulant la différenciation des cellules immunitaires et en modulant la production de cytokines. Les effets de la vitamine D sont médiés par son récepteur nucléaire VDR, présent dans divers types cellulaires (Willheim et al., 1999).

Des études ont montré que les polymorphismes du gène *VDR* sont associés à la prédisposition à la thyroïdite de Hashimoto, avec des liens significatifs entre certains SNP et cette maladie auto-immune (Wajdy et al., 2024). Par exemple, les polymorphismes FokI, BsmI et TaqI ont été étudiés pour leur association avec la HT (Giovinazzo et al., 2017), montrant des différences significatives entre les patients atteints de HT et les témoins sains (Lopez et al., 2004).

Les variations génétiques du gène *VDR*, telles que le SNP *VDR*-FokI, pourraient servir de marqueur potentiel pour identifier les individus à risque de développer une HT, en particulier dans la population asiatique (Meng et al., 2015), Cependant, des recherches supplémentaires

sont nécessaires pour confirmer l'utilité clinique du génotypage du *VDR* dans la prédiction du risque de HT (Wajdy et al., 2024).

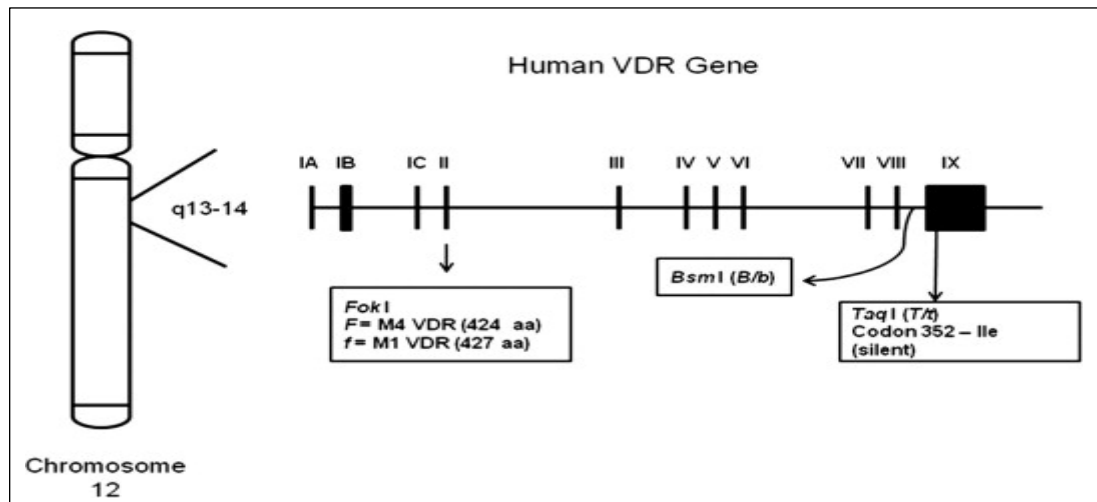


Figure 04 : Gène du récepteur de la vitamine D et ses sites de restriction (Rashedi et al., 2014).

3.4. Interaction entre les gènes

Des recherches suggèrent que les interactions génétiques jouent un rôle crucial dans la prédisposition aux maladies thyroïdiennes auto-immunes (Zdraveska et Kocova, 2012). Par exemple, certains gènes comme *HLA-DRB4* et *CTLA-4* peuvent influencer la fonction thyroïdienne chez les patients japonais atteints de goitre et de thyroïdite auto-immune (Terauchi et al., 2003). Pour être significativement associés à ces maladies, deux gènes faiblement liés doivent interagir, comme le SNP du gène *TG* et la variante codante Arg-74 de *HLA-DRB1* observée dans la maladie de Graves. Des interactions similaires ont été suggérées pour la thyroïdite de Hashimoto, impliquant des gènes tels que *CTLA4*, *TG*, *IL-10*, *TNF α* et *IL-6*. Ces découvertes soulignent la complexité des mécanismes des maladies thyroïdiennes auto-immunes et l'importance de comprendre ces interactions pour une meilleure gestion de ces affections (Hubalewska, 2013).

4. Les mécanismes épigénétiques

Les mécanismes épigénétiques jouent un rôle crucial dans les maladies thyroïdiennes auto-immunes, comme en témoignent des études telles que celle menée par **Sarumaru et al.** En **2016**. Parmi ces mécanismes, on compte l'inactivation du chromosome X (XCI), la méthylation de l'ADN, les modifications des histones et l'expression altérée des ARN non codants (**Vergas et al., 2023**).

4.1. L'inactivation du chromosome X

Des preuves solides suggèrent l'implication du chromosome X dans les maladies thyroïdiennes auto-immunes. Par exemple, le syndrome de Turner (XO) est associé aux AITD, et la monosomie du chromosome X a été liée aux maladies auto-immunes. Des rapports récents suggèrent que l'inactivation du chromosome X biaisée pourrait être impliquée dans les AITD. Ce biais prononcé dans l'inactivation du chromosome X est plus fréquent chez les patients atteints d'AITD, tels que la maladie de Basedow et la thyroïdite de Hashimoto (**Arakawa et al., 2012**).

Les mécanismes potentiels incluent une déficience dans l'expression des auto-antigènes parentaux dépendants du chromosome X et une suppression insuffisante des lymphocytes T dans le thymus. De plus, l'influence de l'inactivation du chromosome X pourrait se manifester lors de la recombinaison précoce au cours du développement, potentiellement expliquant le niveau élevé d'expression de ret/ptc observé chez les patients atteints d'AITD, contribuant ainsi à la formation de nouvelles protéines antigéniques (**Vergas et al., 2023**).

4.2. La méthylation de l'ADN

Des études ont examiné la méthylation de l'ADN dans le gène *PTPN22* chez les patients atteints de maladies thyroïdiennes auto-immunes, en particulier la thyroïdite de Hashimoto. Les résultats ont montré une méthylation accrue dans le promoteur du gène *PTPN22* chez les patients atteints de HT par rapport à des individus en bonne santé. Cette méthylation était également associée à l'auto-immunité thyroïdienne et à d'autres gènes impliqués dans la signalisation des lymphocytes T (**Kyrgios et al., 2021**).

De plus, une surexpression du gène *PTPN22* a été observée chez les patients atteints de HT, suggérant une possible implication dans la pathogenèse de la maladie. Ces découvertes soulignent l'importance de comprendre les mécanismes épigénétiques dans les AITD pour développer des outils diagnostiques et thérapeutiques efficaces (**Limbach et al., 2016**).

4.3. La méthylation des histones

Une récente découverte montre une modulation épigénétique des schémas de méthylation des histones dans le promoteur de la *Tg*, associée aux maladies thyroïdiennes auto-immunes. Cette interaction entre les facteurs génétiques et épigénétiques est illustrée par la liaison du facteur de transcription IRF-1 au promoteur de la *Tg*, modulée par des changements dans les schémas de méthylation des histones et déclenchée par l'interféron- α sécrété lors d'infections virales. Ce mécanisme pourrait expliquer l'interaction entre les facteurs environnementaux, tels que les infections virales, et les variants de susceptibilité dans le gène *Tg*, conduisant à une augmentation du risque de développer des AITD (Tomer et al., 2014).

4.4. Les microARN

Plusieurs études ont récemment examiné le rôle des microARN dans la thyroïdite de Hashimoto. Martinez et al, ont observé des corrélations inverses entre certains microARN « comme miR-125a-3p, Let-7e et miR-29a-3p » et les gènes cibles dans les cellules sanguines périphériques de patients atteints de HT, suggérant leur potentiel en tant que cibles thérapeutiques et biomarqueurs diagnostiques (Martinez et al., 2023). Trummer et al, ont confirmé une surexpression de ces microARN chez les patients atteints de HT, soulignant ainsi leur utilité dans la surveillance et le traitement de la maladie (Trummer et al., 2022).

De plus, dans une étude menée par Tabasi et al, sur une population du sud-est de l'Iran, le polymorphisme « miR-499 rs3746444 » a été associé au risque de HT. Ce polymorphisme semble influencer divers processus immunitaires et inflammatoires, notamment la signalisation des cytokines et la régulation de HLA-II, via les voies NF- κ B et TLR, ainsi que la régulation de l'apoptose et de la mort cellulaire (Tabasi et al., 2021).

Partie pratique

Chapitre I

Patients et Méthodes

La thyroïdite de Hashimoto présente, ces dernières années, un problème de santé remarquable avec une prévalence à une nette augmentation. Ainsi, notre recherche s'est concentrée sur cette affection afin de clarifier les facteurs sous-jacents à cette tendance croissante parmi la population algérienne dans toute la région de Constantine. Notre étude a duré une période d'un mois et demi, elle a été menée dans plusieurs cabinets d'endocrinologie privés.

1. Description de l'étude

Nous avons mené une étude rétrospective combinant une approche descriptive et transversale basée sur des enquêtes épidémiologiques. L'évaluation de la thyroïdite de Hashimoto comprend l'identification et la vérification de plusieurs variables qui influent sur cette maladie, notamment : les facteurs sociodémographiques tels que le sexe, l'âge, ainsi que d'autres facteurs de risque tels que certains déséquilibres dans l'apport alimentaire, les antécédents personnels de maladies et enfin les prédispositions familiales de maladies thyroïdiennes ou d'autres maladies auto-immunes.

1.1. Population d'étude

Notre étude a porté sur des sujets de divers groupes d'âge, allant des enfants de 9 ans aux adultes âgés de 97 ans. Tous ces individus ont été médicalement diagnostiqués et confirmés comme souffrant de thyroïdite de Hashimoto ou d'hypothyroïdie. La majorité réside dans la wilaya de Constantine, tandis que d'autres proviennent de différentes régions autour de Constantine.

Tous les patients ont été recrutés par le biais d'un questionnaire minutieusement rempli, administré directement avec l'assistance des médecins. Nous avons également recruté 31 patients via des questionnaires partagés sur internet. En tout, 197 patients ont été inclus dans cette enquête. Parmi eux, 140 sont de sexe féminin et 57 de sexe masculin. 15 sujets ont été exclus de l'étude (voir les critères d'exclusion). Cette sélection rigoureuse de la population d'étude vise à garantir la représentativité de l'échantillon et la qualité des données.

1.2. Élaboration du questionnaire

Les données des patients ont été collectées à l'aide d'un questionnaire (voir Annexe 1). Les sujets ont été invités à participer à l'étude lors de leur visite aux cliniques pour une consultation. La collecte des données et le remplissage du questionnaire ont été réalisés par nous-même, avec l'assistance des médecins pour les dossiers médicaux, tandis que les patients ont rempli eux-mêmes les questionnaires en ligne. Les interrogatoires incomplets ont été exclus de l'étude.

La version finale du questionnaire est portée sur les :

- Variables sociodémographiques
- Variables anthropométriques
- Variables de comorbidité
- Variables paracliniques
- Variables cliniques
- Mode de vie

2. Critères de sélection

2.1. Critères d'inclusion

- Les sujets atteints d'une Thyroïdite d'Hashimoto confirmée.
- Les sujets atteints d'une hypothyroïdie primaire ou secondaire.

2.2. Critères d'exclusion

Les critères sur lesquels nous nous sommes basés pour exclure les 15 sujets de l'étude étaient des :

- Personnes qui ne sont pas disposées à consentir et incapables de répondre aux questions.
- Personnes avaient des données manquantes.
- Personnes ayant un carcinome de la thyroïde.
- Personnes ayant une hyperthyroïdie ou maladie de Grave « Basedow ».

3. Limites de l'étude

Notre étude présente certaines limitations. Premièrement, elle est entravée par le manque d'informations sur plusieurs patients concernant les variables paracliniques telles que la FSH, les taux de T4, T3 et les anticorps anti-thyroïdiens. De plus, l'enquête familiale est restreinte car la majorité des patients ne disposent pas d'informations précises sur les antécédents de maladies auto-immunes chez leurs membres de famille. Par ailleurs, le nombre de patients inclus dans l'étude est limité en raison de notre incapacité à accéder aux archives médicales de certains patients. La durée relativement courte de notre étude pourrait également limiter notre capacité à observer des changements significatifs sur une période plus longue.

4. Considérations éthiques

Le consentement verbal des participants a été obtenu avant leur inclusion dans le projet. Tous les enquêteurs ont été dûment informés que les données collectées seraient utilisées dans le cadre d'un projet de mémoire de Master. La confidentialité des données a été rigoureusement préservée, garantissant l'anonymat de chaque participant.

5. Traitement et analyse statistiques des données

Les données collectées ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel Excel 2016, et sont présentées sous forme d'illustrations graphiques. De plus, les facteurs de risque tels que le lieu d'habitat, la profession, le tabagisme positif, la consommation de caféine et l'exposition à certains produits chimiques ont été enregistrés dans le logiciel statistique IBM® SPSS® Statistics version 29 en tant que variables qualitatives.

L'existence d'un lien entre l'exposition à un facteur et l'apparition de la thyroïdite de Hashimoto est évaluée à l'aide d'un test statistique du chi-deux (χ^2), une méthode de discrétisation largement utilisée. Une différence est considérée comme significative si la valeur de χ^2 est inférieure à 0,05, indiquant ainsi un lien entre l'exposition au facteur étudié et l'apparition de la maladie. En revanche, une valeur de χ^2 supérieure à 0,05 signifie qu'aucun lien entre la maladie et l'exposition au facteur n'a été trouvé.

Cependant, le test du chi carré peut être moins fiable lorsque les effectifs dans certaines cellules sont faibles.

Le test exact de Fisher a été utilisé pour fournir une mesure précise de la significativité statistique dans de telles situations.

Le rapport de vraisemblance, quant à lui, offre une perspective alternative sur l'association entre les variables en évaluant la probabilité d'obtenir les données observées si l'hypothèse nulle est vraie. Cela permet d'examiner la cohérence des conclusions à travers différentes approches statistiques

Nous avons calculé l'indice de masse corporelle (IMC), défini comme le rapport du poids (en kilogrammes) sur le carré de la taille (en mètres). L'IMC a été catégorisé selon les directives de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2024), comme indiqué (Annexe. 2).

Chapitre II

Résultats et Discussion

Nous avons recueilli des données sur 197 sujets, dont 145 cas de thyroïdite de Hashimoto et 52 cas d'hypothyroïdie en dehors de la thyroïdite ont été retenus pour participer à cette enquête. La fréquence de la thyroïdite de Hashimoto parmi les sujets de l'enquête est d'environ 73.6 %.

1. Facteurs de risque environnementaux et existentiels

1.1. Répartition des patients selon le sexe

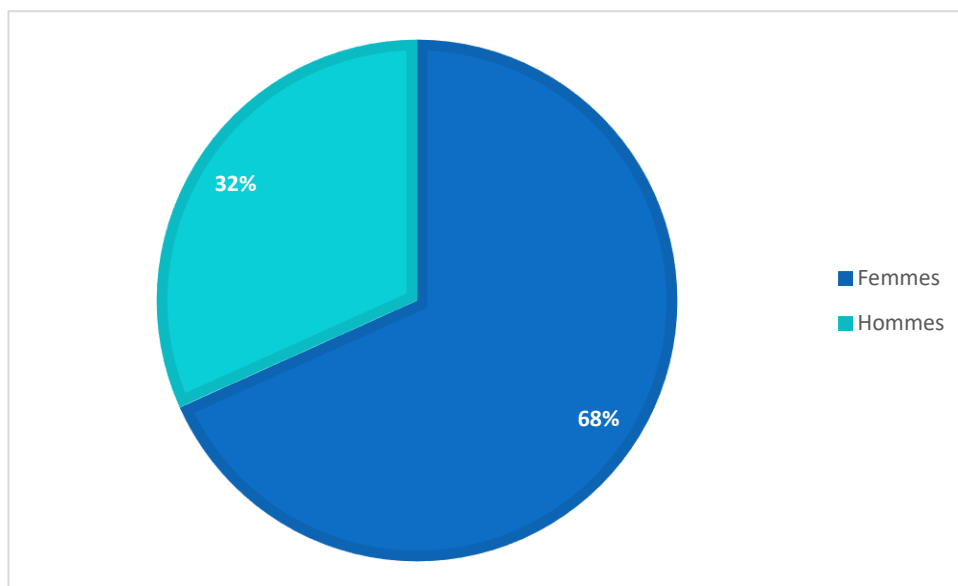


Figure 05 : Répartition des patients selon le sexe

Nous avons observé une répartition significativement déséquilibrée entre les sexes, mettant en évidence une prédominance féminine, avec un pourcentage de 68 %. Le sexe ratio était de 0,46. Ces résultats concordent avec les conclusions établies dans la littérature (**Ruggeri et al., 2021 ; Klubo et Wartofsky,2022 ; kherour,2022 ; Świąchowicz,et al., 2022; Loucif et Fecih,2023**).

La prévalence des maladies auto-immunes chez les femmes, y compris la thyroïdite de Hashimoto, est bien établie et souvent associée à des réponses immunitaires plus prononcées, contribuant ainsi à une incidence et/ou une gravité accrue par rapport aux hommes (**Świąchowicz et al., 2022**). Cette réactivité accrue est liée à leur capacité à développer des réponses immunitaires plus rapides, plus prononcées et de meilleure qualité. En effet, les femmes présentent également des niveaux plus élevés d'anticorps circulants, ainsi qu'une

augmentation du nombre de lymphocytes T CD4 et de lymphocytes B dans leur sang (**Youness et al., 2021**). Ces observations mettent en lumière l'impact significatif des récepteurs hormonaux sexuels, tels que l'ESR1 et l'ESR2, exprimés par les cellules immunitaires. Cette expression facilite l'influence des œstrogènes sur la régulation directe des composants innés et adaptatifs du système immunitaire. De plus, les changements hormonaux tout au long de la vie, notamment pendant des périodes clés telles que la puberté, la grossesse et la ménopause, ainsi que le rôle central des œstrogènes, contribuent à cette prédominance. Cependant, il convient de noter que chez les hommes, les androgènes peuvent jouer un rôle dans la réduction de ce risque (**Aubart, 2018**).

En outre, la prédisposition des femmes aux maladies auto-immunes ne se limite pas aux hormones sexuelles féminines. Elle est également observée dès l'enfance et lors de la ménopause, période marquée par des niveaux bas d'œstrogènes. De plus, une attention croissante est portée sur les chromosomes sexuels, notamment le chromosome X, et sur les gènes qu'il porte, certains étant impliqués dans les maladies auto-immunes, tels que les gènes *TLR7*, *IRAK1* et *CD40* (**Selmi et al., 2012**). Une autre piste de recherche intéressante concerne l'inactivation asymétrique du chromosome X par méthylation de l'ADN chromosomique. En effet, des études récentes ont révélé que ce défaut d'inactivation par méthylation est courant chez la plupart des femmes souffrant de maladies auto-immunes (**Youness et al., 2021**).

1.2. Répartition des patients selon le sexe et l'âge

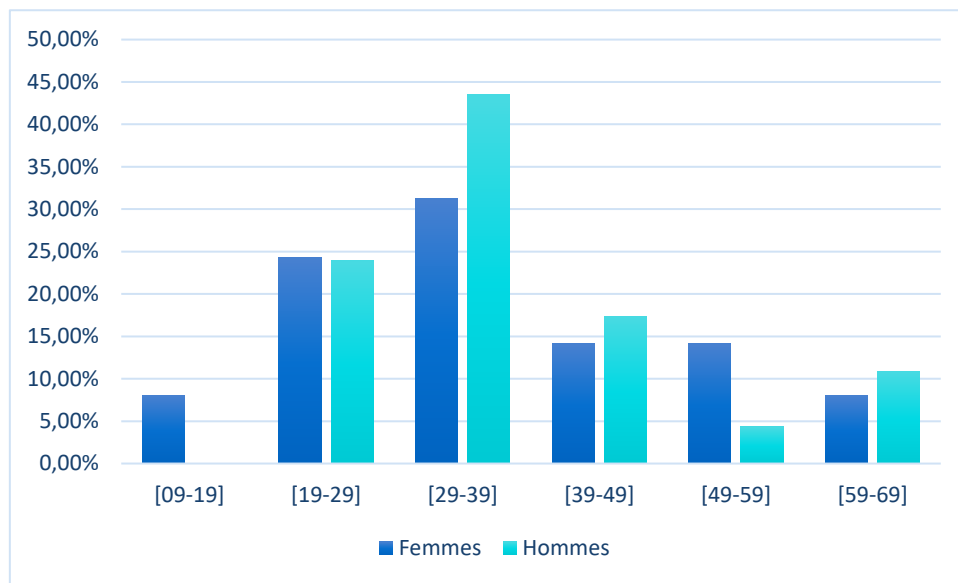


Figure 06 : Répartition de population d'étude par tranches d'âge en fonction du sexe.

Les participants ont été répartis en groupes d'âge avec un intervalle de 10 ans, et l'âge moyen était de 36 ans. Une prédominance des cas a été observée chez les adultes, représentant 70,34% de la population étudiée, tandis que la tranche d'âge la moins touchée se situait entre 9 et 19 ans, où elle représentait 06,89 % des deux sexes de l'échantillon (**Fig. 07**).

La prévalence de la thyroïdite de Hashimoto peut affecter les femmes à tout âge, mais elle est particulièrement marquée dans la tranche d'âge [29-39 ans], où elle atteint 31,31%. En revanche, les tranches d'âge les moins touchées sont [19-29 ans] et [59-69 ans], avec un effectif identique de 08 cas, soit 8,08%. Ces résultats se rapprochent avec ceux de littérature (**Abdesselem et al., 2018 ; Chao et al., 2020 ; Abdullah et al., 2022**).

Cependant, nos résultats divergent des conclusions de (**Zechmann et Haufe, 2012 ; Ktai et al., 2012 ; Chetana et al., 2016 ; Herold, 2017**), qui suggèrent dans leurs recherches que l'apparition de la maladie coïncide avec la ménopause en raison de la prédominance des œstrogènes à ce stade. Ils expliquent que les œstrogènes en excès, non contrebalancés par la progestérone, entraînent une augmentation de la concentration de la thyroxin-binding-globulin (TBG). Cette liaison des hormones thyroïdiennes (T3 et T4) à la TBG diminue les taux de T3 et T4 libres dans le sang, ce qui déclenche la libération de la TSH, stimulant ainsi la thyroïde à produire davantage d'hormones thyroïdiennes. Ces mécanismes conduisent à l'apparition des symptômes de la thyroïdite de Hashimoto, similaires à ceux de la ménopause. Néanmoins, nos

résultats révèlent une discordance, car seulement 36 % des femmes de notre population d'étude sont ménopausées.

Parmi les hommes, la tranche d'âge de [29-39] ans représente 43,47 %, tandis que celle de [49-59] ans représente 4,34 %. Aucune observation n'a été faite dans la tranche d'âge de [9-19] ans. Ces résultats rejoignent ceux des études antérieures dont celles de (**Benchouieb et Zoughlami, 2019 ; Ghbiche et Zouaghi, 2022 ; Abdullah et al., 2022**).

1.3. Répartition selon les présentations et signes cliniques

1.3.1. Présentations cliniques

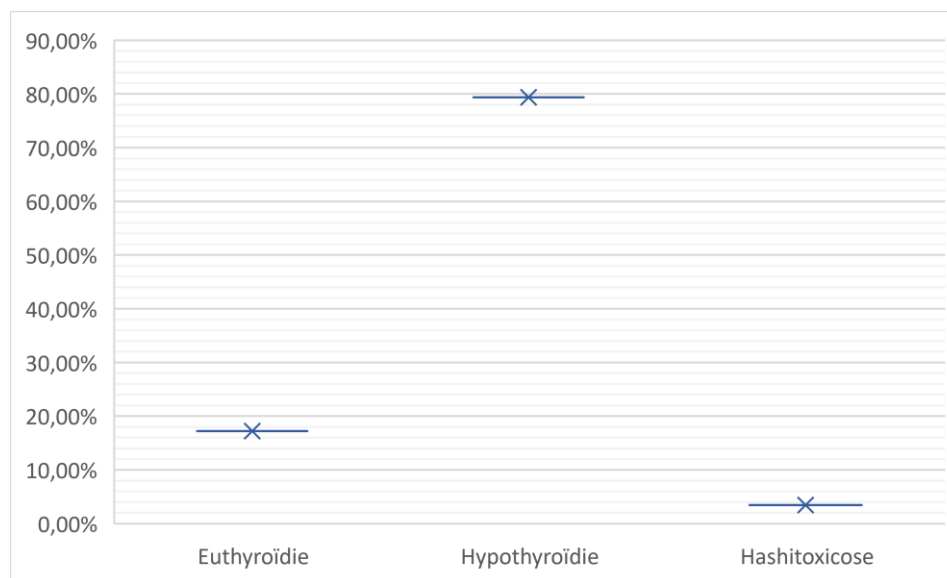


Figure 07 : Répartition des patients en fonction des présentations cliniques de la thyroïdite de Hashimoto.

Les résultats de notre étude, comme illustré dans la (**Fig. 08**), mettent en évidence une prédominance de l'hypothyroïdie primaire chez 79,39 % des participants, tandis que l'euthyroïdie est observée chez 17,24 % d'entre eux, et l'hashitoxicose, (une forme transitoire d'hyperthyroïdie), chez 3,44 %. Ces constats sont en parfait accord avec les conclusions de l'étude menée par **Boufaïda et al., (2017)**, ce qui renforce la validité de nos résultats. En ce qui concerne d'autres présentations cliniques, nous notons la présence de goitre chez 36 % des patients, tandis que 47 % présentent des nodules thyroïdiens bénins. Ces observations rejoignent

les conclusions de la littérature, en particulier celles de (**Boufaïda et al., 2017 ; Ross, 2020 ; Yuan et al., 2023**), qui ont établi que la thyroïdite de Hashimoto est une cause fréquente de goitre.

Lorsque la glande thyroïde est endommagée, elle devient moins efficace dans la production d'hormones thyroïdiennes, ce qui conduit à une hypothyroïdie, expliquant ainsi sa forte prévalence (**Carkit et al., 2024**). En réponse à cette carence, l'hypophyse détecte un faible taux d'hormones thyroïdiennes et sécrète davantage de TSH. Cette stimulation par la TSH entraîne la croissance de la thyroïde, pouvant ainsi conduire à un goitre. Quant aux nodules thyroïdiens, leur origine reste largement inconnue, bien qu'ils soient extrêmement courants.

La prévalence globale de l'hypothyroïdie dans notre population d'étude sur une période d'un mois et demi (à partir des résultats obtenus lors de l'étude transversale) est établie à 86,98 %, incluant un total de 127 patients. Il est remarquable que l'hypothyroïdie associée à la thyroïdite prédomine sur celle qui n'est pas associée dans cette catégorie. Ces observations sont en accord avec les conclusions de plusieurs études antérieures, notamment celles de **Zaletel et Gaberšček (2011) ; Sekar et al., (2020) ; Huwiler et al., (2024) ; Elizabeth et al., (2024)**, qui ont mis en lumière la thyroïdite de Hashimoto comme la principale cause d'hypothyroïdie dans les régions où l'apport en iode est adéquat.

Tableau 02. Répartition des cas d'hypothyroïdie dans la population étudiée.

	Hypothyroïdie associée à la thyroïdite	Hypothyroïdie non associée à la thyroïdite
N° des patients	75	52
Fréquences %	59,05%	40,90%

1.3.2. Symptômes

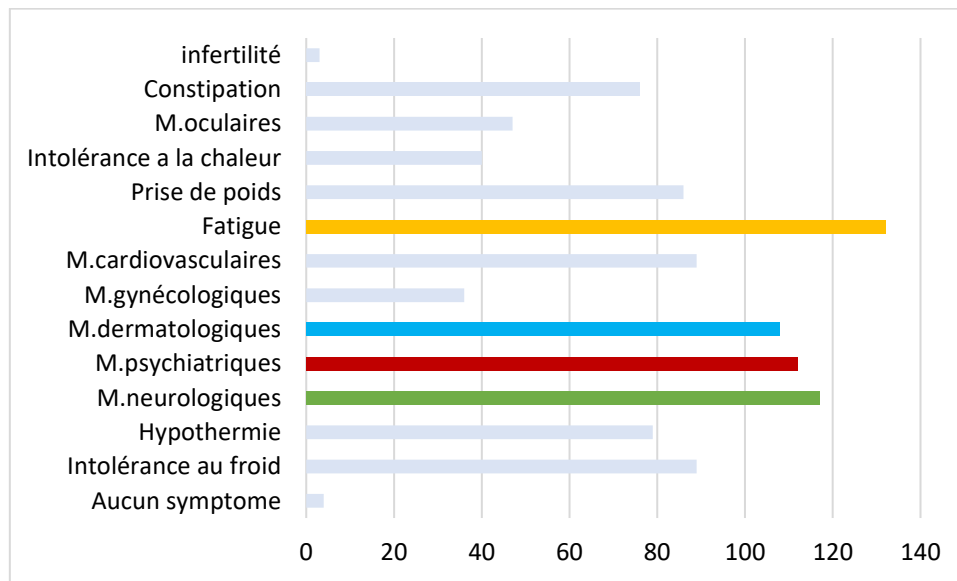


Figure 08 : prestation des symptôme et signes cliniques.

Les symptômes les plus fréquemment observés comprennent la fatigue, les manifestations neurologiques telles que les pertes de mémoire et les sensations de picotement dans les extrémités. Des symptômes psychiatriques tels que les changements de personnalité, la dépression et la démence, ainsi que des manifestations dermatologiques comme le gonflement du visage, le myxœdème, les cheveux secs et clairsemés, et la peau sèche sont également courants. Ces constatations reflètent les symptômes typiques de l'hypothyroïdie, ce qui pourrait s'expliquer par la prévalence élevée de cette condition au sein de notre population d'étude. Ces résultats sont cohérents avec les études antérieures menées par (**Ott et al., 2011 ; Phagoora et al., 2023 ; Osowiecka et Ryciak, 2023 ; Luo et al., 2024**).

Les manifestations cliniques de la thyroïdite de Hashimoto ne se limitent pas aux déséquilibres hormonaux thyroïdiens. Même lorsque les niveaux d'hormones thyroïdiennes sont normaux, les patients atteints de cette maladie peuvent éprouver de la fatigue et des troubles émotionnels, en association avec des niveaux élevés d'anticorps (**Jansen et al., 2023 ; Wang et al., 2024**).

1.4. Répartition selon les facteurs de comorbidité

➤ Les antécédents personnels des maladies

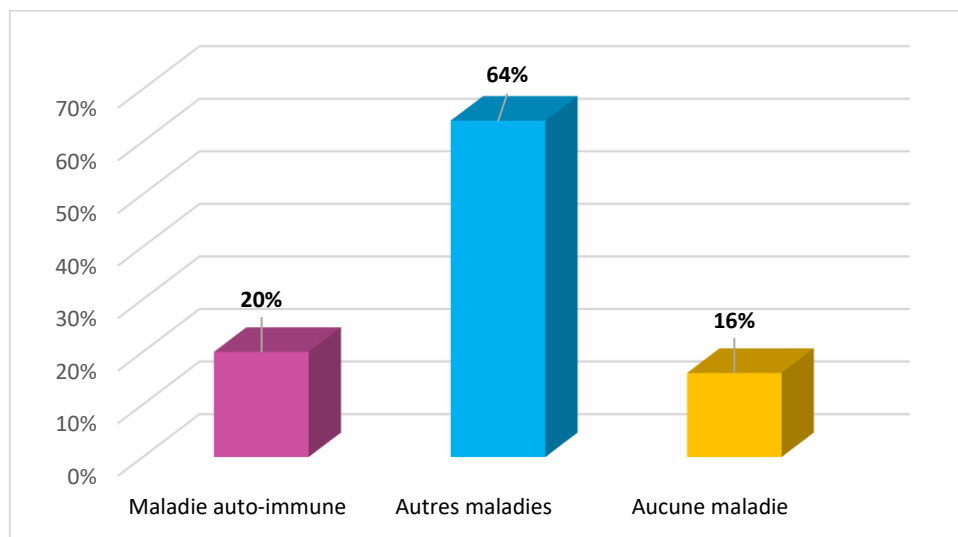


Figure 09 : Répartition des patients en fonction de leurs antécédents médicaux personnels.

Dans notre étude, nous avons identifié une distribution significative des patients en fonction de leurs antécédents médicaux personnels. Parmi l'ensemble des participants, 20 % ont signalé des antécédents de maladies auto-immunes (**Fig. 10**), incluant le diabète de type 1 avec 4 cas (28,75 %), ainsi que la maladie cœliaque et la polyarthrite rhumatoïde, chaque cas représentant 3 patients (21,42 %). De même, le psoriasis et le vitiligo ont été rapportés chez 2 patients chacun (14,28 %). Ces résultats soulignent une possible corrélation entre la thyroïdite de Hashimoto et d'autres affections auto-immunes, suggérant l'existence d'une susceptibilité génétique commune ou de mécanismes pathogènes partagés entre ces diverses maladies. Ces conclusions rejoignent les résultats d'autres études, comme en témoignent les recherches de **Romdhane et al., (2020)** ; **Klubo et Wartofsky, (2022)** ; **Carkit, (2024)** ; **Lichtiger et al., (2024)**.

Il est fascinant de constater que la grande majorité des patients, soit 64 %, ont des antécédents médicaux qui ne sont pas liés à des maladies auto-immunes. Cette observation suggère une diversité dans les profils médicaux des personnes atteintes de la thyroïdite de Hashimoto. En effet, le diabète de type 2 prédomine avec 46,66 % des cas, ce qui peut s'expliquer par sa prévalence élevée dans la population générale. Il est donc possible qu'il n'y ait pas de lien direct entre ces deux affections. Ensuite, les maladies cardiaques et l'hypertension artérielle sont également courantes, avec des prévalences respectives de 26,66 % et 15,55 %. De plus, la trisomie 21 est présente chez 4,4 % des patients. Ces résultats cohérents avec la littérature (**Chen et al., 2015** ; **Casto et al., 2021** ; **Carkit,2024**).

1.5. Statut de la 25(OH) vitamine D

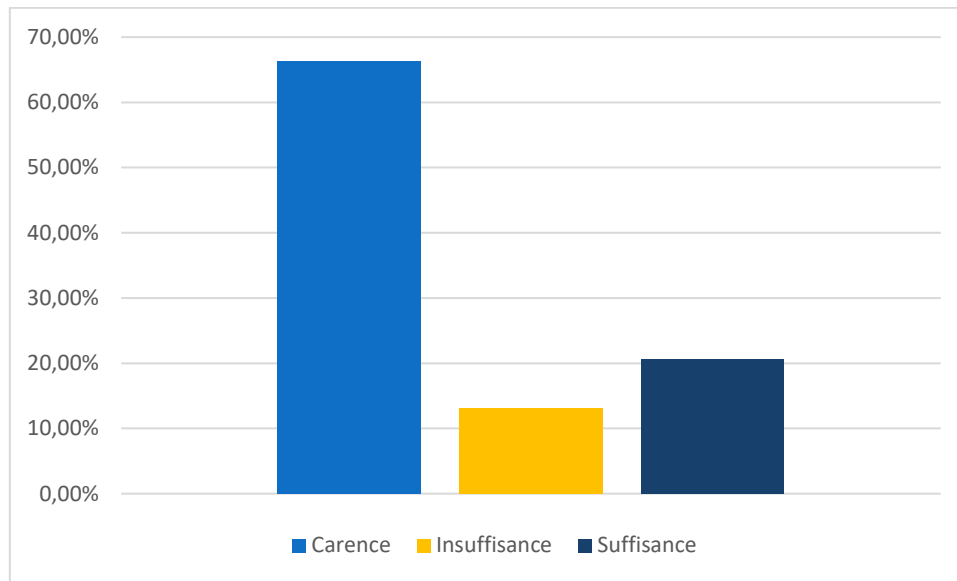


Figure 10 : Statut de la vitamine D chez les patients d’HT.

Les patients présentant un statut vitaminique adéquat ne représentent que 20,68 % de l'échantillon. En contraste, une prévalence majoritaire de carence en vitamine D est observée chez 66,26 % des patients, tandis que 13,10 % souffrent d'insuffisance de vitamine D. Ces résultats sont en accord avec une étude menée à Tlemcen par **Meghelli** et ses collègues (2024), et sont également corroborés par d'autres études (**Ahi et al., 2020 ; Sulejmanovic et al., 2020 ; Zhang et al., 2021 ; Galuşca et al., 2022 ; Gierach et Junik, 2023 ; Tang et al., 2024 ; Durá et Gallinas, 2024**).

La possible implication de la carence en vitamine D dans le développement de la thyroïdite de Hashimoto a été documentée. Ce lien est expliqué par le rôle essentiel de la vitamine D dans la régulation des cytokines pro-inflammatoires, des cellules T régulatrices et de la réponse immunitaire, avec une carence qui semble accroître le risque de maladies auto-immunes. De plus, la vitamine D peut atténuer la pathogenèse des cellules dendritiques, des macrophages, des lymphocytes T CD4 +, des lymphocytes T CD8 + et des lymphocytes B. En agissant comme un inhibiteur immunitaire sélectif, elle joue un rôle crucial dans la suppression et la prévention du développement des maladies auto-immunes. Ces conclusions ont été corroborées par **Ahi et al., (2020)**.

1.6.Répartition selon l'Indice de Masse Corporelle

Les résultats obtenus sur la relation entre l'Indice de Masse Corporelle et la thyroïdite de Hashimoto (**Tableau 02**), révèlent des distributions de poids significatives. Aucun des sujets n'était en insuffisance pondérale, environ 29,2% se situaient dans la plage de poids normale, 42,5% étaient en surpoids et 28,3% étaient classés comme obèses.

Ces résultats corroborent ceux de **Malczyk et al., 2021**, qui ont mis en évidence que les individus souffrant de la maladie de Hashimoto présentent des valeurs de poids corporel et d'IMC significativement plus élevées que les individus en bonne santé. De plus, ils ont tendance à avoir un pourcentage de graisse corporelle plus élevé. Cette corrélation souligne l'importance d'approfondir l'analyse des effets de la maladie thyroïdienne sur le poids et la composition corporelle, car même de légères anomalies de la fonction thyroïdienne peuvent entraîner divers changements néfastes dans le corps.

Tableau 03. Répartition des résultats selon l'IMC

IMC	Médiane	Insuffisance pondérale	Poids normal	Surpoids	Obésité
	25,25 kg/m ²	0%	29,2%	42,5%	28,3%

1.7. Corrélations entre les facteurs de risque liés au mode de vie et la thyroïdite de Hashimoto

Tableau 04. Résultats d'analyse de la régression logistique des facteurs de risques liés à la thyroïdite de Hashimoto.

Facteurs de risques	Valeur <i>P</i>	Test exact de Fisher	Rapport de vraisemblance
Tabagisme Positif	0,007	0,013	0,01
Consommation de caféine	0,001	0,003	0,002
Exposition à certain produits chimiques	0,001	0,001	0,001
Lieu d'habitat	0,001	0,003	0,003
Profession	0,006	0,027	0,019

Les résultats de l'analyse de régression logistique mettent en évidence plusieurs facteurs de risque fortement associés à un risque accru de thyroïdite de Hashimoto.

D'une part, une corrélation surprenante a été observée entre le tabagisme et la thyroïdite de Hashimoto. Les fumeurs actuels semblent être moins susceptibles de développer des anticorps anti-thyroperoxydase (TPO-Ab) et une hypothyroïdie auto-immune que les non-fumeurs. Cependant, cette protection semble diminuer progressivement après l'arrêt du tabagisme, selon les recherches menées par **Effraimidis et Wiersinga (2014)** et **Jihene et al., (2024)**.

D'autre part, une forte consommation de caféine est également associée à un risque accru de thyroïdite de Hashimoto. Cela suggère que les habitudes alimentaires pourraient jouer un rôle dans le développement de la maladie. La caféine peut perturber la fonction thyroïdienne en affectant la production d'hormones thyroïdiennes, bien que les résultats des études varient et qu'il n'y ait pas de consensus clair sur son impact précis.

Par ailleurs, l'exposition à certains produits chimiques, tels que les composés organochlorés, les retardateurs de flamme bromés, les PCB et les pesticides, a été associée à des perturbations de la fonction thyroïdienne et à des troubles auto-immuns. Ces produits chimiques peuvent agir comme des perturbateurs endocriniens, augmentant ainsi le risque de développer ou d'aggraver la thyroïdite de Hashimoto. Ils peuvent être présents dans l'air, l'eau, l'alimentation, les produits de consommation courante et l'environnement de travail.

En outre, des différences géographiques et professionnelles semblent également influencer le risque de développer la thyroïdite de Hashimoto. Les individus vivant dans des zones urbaines présentent un risque plus élevé, ce qui peut être attribuable à une exposition accrue à des toxines environnementales. De plus, certaines professions peuvent être associées à un risque accru, ce qui pourrait être lié à des expositions professionnelles spécifiques ou à des conditions de travail stressantes. Le stress aigu peut entraîner une augmentation de l'inflammation, tandis que le stress chronique perturbe le système immunitaire, favorisant ainsi un déséquilibre dans les réponses immunitaires. Néanmoins, une étude menée sur une cohorte prospective à Amsterdam n'a trouvé aucune association entre l'exposition au stress et l'apparition de nouveaux cas de thyroïdite de Hashimoto, contrairement à la maladie de Basedow (**Effraimidis et Wiersinga, 2014**).

Dans l'ensemble, ces résultats soulignent l'importance des facteurs environnementaux et comportementaux dans le développement de la thyroïdite de Hashimoto.

2. Prédisposition héréditaire

- Antécédents familiaux des maladies Auto-immunes

Nos résultats révèlent que 43 % de la population étudiée présente une prévalence des maladies auto-immunes au sein de leurs familles. Parmi celles-ci, les cas les plus fréquents sont les maladies thyroïdiennes auto-immunes telles que Hashimoto et Basedow, ainsi que le diabète de type 1. Cette constatation est corroborée par plusieurs études antérieures (**Thomsen et al., 2020 ; Abdullah et al., 2022 ; Carkit,2024**).

De plus, nous avons observé une prédominance marquée des antécédents familiaux du premier degré, notamment chez les mères et les sœurs, ce qui confirme une prédisposition génétique comme l'ont souligné **Ban et al., (2003)**. Cette tendance génétique est étayée par la forte incidence de maladies auto-immunes de la thyroïde chez les parents du premier degré des patients, suggérant un modèle d'héritage mendélien dominant à différents degrés de pénétrance. Ainsi l'inactivation du chromosome X peut contribuer dans certains cas particuliers se transmettant selon le mode récessif.

Ces conclusions sont étayées par les constatations issues de quelques arbres généalogiques présentés ci-dessous, qui illustrent la répartition des maladies auto-immunes telles que Hashimoto, le vitiligo et la polyarthrite rhumatoïde au sein de nombreuses familles de la région de Constantine et ses environs. Nous observons que chaque individu atteint de la thyroïdite de Hashimoto a des membres de la famille touchés, généralement au premier degré, tels que la mère, les filles, et les sœurs puis au deuxième degré, comme les grands-mères, et enfin au troisième degré, les tantes. Ces membres de la famille sont également touchés, soit par la même maladie, soit par d'autres maladies auto-immunes. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par **Broadley et al., (2000) ; Emilsson et al., (2015) et Akioud et al., (2021)**.

Ces observations suggèrent que les antécédents familiaux jouent un rôle significatif dans la prédisposition aux maladies auto-immunes, en particulier aux maladies thyroïdiennes auto-immunes. Les facteurs génétiques et environnementaux partagés au sein des familles peuvent contribuer à cette prédisposition. De plus, la cohérence de nos résultats avec ceux de plusieurs études antérieures renforce la fiabilité de nos conclusions et suggère une uniformité dans les observations faites dans différents contextes et populations.

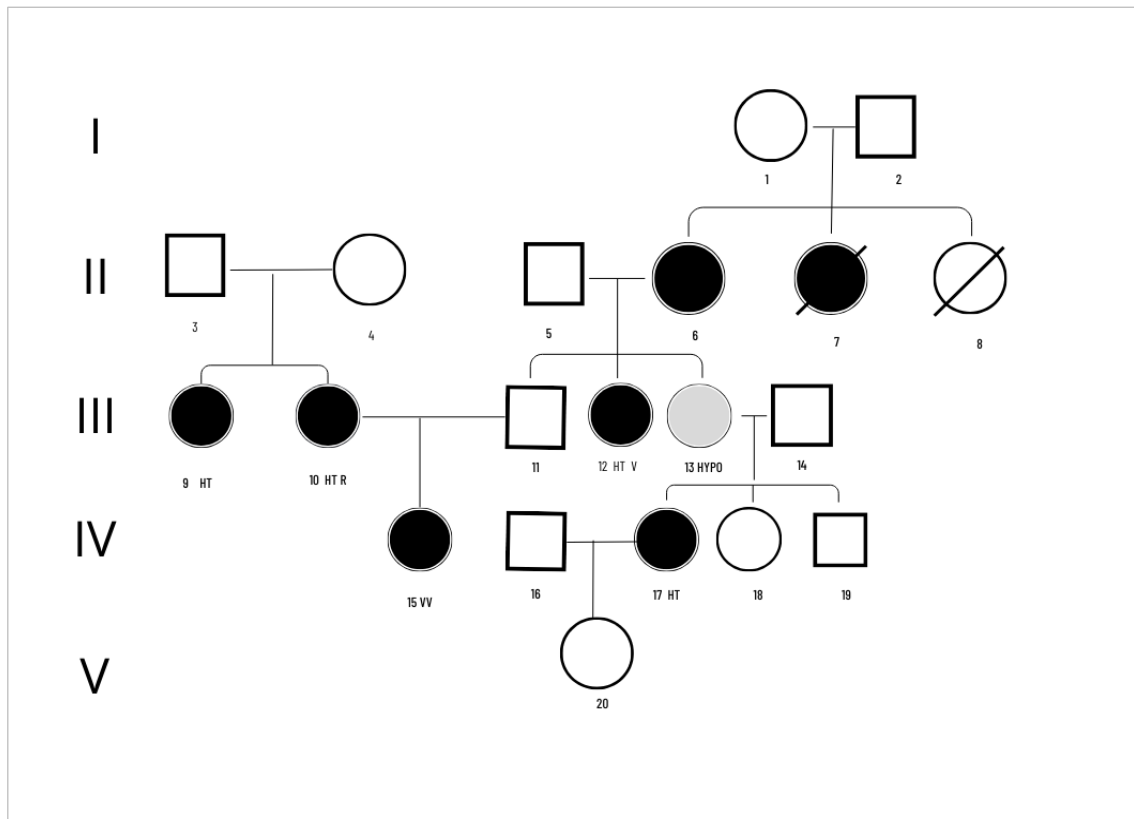


Figure 11 : Arbre généalogique 01

HT : Hashimoto ; **V :** Vitiligo ; **R :** polyarthrite rhumatoïde ;

Hypo : Hypothyroïdie

L'arbre généalogique illustre la transmission des maladies auto-immunes sur trois générations successives. Dans la première génération, une femme est diagnostiquée avec la polyarthrite rhumatoïde (**7**), tandis que sa sœur souffre de vitiligo et d'hypothyroïdie (**6**). Cette dernière, mariée à un homme en bonne santé, a deux filles et un fils. L'une de ses filles (**12**) développe d'abord le vitiligo, puis, à l'âge de 48 ans, la maladie auto-immune de Hashimoto, tandis que l'autre fille (**13**) est hypothyroïdienne et a une fille diagnostiquée avec Hashimoto à l'âge de 26 ans. Dans la deuxième génération, le fils de (**6**) est en bonne santé, mais son épouse (**10**) est touchée par la maladie auto-immune de Hashimoto à l'âge de 44 ans. Leur fille est également atteinte de vitiligo (**15**). En outre, cette femme a une sœur (**9**) qui développe la même maladie (Hashimoto) à l'âge de 47 ans.

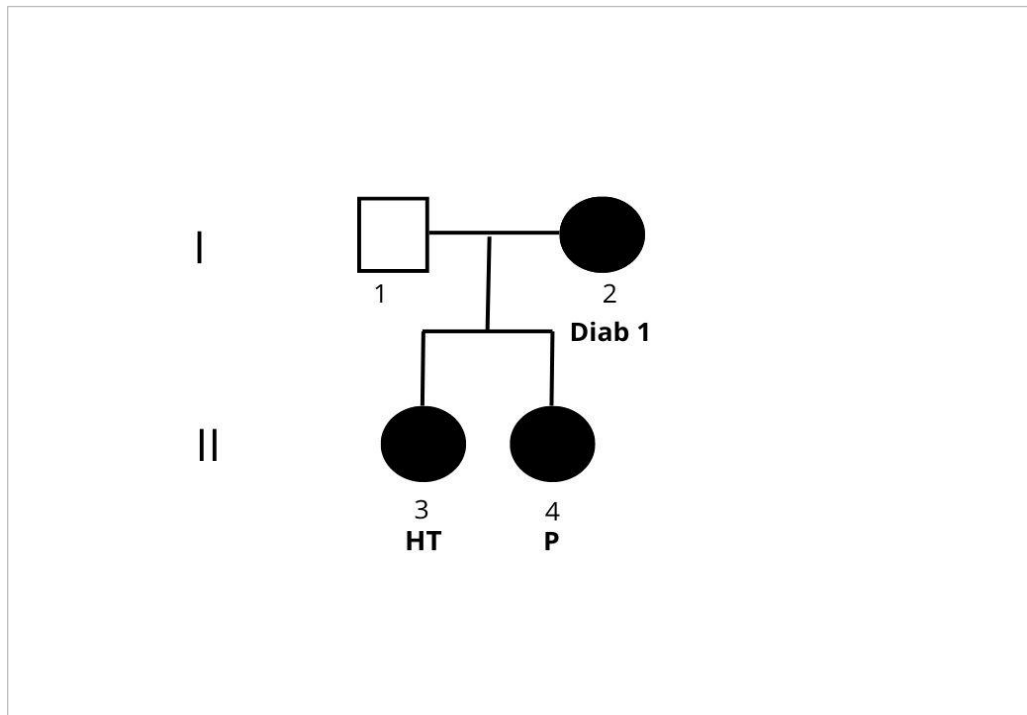


Figure 12 : Arbre généalogique 02

HT : Hashimoto ; **Diab 1 :** Diabète type 1 ; **P :** psoriasis

L'arbre généalogique révèle la distribution des maladies auto-immunes sur deux générations. Dans la deuxième génération, une femme est diagnostiquée avec la maladie auto-immune Hashimoto à l'âge de 25 ans (3). Sa mère (2) est également touchée par une autre maladie auto-immune, le diabète de type 1, tandis que sa sœur (4) est atteinte de psoriasis.

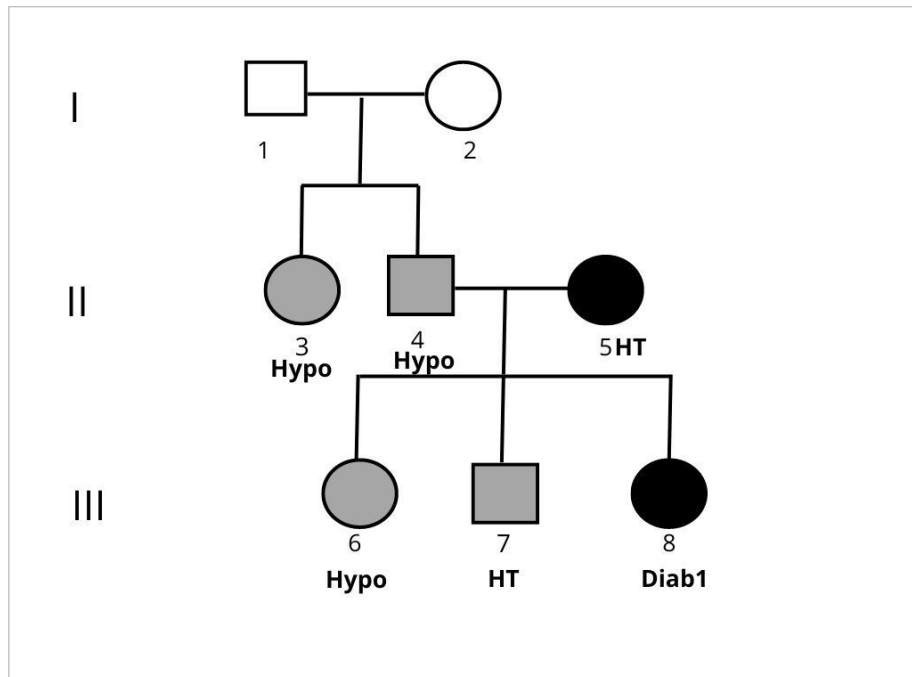


Figure 13: Arbre généalogique 03

HT: Hashimoto **Diab1:** Diabète type 1 **Hypo:** Hypothyroïdie

Dans cet arbre généalogique, un homme (7) est diagnostiqué avec la maladie auto-immune Hashimoto à l'âge de 36 ans. Sa mère (5) présente également Hashimoto, tandis que sa sœur (8) est diabétique de type 1. De plus, son père, sa tante paternelle (4 ; 3) et une autre sœur sont tous hypothyroïdiens.

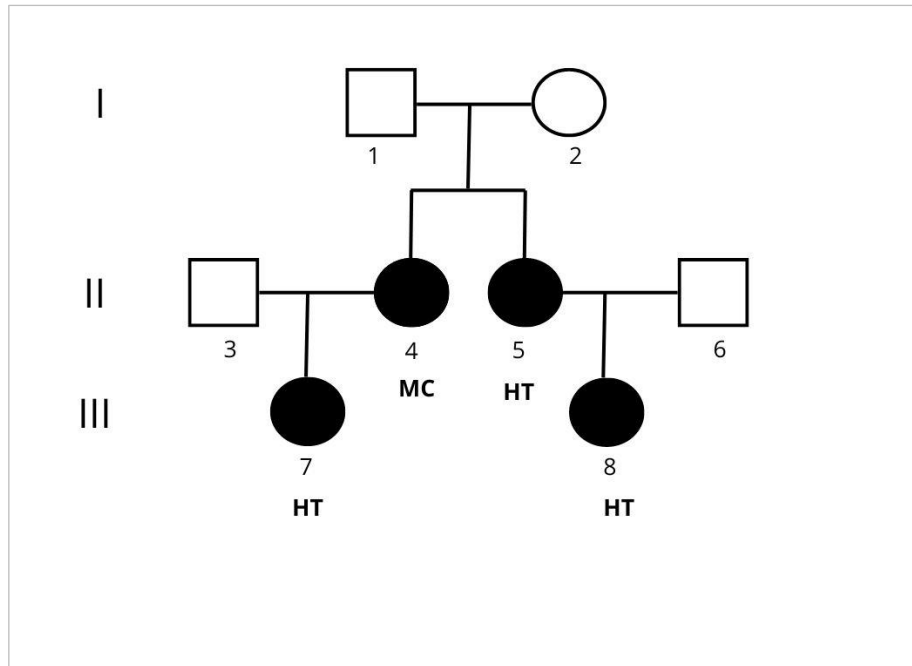


Figure 14 : Arbre généalogique 04

HT : Hashimoto ; **MC :** Maladie cœliaque

L'arbre généalogique met en lumière la répartition des maladies auto-immunes sur deux générations. Dans la première génération, une femme (**5**) a été diagnostiquée avec la maladie auto-immune Hashimoto à l'âge de 60 ans. Dans cette même génération, sa sœur (**4**) est atteinte de la maladie cœliaque. De plus, la fille de cette femme (**8**) ainsi que sa nièce (**7**) présentent également la maladie auto-immune Hashimoto.

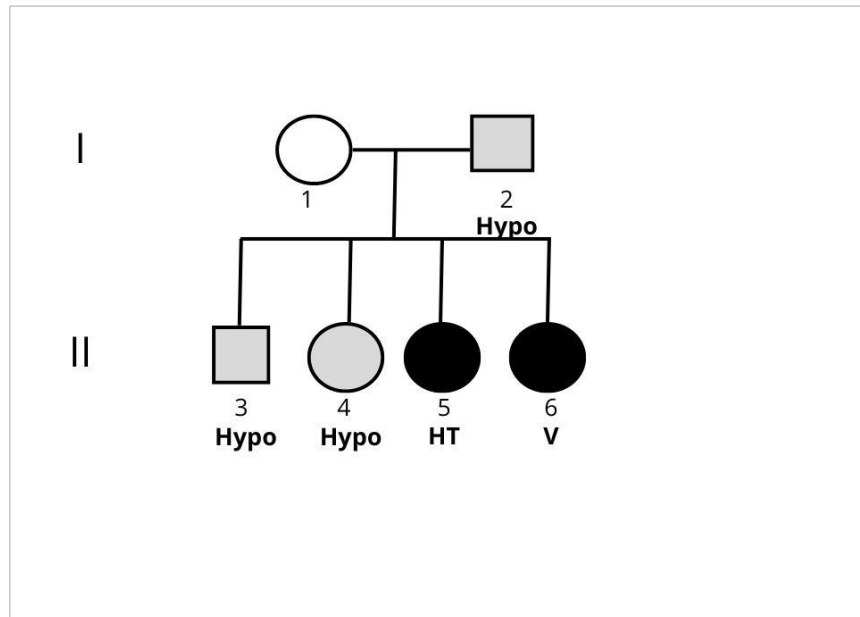


Figure 15 : Arbre généalogique 05

HT: Hashimoto ; **V:** Vitiligo ; **Hypo:** Hypothyroïdie

Dans cet arbre généalogique, une femme (5) est affectée par la maladie auto-immune de Hashimoto depuis l'âge de 45 ans, tandis que sa sœur (6) est atteinte de vitiligo. De plus, son père, sa sœur et son frère (2, 4, 3) présentent également une hypothyroïdie, alors que sa mère (1) jouit d'une bonne santé.

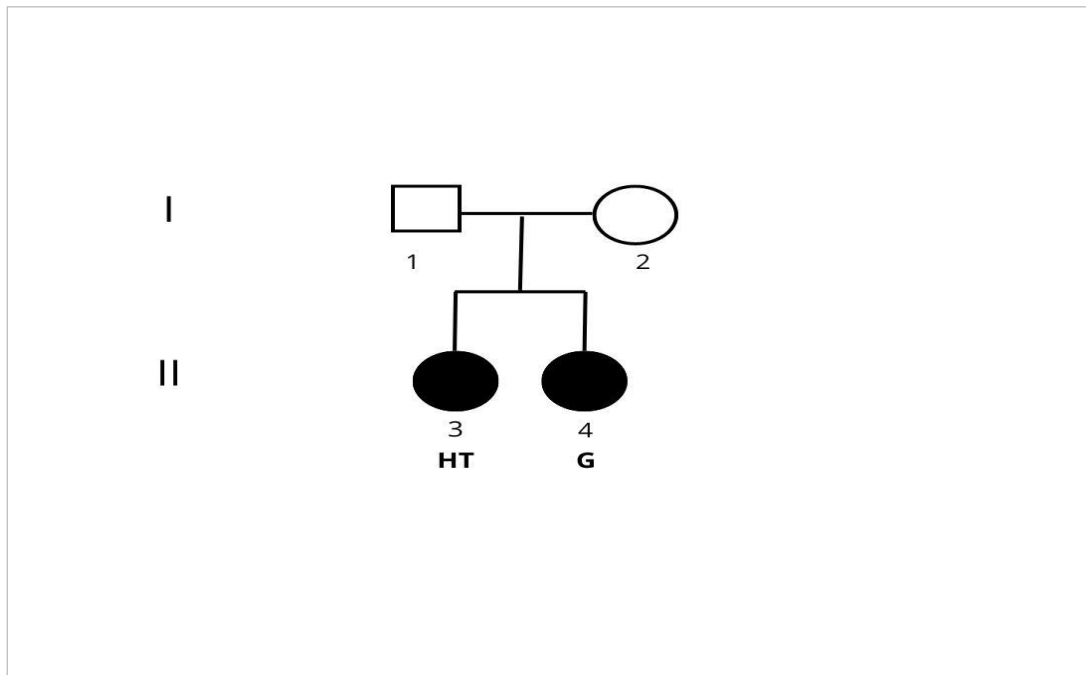


Figure 16 : Arbre généalogique 06

HT : Hashimoto ; **G :** Maladie de Grave

Dans cet arbre généalogique, une femme (3) reçoit le diagnostic de la maladie auto-immune de Hashimoto à l'âge de 31 ans. Parallèlement, sa sœur (4) est également touchée par la maladie de Basedow, une autre pathologie auto-immune impactant la glande thyroïde.

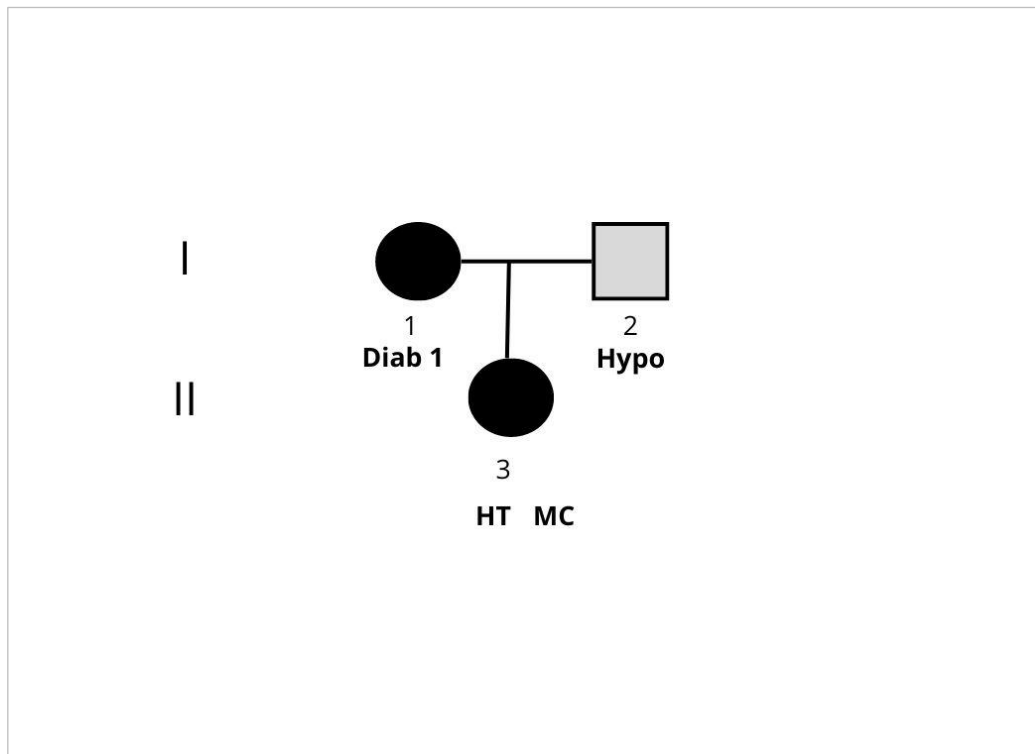


Figure 17 : Arbre généalogique 07

HT : Hashimoto ; **Diab1 :** Diabète type 1 ; **MC :** Maladie cœliaque ;

Hypo : Hypothyroïdie

Dans cet arbre généalogique, une femme (**3**) est diagnostiquée avec la maladie de Hashimoto à l'âge de 27 ans, en plus de souffrir de la maladie cœliaque. Sa mère (**1**) est également atteinte de diabète de type 1, tandis que son père (**2**) jouit d'une bonne santé.

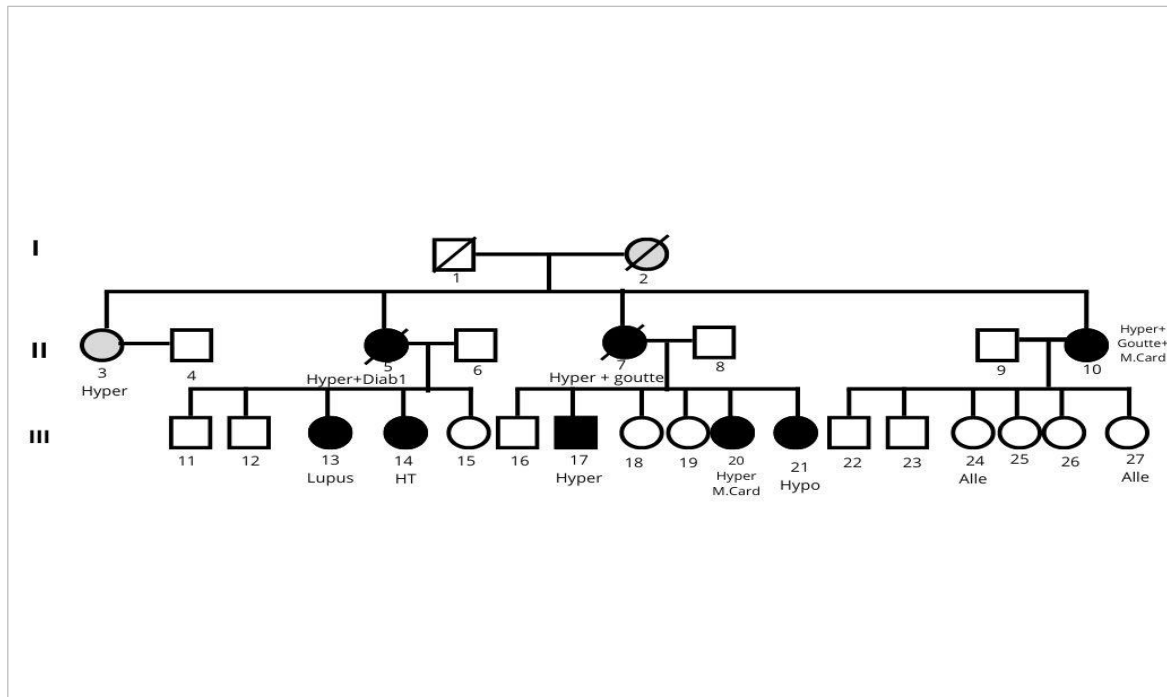


Figure 18 : Arbre généalogique 08

Hyper : Hyperthyroïdie ; **Diab1 :** Diabète type 1 ; **Alle :** allergie ;

M.Card : Maladies cardiaques ; **HT :** thyroïdite de Hashimoto ; **Hypo :** Hypothyroïdie ;

Lupus : Lupus érythémateux disséminé

L'arbre généalogique met en évidence la transmission de certaines maladies chroniques au sein de la famille. Une femme (**14**) a été diagnostiquée avec la thyroïdite de Hashimoto à l'âge de 37 ans, tandis que sa sœur (**13**), à 30 ans, a développé le lupus à l'âge de 19 ans. Leur mère (**5**) est décédée à l'âge de 63 ans, ayant été affectée par une maladie de système à l'âge de 51 ans. La tante maternelle (**7**), décédée à 67 ans, a également souffert l'hypertension et de goutte. Elle a deux filles : l'une (**20**), diagnostiquée à 42 ans avec d'hypertension et une maladie cardiaque à 46 ans, et l'autre (**21**), présentant de l'hypertension l'hypothyroïdie depuis l'âge de 42 ans jusqu'à ses 48 ans. De plus, un fils (**17**) est décédé à l'âge de 38 ans, ayant été diagnostiqué avec hypertension à l'âge de 35 ans. En revanche, l'autre tante maternelle (**10**), âgée de 76 ans, a été diagnostiquée avec d'hypertension à 45 ans, de la goutte à 50 ans, et une

maladie cardiaque à 52 ans. Tous les enfants de cette femme semblent être en bonne santé, et la plus jeune tante (**3**) a développé l'hyperthyroïdie à l'âge de 60 ans.

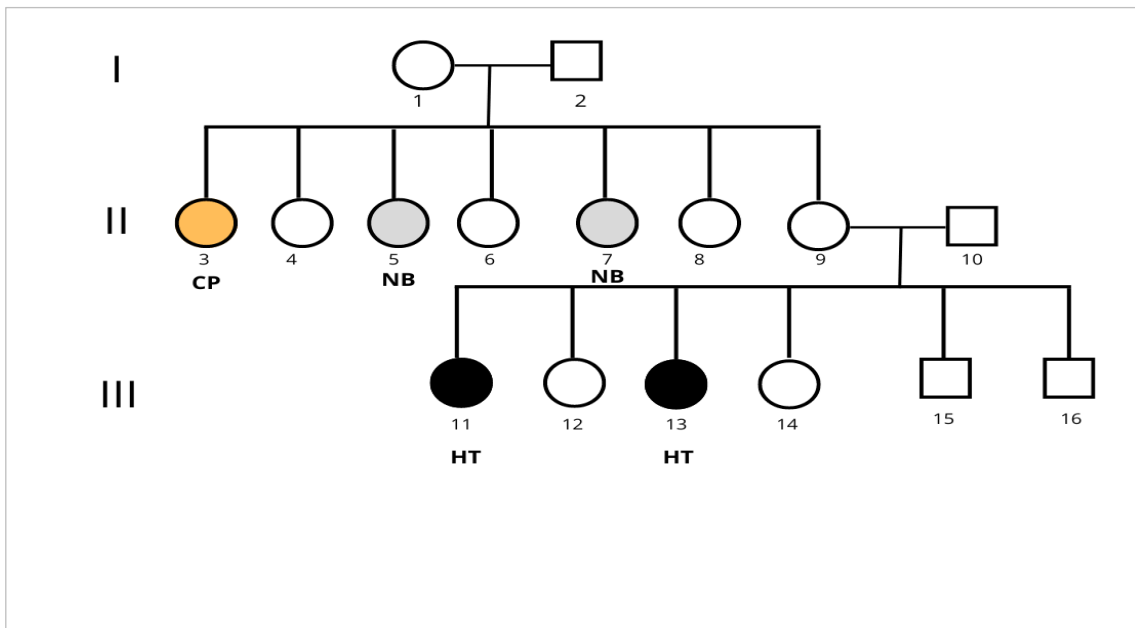


Figure 19 : Arbre généalogique 09

HT : Hashimoto ; **NB** : Nodules bénins ; **CP** : cancer papillaire

Il semble y avoir une prévalence notable de la thyroïdite de Hashimoto dans cette famille, notamment chez les deux sœurs de la troisième génération. Du côté maternel, plusieurs membres de la famille présentent des anomalies thyroïdiennes. Certains ont même dû subir une ablation de la thyroïde en raison d'un cancer papillaire, tandis que d'autres ont des nodules bénins. On peut conclure que cette pathologie, dans cette famille, obéit au mode de transmission mendélien et soumis à une composante génétique dans ces problèmes thyroïdiens.

A partir de l'analyse minutieuse des arbres généalogiques on pourrait mettre en évidence une distribution complexe des maladies auto-immunes à travers plusieurs générations. Bien que la présence récurrente de ces maladies au sein d'une même famille suggère un rôle significatif des facteurs génétiques dans leur développement (**Calcaterra et al., 2020**), il est évident que le mode de transmission n'est pas uniquement régi par les lois de l'hérédité mendélienne. En effet, la variété de maladies auto-immunes observées au sein d'une seule lignée familiale indique une hétérogénéité clinique et une transmission multifactorielle. Outre les facteurs génétiques, des influences environnementales jouent un rôle essentiel dans l'apparition et la progression de ces

maladies (**Pisetsky, 2023**). Des éléments tels que les infections virales, le stress, les habitudes alimentaires et d'autres facteurs externes peuvent déclencher ou aggraver les réponses auto-immunes chez les individus génétiquement prédisposés. Par conséquent, il est évident que le mode de transmission des maladies auto-immunes résulte d'une interaction complexe entre facteurs génétiques et environnementaux (**Pereira et Kriegel, 2023**).

Conclusion et perspectives

La fréquence croissante de la thyroïdite de Hashimoto au sein de la population algérienne est devenue une préoccupation majeure. Face à ce constat et au manque d'études explicatives sur cette propagation dans notre région, nous avons entrepris une étude épidémiologique transversale et familiale afin de fournir une vision de ce dysfonctionnement, en se concentrant sur une région méditerranéenne typique de l'Est algérien, à savoir Constantine.

Nos résultats indiquent que la thyroïdite de Hashimoto prédomine chez les femmes et touche particulièrement les individus plus jeunes, avec un pic de fréquence observé entre 29 et 39 ans. La prévalence de l'hypothyroïdie primaire est significative, émergeant comme la principale manifestation clinique et l'étiologie prédominante de l'hypothyroïdie au sein de la population générale, suivie de près par l'euthyroïdie et l'hashitoxicose.

Notre recherche met en évidence une corrélation entre la thyroïdite de Hashimoto et une altération de la qualité de vie, attribuable à une gamme de symptômes diversifiés, incluant des fluctuations de poids, de la fatigue, des manifestations neurologiques et psychiatriques telles que la dépression et la tristesse, ainsi que des problèmes comme l'intolérance au froid et la constipation. Par ailleurs, notre étude met en lumière une prévalence notable de carence en vitamine D au sein de notre cohorte d'étude, ainsi qu'une exposition aux produits chimiques, particulièrement observée dans les zones urbaines. Les multiples sources de stress et la consommation de caféine semblent également être des facteurs de risque, tandis qu'une tendance inverse est observée en ce qui concerne le tabagisme, qui semble exercer un effet protecteur chez les hommes.

De plus, nos résultats indiquent une forte prévalence des antécédents familiaux de maladies auto-immunes, notamment le diabète de type 1 et la maladie cœliaque, en particulier chez les parents de premier degré. Ces constatations sont étayées par une analyse approfondie des arbres généalogiques que nous avons réalisée. Cette observation souligne l'importance cruciale d'une approche holistique, combinant les aspects génétiques et environnementaux, pour mieux comprendre et traiter ces conditions.

Dans une perspective future, il est impératif de mener des recherches longitudinales plus approfondies afin de suivre l'évolution de la maladie dans le temps. Parallèlement, des études cliniques doivent être poursuivies pour explorer en détail les manifestations cliniques de la thyroïdite de Hashimoto et identifier les meilleures pratiques de gestion de cette pathologie. De manière significative, des investigations génétiques approfondies doivent également être

Conclusion et perspectives

entreprises afin d'identifier les polymorphismes génétiques associés à la maladie. Ces recherches pourraient offrir des éclairages précieux sur la susceptibilité individuelle à la thyroïdite de Hashimoto et sur sa progression au fil du temps.

La compréhension de l'interaction complexe entre les facteurs génétiques et environnementaux revêt une importance cruciale. En effet, une meilleure compréhension de ces facteurs de risque peut permettre d'identifier les populations à haut risque et de mettre en place des mesures préventives adaptées. De plus, cette connaissance approfondie pourrait guider la recherche future sur les mécanismes sous-jacents de la maladie et sur les interventions thérapeutiques potentielles.

Références bibliographiques

1. **Abdullah**, Y.J., Essa, H.R., Jumaa,H.M.(2022).Incidence of Hashimoto’s thyroiditis and its relationship to age, sex, smoking and blood groupsNTU Journal of Pure Sciences, 1(2), 1-9. <https://doi.org/10.56286/ntujps.v1i2.175>
2. **Ahi**, S., Dehdar, M. R., & Hatami, N. (2020). Vitamin D deficiency in non-autoimmune hypothyroidism: a case-control study. BMC endocrine disorders, 20(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s12902-020-0522-9>
3. **Ajjan**, R. A., & Weetman, A. P. (2015). The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding. Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme, 47(10), 702–710. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1548832>
4. **Akamizu**, T., Kohn, L. D., Hiratani, H., Saijo, M., Tahara, K., & Nakao, K. (2000). Hashimoto's thyroiditis with heterogeneous antithyrotropin receptor antibodies: unique epitopes may contribute to the regulation of thyroid function by the antibodies. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 85(6), 2116–2121. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.6.6639>
5. **Aktaş H. Ş.** (2020). Vitamin B12 and Vitamin D Levels in Patients with Autoimmune Hypothyroidism and Their Correlation with Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies. Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre, 29(4), 364–370. <https://doi.org/10.1159/000505094>
6. **Alexander**, E. K., Pearce, E. N., Brent, G. A., Brown, R. S., Chen, H., Dosiou, C., Grobman, W. A., Laurberg, P., Lazarus, J. H., Mandel, S. J., Peeters, R. P., & Sullivan, S. (2017). 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association, 27(3), 315–389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
7. **Allen** E, Fingeret A. Anatomy, Head and Neck, Thyroid. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470452/>
8. **Antonelli**, A., Ferrari, S. M., Corrado, A., Di Domenicantonio, A., & Fallahi, P. (2015). Autoimmune thyroid disorders. Autoimmunity reviews, 14(2), 174–180. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.016>

9. **Antonini, S., Birtolo, M.F., Lania, A., Longhi, E.V. (2023).** Hashimoto Thyroiditis. In: Longhi, E.V. (eds) *Managing Psychosexual Consequences in Chronic Diseases*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-31307-3_9
10. **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. *Clinical and experimental immunology*, 170(2), 194–201. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2012.04646.x>
11. **Ates, I., Arikan, M. F., Altay, M., Yilmaz, F. M., Yilmaz, N., Berker, D., & Guler, S. (2018).** The effect of oxidative stress on the progression of Hashimoto's thyroiditis. *Archives of physiology and biochemistry*, 124(4), 351–356. <https://doi.org/10.1080/13813455.2017.1408660>
12. **Aubart F.C. (2018).** *Hormones et système immunitaire*. Sorbonne Université-Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Hôpital de Pitié-Salpêtrière. CIMI-UMRS.1135.
13. **Baeke, F., Takiishi, T., Korf, H., Gysemans, C., & Mathieu, C. (2010).** Vitamin D: modulator of the immune system. *Current opinion in pharmacology*, 10(4), 482–496. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.04.001>
14. **Ban, Y., Davies, T. F., Greenberg, D. A., Kissin, A., Marder, B., Murphy, B., Concepcion, E. S., Villanueva, R. B., Barbesino, G., Ling, V., & Tomer, Y. (2003).** Analysis of the CTLA-4, CD28, and inducible costimulator (ICOS) genes in autoimmune thyroid disease. *Genes and immunity*, 4(8), 586–593. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364018>
15. **Ban, Y., Tozaki, T., Taniyama, M., Nakano, Y., Ban, Y., Ban, Y., & Hirano, T. (2010).** Association of the protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22 haplotypes with autoimmune thyroid disease in the Japanese population. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 20(8), 893–899. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0104>
16. **Ban, Y., Tozaki, T., Taniyama, M., Skrabanek, L., Nakano, Y., Ban, Y., & Hirano, T. (2012).** Multiple SNPs in intron 41 of thyroglobulin gene are associated with autoimmune thyroid disease in the Japanese population. *PloS one*, 7(5), e37501. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037501>
17. **Ban, Y., Tozaki, T., Taniyama, M., Tomita, M., & Ban, Y. (2004).** Association of a thyroglobulin gene polymorphism with Hashimoto's thyroiditis in the Japanese population. *Clinical endocrinology*, 61(2), 263–268. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02096.x>

18. **Barros, J. S.,** Weissglas, B., von Plessing-Pierry, G., Del Solar, M. P., Peña-Villa, C., Flores, X., ... & Campos, L. (2024). FETAL HYPERTHYROIDISM SECONDARY TO MATERNAL BASEDOW-GRAVES DISEASE. *American Journal of Perinatology Reports*.
19. **Batóg, G.,** Dołoto, A., Bąk, E., Piątkowska-Chmiel, I., Krawiec, P., Pac-Kożuchowska, E., & Herbet, M. (2023). The interplay of oxidative stress and immune dysfunction in Hashimoto's thyroiditis and polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Frontiers in immunology*, 14, 1211231. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1211231>
20. **Benítez-Zapata, V. A.,** Ignacio-Cconchoy, F. L., Ulloque-Badaracco, J. R., Hernández-Bustamante, E. A., Alarcón-Braga, E. A., Al-kassab-Córdova, A., & Herrera-Añazco, P. (2023). Vitamin B12 levels in thyroid disorders: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1070592>
21. **Bernard Lacour, Jean Paul Belon, 2015.** Endocrinologies, diabète, métabolisme et nutrition. Elsevier Masson S.A.S, imprimé en Italie par Printer Trento
22. **Bernard w, Frédéric B (2003)** .immunopathologieet réaction inflammatoires. 1ème
23. **Bernard, A.,** Jin, M., Xu, Z., & Klionsky, D. J. (2015). A large-scale analysis of autophagy-related gene expression identifies new regulators of autophagy. *Autophagy*, 11(11), 2114–2122. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1099796>
24. **Bessagnet, F.,** Suteau, V., & Desmoulière, A. (2023). La glande thyroïde. *Actualités Pharmaceutiques*, 62(631), 53-56.
25. **Bianco, A. C. (2024).** Emerging Therapies in Hypothyroidism. *Annual review of medicine*, 75, 307-319.
26. **Bibbò, S.,** Pes, G. M., Usai-Satta, P., Salis, R., Soro, S., Quarta Colosso, B. M., & Dore, M. P. (2017). Chronic autoimmune disorders are increased in coeliac disease: A case-control study. *Medicine*, 96(47), e8562. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008562>
27. **Bijayeswar Vaidya, Pat Kendall-Taylor, Simon H. S. Pearce,** The Genetics of Autoimmune Thyroid Disease, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 87, Issue 12, 1 December 2002, Pages 5385–5397
28. **Biondi, B.,** Cappola, A. R., & Cooper, D. S. (2019). Subclinical hypothyroidism: a review. *Jama*, 322(2), 153-160.
29. **Bliddal, S.,** Nielsen, C. H., & Feldt-Rasmussen, U. (2017). Recent advances in understanding autoimmune thyroid disease: the tallest tree in the forest of polyautoimmunity. *F1000Research*, 6, 1776. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11535.1>

- 30. Bossowski, A., Borysewicz-Sańczyk, H., Wawrusiewicz-Kurylonek, N., Zasim, A., Szalecki, M., Wikiera, B., Barg, E., Myśliwiec, M., Kucharska, A., Bossowska, A., Gościk, J., Ziora, K., Górska, M., & Krętowski, A. (2014).** Analysis of chosen polymorphisms in FoxP3 gene in children and adolescents with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity*, 47(6), 395–400. <https://doi.org/10.3109/08916934.2014.910767>
- 31. Boufaïda N., Marhari H., El Ouahabi H. (2017).** Thyroïdite d'Hashimoto : à propos de 106 cas. *Annales d'Endocrinologie*. 78 (4) ; P 265.
- 32. Braun D, Schweizer U.** Thyroid Hormone Transport and Transporters. *Vitam Horm.* **2018**;106:19-44.
- 33. Braun, E. M., Windisch, G., Wolf, G., Hausleitner, L., & Anderhuber, F. (2007).** The pyramidal lobe: clinical anatomy and its importance in thyroid surgery. *Surgical and radiologic anatomy : SRA*, 29(1), 21–27. <https://doi.org/10.1007/s00276-006-0165-1>
- 34. Braun, J., Donner, H., Siegmund, T., Walfish, P. G., Usadel, K. H., & Badenhop, K. (1998).** CTLA-4 promoter variants in patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Tissue antigens*, 51(5), 563–566. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.1998.tb02993.x>
- 35. Brčić, L., Barić, A., Gračan, S., Brdar, D., Torlak Lovrić, V., Vidan, N., Zemunik, T., Polašek, O., Barbalić, M., Punda, A., & Boraska Perica, V. (2016).** Association of established thyroid peroxidase autoantibody (TPOAb) genetic variants with Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity*, 49(7), 480–485. <https://doi.org/10.1080/08916934.2016.1191475>
- 36. Brent G. A. (2010).** Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 20(7), 755–761. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.1636>
- 37. Brix, T. H., Kyvik, K. O., Christensen, K., & Hegedüs, L. (2001).** Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 86(2), 930–934. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.2.7242>
- 38. Broadley, S. A., Deans, J., Sawcer, S. J., Clayton, D., & Compston, D. A. S. (2000).** Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis: a UK survey. *Brain*, 123(6), 1102-1111. <https://doi.org/10.1093/brain/123.6.1102>
- 39. Brouet, C. 2011.** “Les pathologies thyroïdiennes: enquêtes sur le ressenti des Patients.

- Thèse de médecine.” Université d’Henri Poincaré-Nancy 1.110.
- 40. Cappellacci, F., Canu, G. L., Lai, M. L., Lori, E., Biancu, M., Boi, F., & Medas, F. (2022).** Association between Hashimoto thyroiditis and differentiated thyroid cancer: A single-center experience. *Frontiers in Oncology*, 12, 959595.
- 41. Cardot-Bauters.** Les Thyroïdites, in *Les Maladies de la Thyroïde*, Jean-Louis Wémeau, Masson éditeur **2010**, pages 85-88
- 42. Carkit, S. (2024).** Hashimoto’s thyroiditis. In *IntechOpen eBooks*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.1005431>
- 43. Carkit, S. (2024).** Hashimoto’s Thyroiditis. *IntechOpen*. DOI: 10.5772/intechopen.1005431
- 44. Casto, C., Pepe, G., Li Pomi, A., Corica, D., Aversa, T., & Wasniewska, M. (2021).** Hashimoto's Thyroiditis and Graves' Disease in Genetic Syndromes in Pediatric Age. *Genes*, 12(2), 222. <https://doi.org/10.3390/genes12020222>
- 45. Chao, G., Zhu, Y., & Fang, L. (2020).** Correlation Between Hashimoto's Thyroiditis-Related Thyroid Hormone Levels and 25-Hydroxyvitamin D. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 4. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00004>
- 46. Chen, J. Q., Papp, G., Szodoray, P., & Zeher, M. (2016).** The role of microRNAs in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*, 15(12), 1171–1180. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.003>
- 47. Chen, W. H., Chen, Y. K., Lin, C. L., Yeh, J. H., & Kao, C. H. (2015).** Hashimoto's thyroiditis, risk of coronary heart disease, and L-thyroxine treatment: a nationwide cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(1), 109–114. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2990>
- 48. Chetana K, Khan S T et al. 2016.** Study of serum TSH level in premenopausal women. *IOSR*
- 49. Chiorean, A. D., Nicula, G. Z., Bălici, Ș., Vică, M. L., Iancu Loga, L. I., Dican, L., & Matei, H. V. (2024).** HLA Class II Allele Groups Involved in Autoimmune Thyroid Diseases: Hashimoto’s Thyroiditis and Basedow–Graves Disease. *Life*, 14(4), 441.
- 50. Coralie Brouet.** Les pathologies thyroïdiennes : enquêtes sur le ressenti des patients. *Sciences pharmaceutiques*. **2011**. (hal-01738789)
- 51. Coscia, F., Taler-Verčič, A., Chang, V.T. et al.** The structure of human thyroglobulin. *Nature* 578, 627–630 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1995-4>

- 52. Crisafulli, G., Aversa, T., Zirilli, G., Pajno, G. B., Corica, D., De Luca, F., & Wasniewska, M. (2019).** Subclinical hypothyroidism in children: when a replacement hormonal treatment might be advisable. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 109.
- 53. Dayan, C. M., & Daniels, G. H. (1996).** Chronic autoimmune thyroiditis. *The New England journal of medicine*, 335(2), 99–107. <https://doi.org/10.1056/NEJM199607113350206>
- 54. Demirbilek, H., Kandemir, N., Gonc, E., Ozon, A., Alikasifoglu, A. & Yordam, N. (2007).** Hashimoto's Thyroiditis in Children and Adolescents : A Retrospective Study on Clinical, Epidemiological and Laboratory Properties of the Disease. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 20(11), 1199-1206. <https://doi.org/10.1515/JPEM.2007.20.11.1199>
- 55. Durá-Travé, T., & Gallinas-Victoriano, F. (2024).** Autoimmune Thyroiditis and Vitamin D. *International journal of molecular sciences*, 25(6), 3154. <https://doi.org/10.3390/ijms25063154>
- 56. Effraimidis, G., & Wiersinga, W. M. (2014).** Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *European journal of endocrinology*, 170(6), R241–R252. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0047>
- 57. Ehemann, C. R., Garbe, P., & Tuttle, R. M. (2003).** Autoimmune thyroid disease associated with environmental thyroidal irradiation. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 13(5), 453–464. <https://doi.org/10.1089/105072503322021115>
- 58. Elias Taylor, Andreas Heyland, Evolution of thyroid hormone signaling in animals: Non-genomic and genomic modes of action, Molecular and Cellular Endocrinology, Volume 459, 2017, Pages 14-20, ISSN 0303-7207, <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.05.019>.**
- 59. Elsherbiny, T. (2023).** Abstract# 1602340: Hashitoxicosis: A Retrospective Study of 44 Adult Patients. *Endocrine Practice*, 29(12), S184. *EMC-Endocrinologie-Nutrition*. 13(1); 1-17. *Endocrinol* 2010;322(1-2):64–71.
- 60. Emilsson, L., Wijmenga, C., Murray, J. A., & Ludvigsson, J. F. (2015).** Autoimmune disease in first-degree relatives and spouses of individuals with celiac disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(7), 1271-1277. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.01.026>

- 61. Erdogan, M., Kulaksizoglu, M., Ganidagli, S., & Berdeli, A. (2017).** Fas/FasL gene polymorphism in patients with Hashimoto's thyroiditis in Turkish population. *Journal of endocrinological investigation*, 40(1), 77–82. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0534-5>
- 62. Faam, B., Daneshpour, M. S., Azizi, F., Salehi, M., & Hedayati, M. (2012).** Association between TPO gene polymorphisms and Anti-TPO level in Tehranian population: TLGS. *Gene*, 498(1), 116–119. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2012.01.077>
- 63. Fallahi, P., Ferrari, S. M., Ruffilli, I., Elia, G., Biricotti, M., Vita, R., Benvenga, S., & Antonelli, A. (2016).** The association of other autoimmune diseases in patients with autoimmune thyroiditis: Review of the literature and report of a large series of patients. *Autoimmunity reviews*, 15(12), 1125–1128. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.009>
- 64. Fitzgerald, S. P., & Bean, N. G. (2018).** Thyroid stimulating hormone (TSH) autoregulation reduces variation in the TSH response to thyroid hormones. *Temperature (Austin, Tex.)*, 5(4), 380–389. <https://doi.org/10.1080/23328940.2018.1513110>
- 65. Fujii, A., Inoue, N., Watanabe, M., Kawakami, C., Hidaka, Y., Hayashizaki, Y., & Iwatani, Y. (2017).** TSHR Gene Polymorphisms in the Enhancer Regions Are Most Strongly Associated with the Development of Graves' Disease, Especially Intractable Disease, and of Hashimoto's Disease. *Thyroid*, 27(1), 111–119. doi:10.1089/thy.2016.0345
- 66. Gaitonde, D., Rowley, K., & Sweeney, L. (2012).** Hypothyroidism: an update. *South African Family Practice*, 54(5), 384–390. <https://doi.org/10.1080/20786204.2012.10874256>
- 67. Galușca, D., Popoviciu, M. S., Babeș, E. E., Vidican, M., Zaha, A. A., Babeș, V. V., Jurca, A. D., Zaha, D. C., & Bodog, F. (2022).** Vitamin D Implications and Effect of Supplementation in Endocrine Disorders: Autoimmune Thyroid Disorders (Hashimoto's Disease and Grave's Disease), Diabetes Mellitus and Obesity. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 58(2), 194. <https://doi.org/10.3390/medicina58020194>
- 68. Gierach, M., & Junik, R. (2023).** The role of vitamin D in women with Hashimoto's thyroiditis. *Endokrynologia Polska*, 74(2), 176–180. <https://doi.org/10.5603/ep.a2022.0095>
- 69. Gierach, M., & Junik, R. (2023).** The role of vitamin D in women with Hashimoto's thyroiditis. *Endokrynologia Polska*, 74(2), 176–180. <https://doi.org/10.5603/EP.a2022.0095>
- 70. Giovinazzo, S., Vicchio, T. M., Certo, R., Alibrandi, A., Palmieri, O., Campennì, A., Cannavò, S., Trimarchi, F., & Ruggeri, R. M. (2017).** Vitamin D receptor gene

- polymorphisms/haplotypes and serum 25(OH)D3 levels in Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine*, 55(2), 599–606. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0942-5>
- 71. Gong, B., Meng, F., Wang, X., Han, Y., Yang, W., Wang, C., & Shan, Z. (2024).** Effects of iodine intake on gut microbiota and gut metabolites in Hashimoto thyroiditis-diseased humans and mice. *Communications biology*, 7(1), 136. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-05813-6>
- 72. Gong, L., Liu, B., Wang, J., Pan, H., Qi, A., Zhang, S., Wu, J., Yang, P., & Wang, B. (2018).** Novel missense mutation in PTPN22 in a Chinese pedigree with Hashimoto's thyroiditis. *BMC endocrine disorders*, 18(1), 76. <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0305-8>
- 73. Guru, G., & Vaishali, R. (2024).** A Case Report Of Hashimotos Thyroiditis Presenting As A Nodular Goitre. *Educational Administration: Theory and Practice*, 30(4), 5625-5627.
- 74. Hage, M., Zantout, M. S., & Azar, S. T. (2011).** Thyroid disorders and diabetes mellitus. *Journal of Thyroid Research*, 2011, 1–7. <https://doi.org/10.4061/2011/439463>
- 75. Hanife Şerife Aktaş;** Vitamin B12 and Vitamin D Levels in Patients with Autoimmune Hypothyroidism and Their Correlation with Anti-Thyroid Peroxidase Antibodies. *Med Princ Pract* 17 July 2020; 29 (4): 364–370. <https://doi.org/10.1159/000505094>
- 76. Hasham, A., & Tomer, Y. (2012).** Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. *Immunologic research*, 54(1-3), 204–213. <https://doi.org/10.1007/s12026-012-8302-x>
- 77. Hassani, C. A., Akioud, F., Damoune, I., & Ajdi, F. (2021, October).** La thyroïdite d'Hashimoto: profil épidémiologique, clinique et thérapeutique (à propos de 53 cas). In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 82, No. 5, p. 399). Elsevier Masson. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2021.08.415>
- 78. Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., Doherty, G. M., Mandel, S. J., Nikiforov, Y. E., Pacini, F., Randolph, G. W., Sawka, A. M., Schlumberger, M., Schuff, K. G., Sherman, S. I., Sosa, J. A., Steward, D. L., Tuttle, R. M., & Wartofsky, L. (2016).** 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 26(1), 1–133. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>

- 79. Hegedüs, L., Bianco, A. C., Jonklaas, J., Pearce, S. H., Weetman, A. P., & Perros, P. (2022).** Primary hypothyroidism and quality of life. *Nature Reviews Endocrinology*, 18(4), 230-242.
- 80. Hervé G, 2009,** physiologie endocrinienne, In : physiologie humaine, éd. Wolters Kluwer, France, 501-582.
- 81. Hiromatsu, Y., Satoh, H., & Amino, N. (2013).** Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. *Hormones (Athens, Greece)*, 12(1), 12–18. <https://doi.org/10.1007/BF03401282>
- 82. Hottin, C., Simoneau, B., & Le Stunff, H. (2019).** Régulation du métabolisme lipidique par les hormones thyroïdiennes - Rôle de l'hypothalamus [Regulation of lipid metabolism by thyroid hormones: role of hypothalamus]. *Medecine sciences : M/S*, 35(3), 271–274. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019045>
- 83. Hu, X., Chen, Y., Shen, Y., Tian, R., Sheng, Y., & Que, H. (2022).** Global prevalence and epidemiological trends of Hashimoto's thyroiditis in adults: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in public health*, 10, 1020709. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1020709>
- 84. Hu, X., Wang, X., Liang, Y., Chen, X., Zhou, S., Fei, W., Yang, Y., & Que, H. (2022).** Cancer Risk in Hashimoto's Thyroiditis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in endocrinology*, 13, 937871. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.937871>
- 85. Hu, Y., Xu, K., Jiang, L., Zhang, L., Shi, H., & Cui, D. (2018).** Associations Between Three CTLA-4 Polymorphisms and Hashimoto's Thyroiditis Risk: An Updated Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 22(4), 224–236. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2017.0243>
- 86. Huang, C. Y., Chang, T. Y., Chu, C. C., Lo, F. S., Ting, W. H., Lin, C. H., Wu, Y. L., Chu, S. Y., Chang, S. C., Chen, W. F., Lin, C. L., Lin, W. S., & Lee, Y. J. (2012).** The HLA-B gene and Hashimoto disease in Han Chinese children: a case-control and family-based study. *Tissue antigens*, 80(5), 431–436. <https://doi.org/10.1111/tan.12003>
- 87. Hubalewska-Dydejczyk A. (2013).** How far are we from understanding the genetic basis of Hashimoto's thyroiditis?. *Thyroid Research*, 6(Suppl 2), A21. <https://doi.org/10.1186/1756-6614-6-S2-A21>
- 88. Huwiler, V. V., Maissen-Abgottsporn, S., Stanga, Z., Mühlebach, S., Trepp, R., Bally, L., & Bano, A. (2024).** Selenium Supplementation in Patients with Hashimoto Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 34(3), 295–313.

<https://doi.org/10.1089/thy.2023.0556>

- 89. Hye-Ri Shin,** Won Kyoung Cho, In-Cheol Baek, Na Yeong Lee, Yoon Ji Lee, Seul Ki Kim, Moon Bae Ahn, Byung-Kyu Suh, Tai-Gyu Kim, Polymorphisms of IRAK1 Gene on X Chromosome Is Associated with Hashimoto Thyroiditis in Korean Children, *Endocrinology*, Volume 161, Issue 8, August 2020, bqaa088, <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa088>
- 90. Iddah,** M. A., & Macharia, B. N. (2013). Autoimmune thyroid disorders. *International Scholarly Research Notices*, 2013.
- 91. Ihnatowicz, P.,** Drywień, M. E., Wątor, P., & Wojsiat, J. (2020). The importance of nutritional factors and dietary management of Hashimoto's thyroiditis. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 27(2), 184–193. <https://doi.org/10.26444/aaem/112331>
- 92. Ihnatowicz, P.,** Wątor, P., & Drywień, M. E. (2021). The importance of gluten exclusion in the management of Hashimoto's thyroiditis. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM*, 28(4), 558–568. <https://doi.org/10.26444/aaem/136523>
- 93. Ishido,** N., Inoue, N., Watanabe, M., Hidaka, Y., & Iwatani, Y. (2015). The relationship between skewed X chromosome inactivation and the prognosis of Graves' and Hashimoto's diseases. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 25(2), 256–261. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0318>
- 94. Jabrocka-Hybel,** A., Skalniak, A., Piątkowski, J., Pach, D., & Hubalewska-Dydejczyk, A. (2013). How far are we from understanding the genetic basis of Hashimoto's thyroiditis?. *International reviews of immunology*, 32(3), 337–354. <https://doi.org/10.3109/08830185.2012.755175>
- 95. Jabrocka-Hybel,** A., Skalniak, A., Piątkowski, J., Pach, D., & Hubalewska-Dydejczyk, A. (2013). How far are we from understanding the genetic basis of Hashimoto's thyroiditis?. *International reviews of immunology*, 32(3), 337–354. <https://doi.org/10.3109/08830185.2012.755175>
- 96. Jabrocka-Hybel,** A., Skalniak, A., Piątkowski, J., Turek-Jabrocka, R., Vyhouskaya, P., Ludwig-Słomczyńska, A., Machłowska, J., Kapusta, P., Małecki, M., Pach, D., Trofimiuk-Müldner, M., Lizis-Kolus, K., & Hubalewska-Dydejczyk, A. (2018). How much of the predisposition to Hashimoto's thyroiditis can be explained based on previously reported associations?. *Journal of endocrinological investigation*, 41(12), 1409–1416. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0910-4>

- 97. Jacobson, E. M., Huber, A., & Tomer, Y. (2008).** The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology. *Journal of autoimmunity*, 30(1-2), 58–62. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2007.11.010>
- 98. Jang, J. P., Cho, W. K., Baek, I. C., Choi, E. J., Shin, D. H., Suh, B. K., & Kim, T. G. (2016).** Comprehensive analysis of cytokine gene polymorphisms defines the association of IL-12 gene with ophthalmopathy in Korean children with autoimmune thyroid disease. *Molecular and cellular endocrinology*, 426, 43–49. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.02.002>
- 99. Jansen, H. I., Boelen, A., Heijboer, A. C., Bruinstroop, E., & Fliers, E. (2023).** Hypothyroidism: the difficulty in attributing symptoms to their underlying cause. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1130661. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1130661>
- 100. Jihene, H., Belhadj-Miled, H., Ghammam, M., El, O. M., Meherzi, A., Bellakhdhar, M., ... & Abdelkafi, M. (2024, May).** Impact of smoking on thyroid gland functioning: a literature review. In *Endocrine Abstracts* (Vol. 99). Bioscientifica. DOI: 10.1530/endoabs.99.EP272
- 101. Jihene, H., Belhadj-Miled, H., Ghammam, M., El, O. M., Meherzi, A., Bellakhdhar, M., ... & Abdelkafi, M. (2024, May).** Impact of smoking on thyroid gland functioning: a literature review. *Journal of Denial and Medical Science*. 15 ; 1-34. DOI: 10.9790/0853-1504030103
- 102. Katai, M., Kondo, N., Yokota, J., Kazuka, N., Todoroki, K., Kawamata, M., Yamaguchi, K., & Otsuka, K. (2012, May 1).** Hashimoto. <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0029/ea0029p1688>
- 103. Kenarlı, K., Bahçecioglu, A. B., Aksu, Ö. B., & Güllü, S. (2024).** Are sonographic characteristics of Hashimoto's thyroiditis related with immunologic parameters? A cross-sectional study. *Journal of Endocrinological Investigation*, 1-9.
- 104. Khan, Y. S., & Farhana, A. (2022).** Histology, Thyroid Gland. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- 105. Klubo-Gwiedzinska, J., & Wartofsky, L. (2022).** Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. *Polish archives of internal medicine*, 132(3), 16222. <https://doi.org/10.20452/pamw.16222>
- 106. Knezevic J, Starchl C, Tmava Berisha A, Amrein K.** Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function? *Nutrients*. 2020; 12(6):1769. <https://doi.org/10.3390/nu12061769>
- 107. Kong, X. Q., Qiu, G. Y., Yang, Z. B., Tan, Z. X., & Quan, X. Q. (2023).** Clinical efficacy of selenium supplementation in patients with Hashimoto thyroiditis: A systematic

- review and meta-analysis. *Medicine*, 102(20), e33791.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033791>
108. **Kostoglou-Athanassiou, I., & Ntalles, K. (2010).** Hypothyroidism - new aspects of an old disease. *Hippokratia*, 14(2), 82–87.
109. **Kostopoulos, G., & Effraimidis, G. (2024).** Epidemiology, prognosis, and challenges in the management of hyperthyroidism-related atrial fibrillation. *European thyroid journal*, 13(2), e230254. <https://doi.org/10.1530/ETJ-23-0254>
110. **Kyrgios, I., Giza, S., Fragou, A., Tzimagiorgis, G., & Galli-Tsinopoulou, A. (2021).** DNA hypermethylation of PTPN22 gene promoter in children and adolescents with Hashimoto thyroiditis. *Journal of endocrinological investigation*, 44(10), 2131–2138. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01463-7>
111. **Kyrgios, I., Giza, S., Fragou, A., Tzimagiorgis, G., & Galli-Tsinopoulou, A. (2021).** DNA hypermethylation of PTPN22 gene promoter in children and adolescents with Hashimoto thyroiditis. *Journal of endocrinological investigation*, 44(10), 2131–2138. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01463-7>
112. **Lahooti, H., Edirimanne, S., Walsh, J. P., Delbridge, L., Hibbert, E. J., & Wall, J. R. (2017).** Single nucleotide polymorphism 1623 A/G (rs180195) in the promoter of the Thyroglobulin gene is associated with autoimmune thyroid disease but not with thyroid ophthalmopathy. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 11, 1337–1345. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S136070>
113. **Lassoued, S., Mseddi, M., Mnif, F., Abid, M., Guermazi, F., Masmoudi, H., El Feki, A., & Attia, H. (2010).** A comparative study of the oxidative profile in Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, and papillary thyroid cancer. *Biological trace element research*, 138(1-3), 107–115. <https://doi.org/10.1007/s12011-010-8625-1>
114. **Le, S. N., Porebski, B. T., McCoey, J., Fodor, J., Riley, B., Godlewska, M., Góra, M., Czarnocka, B., Banga, J. P., Hoke, D. E., Kass, I., & Buckle, A. M. (2015).** Modelling of Thyroid Peroxidase Reveals Insights into Its Enzyme Function and Autoantigenicity. *PloS one*, 10(12), e0142615. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142615>
115. **Lebiedziński, F., & Lisowska, K. A. (2023).** Impact of Vitamin D on immunopathology of Hashimoto's thyroiditis: From Theory to practice. *Nutrients*, 15(14), 3174. <https://doi.org/10.3390/nu15143174>
116. **Lichtiger, A., Fadaei, G., & Tagoe, C. E. (2024).** Autoimmune thyroid disease and rheumatoid arthritis: where the twain

- meet. *Clinical rheumatology*, 43(3), 895–905. <https://doi.org/10.1007/s10067-024-06888-6>
- 117. Limbach, M., Saare, M., Tserel, L., Kisand, K., Eglit, T., Sauer, S., Axelsson, T., Syvänen, A. C., Metspalu, A., Milani, L., & Peterson, P. (2016).** Epigenetic profiling in CD4+ and CD8+ T cells from Graves' disease patients reveals changes in genes associated with T cell receptor signaling. *Journal of autoimmunity*, 67, 46–56. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.09.006>
- 118. Lin, W. Y., Wan, L., Tsai, C. H., Chen, R. H., Lee, C. C., & Tsai, F. J. (2006).** Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. *Journal of clinical laboratory analysis*, 20(3), 109–112. <https://doi.org/10.1002/jcla.20110>
- 119. Lontiris, 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. *Hellenic journal of nuclear medicine*, 20(1), 51–56. <https://doi.org/10.1967/s002449910507>
- 120. Liu, Y. C., Yeh, C. T., & Lin, K. H. (2019).** Molecular Functions of Thyroid Hormone Signaling in Regulation of Cancer Progression and Anti-Apoptosis. *International journal of molecular sciences*, 20(20), 4986. <https://doi.org/10.3390/ijms20204986>
- 121. Lopez, E. R., Zwermann, O., Segni, M., Meyer, G., Reincke, M., Seissler, J., Herwig, J., Usadel, K. H., & Badenhop, K. (2004).** A promoter polymorphism of the CYP27B1 gene is associated with Addison's disease, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease and type 1 diabetes mellitus in Germans. *European journal of endocrinology*, 151(2), 193–197. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1510193>
- 122. Lun, Y., Wu, X., Xia, Q., Han, Y., Zhang, X., Liu, Z., Wang, F., Duan, Z., Xin, S., & Zhang, J. (2013).** Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 148(3), 396–402. <https://doi.org/10.1177/0194599812472426>
- 123. Luo, J., Zhou, L., Sun, A., Yang, H., Zhang, P., Liu, K., ... & Han, L. (2024).** Herbal medicine for Hashimoto's thyroiditis: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of Ethnopharmacology*, 117663. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117663>

124. **M. A. Iddah**, B. N. Macharia, "Autoimmune Thyroid Disorders", International Scholarly Research Notices, vol. **2013**, Article ID 509764, 9 pages, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/509764>
- **Mabrouk**, A. Zaouak, Z. Aydi, S. Nefzi, A. Chamli, H. Hammami, S. Fenniche, Une histoire de thyroïdite d'Hashimoto déclenchée par le Montelukast, Annales d'Endocrinologie, Volume 84, Issue 5, **2023**, Page 596, ISSN 0003-4266, <https://doi.org/10.1016/j.ando.2023.07.250>.
125. **Malbos, D. (2024)**. Une hypothyroïdie. Actualités Pharmaceutiques, 63(634), 27-30.
126. **Marabotto**, E., Ferone, D., Sheijani, A. D., Vera, L., Ziola, S., Savarino, E., Bodini, G., Furnari, M., Zentilin, P., Savarino, V., Giusti, M., Navarro Rojas, F. A., Bagnasco, M., Albertelli, M., & Giannini, E. G. (2022). Prevalence of Lactose Intolerance in Patients with Hashimoto Thyroiditis and Impact on LT4 Replacement Dose. Nutrients, 14(15), 3017. <https://doi.org/10.3390/nu14153017>
127. **Marchand**, J. G., Bienvenu-Perrard, M., Ghander, C., Russ, G., & Buffet, C. (2023, October). Les parathyroïdes normales sont le plus souvent visible sur une échographie cervicale. In Annales d'Endocrinologie (Vol. 84, No. 5, p. 546). Elsevier Masson.
128. **Mariani Ecochard**, A. (2012). Thyroïdites. In: Endocrinologie de l'adolescent. Springer, Paris. https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0326-5_17
129. **Marique**, L., Van Regemorter, V., Gérard, A. C., Craps, J., Senou, M., Marbaix, E., Rahier, J., Daumerie, C., Mourad, M., Lengelé, B., Colin, I. M., & Many, M. C. (2014). The expression of dual oxidase, thyroid peroxidase, and caveolin-1 differs according to the type of immune response (TH1/TH2) involved in thyroid autoimmune disorders. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 99(5), 1722–1732. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3469>
130. **Markomanolaki**, Z. S., Tigani, X., Siamatras, T., Bacopoulou, F., Tsartsalis, A., Artemiadis, A., Megalooikonomou, V., Vlachakis, D., Chrousos, G. P., & Darviri, C. (2019). Stress Management in Women with Hashimoto's thyroiditis: A Randomized Controlled Trial. Journal of molecular biochemistry, 8(1), 3–12.
131. **Marret**, C. (2022, March 31). Les maladies de la glande thyroïde. Retrieved from <https://raw-feeding-prey-model.fr/les-maladies-de-la-thyroïde/>
132. **Martinez Quintero**, B., Yazbeck, C., & Sweeney, L. B. (2021). Thyroiditis: Evaluation and Treatment. American family physician, 104(6), 609–617.

- 133. Martínez-Hernández, R., & Marazuela, M. (2023).** MicroRNAs in autoimmune thyroid diseases and their role as biomarkers. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 37(2), 101741. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2023.101741>
- 134. Matsuu-Matsuyama, M., Shichijo, K., Matsuda, K., Fujimoto, N., Kondo, H., Miura, S., Kurashige, T., Nagayama, Y., & Nakashima, M. (2021).** Age-dependent effects on radiation-induced carcinogenesis in the rat thyroid. *Scientific reports*, 11(1), 19096. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98481->
- 135. McAninch, E. A. (2024).** Does Selenium Supplementation Prevent Hypothyroidism in Hashimoto Thyroiditis?. *Clinical Thyroidology®*, 36(4), 119-122.
- 136. McLeod, D. S. A., & Cooper, D. S. (2012).** The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*, 42(2), 252–265. doi :10.1007/s12020-012-9703-2
- 137. Medici, M., Porcu, E., Pistis, G., Teumer, A., Brown, S. J., Jensen, R. A., Rawal, R., Roef, G. L., Plantinga, T. S., Vermeulen, S. H., Lahti, J., Simmonds, M. J., Husemoen, L. L., Freathy, R. M., Shields, B. M., Pietzner, D., Nagy, R., Broer, L., Chaker, L., Korevaar, T. I., ... Peeters, R. P. (2014).** Identification of novel genetic Loci associated with thyroid peroxidase antibodies and clinical thyroid disease. *PLoS genetics*, 10(2), e1004123. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004123>
- 138. Meghelli, S. M., Khelil, N. E. H., & Tagmi, M. (2024).** Correlation between Vitamin D Status and Antithyroid Antibody Levels in Patients with Newly Diagnosed Hashimoto Thyroiditis: Case-Control Study in Tlemcen (Algeria). *Medical Research Archives*, 12(2). <https://doi.org/10.18103/mra.v12i2.5055>
- 139. Melmed S., Auchus R.J., Goldfine A.B., Koenig R.J. et Rosen C.J. (2020).** *William's Textbook of Endocrinology*. 14 ème Ed. Canada. P: 338-363
- 140. Meng, S., He, S. T., Jiang, W. J., Xiao, L., Li, D. F., Xu, J., Shi, X. H., & Zhang, J. A. (2015).** Genetic susceptibility to autoimmune thyroid diseases in a Chinese Han population: Role of vitamin D receptor gene polymorphisms. *Annales d'endocrinologie*, 76(6), 684–689. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.01.003>
- 141. Mikosch, P., Aistleitner, A., Oehrlein, M., & Trifina-Mikosch, E. (2023).** Hashimoto's thyroiditis and coexisting disorders in correlation with HLA status-an overview. *Hashimoto-Thyreoiditis und assoziierte Erkrankungen in Korrelation zum HLA-Status – eine Übersicht. Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*, 173(1-2), 41–53. <https://doi.org/10.1007/s10354-021-00879-x>

- 142. Mikulska, A. A., Karaźniewicz-Łada, M., Filipowicz, D., Ruchała, M., & Główka, F. K. (2022).** Metabolic Characteristics of Hashimoto's Thyroiditis Patients and the Role of Microelements and Diet in the Disease Management-An Overview. *International journal of molecular sciences*, 23(12), 6580. <https://doi.org/10.3390/ijms23126580>
- 143. Mincer DL, Jialal I.** Hashimoto Thyroiditis. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); **2023**. PMID: 29083758.
- 144. Mizokami, T., Wu Li, A., El-Kaissi, S., & Wall, J. R. (2005).** Stress and thyroid autoimmunity. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 14(12), 1047–1055. <https://doi.org/10.1089/thy.2005.14.1047>
- 145. Mizuma, T., Watanabe, M., Inoue, N., Arakawa, Y., Tomari, S., Hidaka, Y., & Iwatani, Y. (2017).** Association of the polymorphisms in the gene encoding thyroglobulin with the development and prognosis of autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity*, 50(6), 386–392. <https://doi.org/10.1080/08916934.2017.1344971>
- 146. Mohamed Ali, B., Hamid Abdillahi, M., Azrioul, M., Guissi, L., & Guerboub, A. (2023).** Passage de la maladie de Basedow à la thyroïdite d'Hashimoto post-infection à la COVID-19. *Annales D'Endocrinologie*, 84(1), 119. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2022.12.087>
- 147. Montanelli L, Tonacchera M.** Genetics and phenomics of hypothyroidism and thyroid dys- and agenesis due to PAX8 and TTF1 mutations. *Mol Cell Mulder, J. E. (1998).* Thyroid disease in women. *Medical Clinics of North America*, 82(1), 103-125.
- 148. Nanda, N., Bobby, Z., & Hamide, A. (2012).** Oxidative stress in anti thyroperoxidase antibody positive hypothyroid patients. *Asian J Biochem*, 7(1), 54-58.
- 149. Núñez, A., Bedregal, P., Becerra, C., & Grob L, F. (2017).** Alteraciones del neurodesarrollo en pacientes con hipotiroidismo congénito: Recomendaciones para el seguimiento [Neurodevelopmental assessment of patients with congenital hypothyroidism]. *Revista medica de Chile*, 145(12), 1579–1587. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872017001201579>
- 150. Nyirenda, M. J., Clark, D. N., Finlayson, A. R., Read, J., Elders, A., Bain, M., Fox, K. A., & Toft, A. D. (2005).** Thyroid disease and increased cardiovascular risk. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 15(7), 718–724. <https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.718>
- 151. Ongoth, E. M., Nkou-Ompa, C., Mbamognoua, G. A., Ohouana, M. L., Tserie-Tsoba, A., Okoumou-Moko, A., ... & Monabéka, H. G. (2024).** Grave's Disease in Brazzaville: Clinical Presentation and Diagnosis. *HEALTH RESEARCH IN AFRICA*, 2(2).

- 152. Ortiga-Carvalho, T. M., Chiamolera, M. I., Pazos-Moura, C. C., & Wondisford, F. E. (2016).** Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. *Comprehensive Physiology*, 6(3), 1387–1428. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150027>
- 153. Osowiecka, K., & Myszkowska-Ryciak, J. (2023).** The Influence of Nutritional Intervention in the Treatment of Hashimoto's Thyroiditis-A Systematic Review. *Nutrients*, 15(4), 1041. <https://doi.org/10.3390/nu15041041>
- 154. Pani, M. A., Knapp, M., Donner, H., Braun, J., Baur, M. P., Usadel, K. H., & Badenhop, K. (2000).** Vitamin D receptor allele combinations influence genetic susceptibility to type 1 diabetes in Germans. *Diabetes*, 49(3), 504–507. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.3.504>
- 155. Pascual, A., & Aranda, A. (2013).** Thyroid hormone receptors, cell growth and differentiation. *Biochimica et biophysica acta*, 1830(7), 3908–3916. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.03.012>
- 156. Pawlak, W., Dudkiewicz, M., Pawłocik W., et al. (2023).** Is there a diet for Hashimoto Thyroiditis?- review of literature. *Progress in Health Sciences*, 13(1), 100-106. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0053.7464>.
- 157. Pearce, E. N., Farwell, A. P., & Braverman, L. E. (2003).** Thyroiditis. *The New England journal of medicine*, 348(26), 2646–2655. <https://doi.org/10.1056/NEJMra021194>
- 158. Pedersen IB, Knudsen N, Jorgensen T, Perrild H, OvesenL, Laurberg P.** Thyroid peroxidase and thyroglobulin autoantibodies in a large survey of populations with mild and moderate iodine deficiency. *Clin Endocrinol.* **2003**;58:36-42
- 159. Peeters RP, Visser TJ.** Metabolism of Thyroid Hormone. In: *Endotext*. MDTText.com, Inc., South Dartmouth (MA); **2000**. PMID: 25905401.
- 160. Phagoora, J., Saini, S., Raghunathan, A., Reji, J., Shabir, A., Wanis, M., & Dejesus, D. (2023).** Hashimoto Thyroiditis-A Comprehensive Review. *Physician's Journal of Medicine*, 2(1). <https://doi.org/10.55070/pjom.v2i1.35>
- 161. Phan-Hug, F., Theintz, G.,** Les maladies auto-immunes de la glande thyroïde chez l'enfant, *Rev Med Suisse*, **2007**/107 (Vol.3), p. 974–979. DOI: 10.53738/REVMED.2007.3.107.0974
- 162. Pierre Allain,** pharmacologie/ hormone cytokine/ Antigènes et Anticorps/ TSH, TRH et

- les hormones thyroïdiennes. <http://www.pharmacorama.com>. **21 mars 2023**.
- 163. Pohlenz J, Dumitrescu A, Zundel D, et al.** Partial deficiency of thyroid transcription factor 1 produces predominantly neurological defects in humans and mice. *J Clin Invest* **2002**;109:469–73.
- 164. Portmann, L.,** Les thyroïdites : une approche pour le médecin praticien, *Rev Med Suisse*, **2005/006** (Vol.1), p. 432–438. DOI: 10.53738/REVMED.2005.1.6.0432
- 165. Portulano, C., Paroder-Belenitsky, M., & Carrasco, N. (2014).** The Na⁺/I⁻ symporter (NIS): mechanism and medical impact. *Endocrine reviews*, 35(1), 106–149. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1036>
- 166. 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, 979167. <https://doi.org/10.1155/2015/979167>
- 167. Quintino-Moro, A., Zantut-Wittmann, D. E., Tambascia, M., Machado, H.daC., & Fernandes, A. (2014).** High Prevalence of Infertility among Women with Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis. *International journal of endocrinology*, **2014**, 982705. <https://doi.org/10.1155/2014/982705>
- 168. RADI, J. (2016).** Les goitres chirurgicaux (à propos de 300 cas) (Doctoral dissertation, Thèse de médecine. Université de sidi Mohammad ben Abdallah. 122).
- 169. Rashedi, J., Asgharzadeh, M., Moaddab, S. R., Sahebi, L., Khalili, M., Mazani, M., & Abdolalizadeh, J. (2014).** Vitamin d receptor gene polymorphism and vitamin d plasma concentration: correlation with susceptibility to tuberculosis. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 4(Suppl 2), 607–611. <https://doi.org/10.5681/apb.2014.089>
- 170. Rastogi, M.V., LaFranchi, S.H.** Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis* 5, 17
- 171. Refetoff, S. (2023).** Thyroid Hormone Serum Transport Proteins. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDText.com, Inc.
- 172. Reid, J. R., & Wheeler, S. F. (2005).** Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *American family physician*, 72(4), 623–630.
- 173. Reiners, C., Drozd, V. & Yamashita, S.** Hypothyroidism after radiation exposure: brief narrative review. *J Neural Transm* 127, 1455–1466 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02260-5>
- 174. Resende de Paiva, C., Grønhøj, C., Feldt-Rasmussen, U., & von Buchwald, C. (2017).** Association between Hashimoto's Thyroiditis and Thyroid Cancer in 64,628 Patients. *Frontiers in oncology*, 7, 53. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00053>

- 175. Rhoden, K. J., Unger, K., Salvatore, G., Yilmaz, Y., Vovk, V., Chiappetta, G., Qumsiyeh, M. B., Rothstein, J. L., Fusco, A., Santoro, M., Zitzelsberger, H., & Tallini, G. (2006).** RET/papillary thyroid cancer rearrangement in nonneoplastic thyrocytes: follicular cells of Hashimoto's thyroiditis share low-level recombination events with a subset of papillary carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91(6), 2414–2423. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0240>
- 176. Romdhane, W., Baya, W., Ismail, F. B. F., Hassine, I. B., Anoun, J., Mzabi, A., ... & Kechrid, C. L. (2020, September).** Association de la thyroïdite de Hashimoto aux maladies auto-immunes dans un service de médecine interne. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 81, No. 4, p. 346). Elsevier Masson. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.07.578>
- 177. Rosol, T. J., DeLellis, R. A., Harvey, P. W., & Sutcliffe, C. (2013).** *Endocrine System*. In Haschek
- 178. Ross, D. S. (2020).** Clinical presentation and evaluation of goiter in adults. UpToDate, Waltham, MA. <https://medilib.ir/uptodate/show/7835>
- 179. Rostami, R., Aghasi, M. R., Mohammadi, A., & Nourooz-Zadeh, J. (2013).** Enhanced oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis: inter-relationships to biomarkers of thyroid function. *Clinical biochemistry*, 46(4-5), 308–312. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.11.021>
- 180. Ruggeri, R. M., Giovinazzo, S., Barbalace, M. C., Cristani, M., Alibrandi, A., Vicchio, T. M., Giuffrida, G., Aguenouz, M. H., Malaguti, M., Angeloni, C., Trimarchi, F., Hrelia, S., Campennì, A., & Cannavò, S. (2021).** Influence of Dietary Habits on Oxidative Stress Markers in Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*, 31(1), 96–105. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0299>
- 181. Ryndak-Swiercz A (2022).** Ontogenèse, anatomie, histologie et Shysiologie de la thyroïde Les maladies de la thyroïde. Ed Elsevier Masson SAS, 62, Paris, France : 3-5.
- 182. Ryndak-Swierz A, 2012.** Ontogenèse, Anatomie, Histologie et physiologie de la thyroïde. In W. Jean-Louis (Ed). *Les malades de la thyroïde* : p 232.
- 183. Sabatino, L., Vassalle, C., Del Seppia, C., & Iervasi, G. (2021).** Deiodinases and the

- Three Types of Thyroid Hormone Deiodination Reactions. *Endocrinology and metabolism* (Seoul, Korea), 36(5), 952–964. <https://doi.org/10.3803/EnM.2021.1198>
- 184. Sar, E., Karaoglu, A., & Yesilkay, E. (2011).** Hashimoto's Thyroiditis in Children and Adolescents. InTech. doi: 10.5772/24755
- 185. Sarantaki, A., Tsiorou, K., & Gourounti, K. (2022).** The impact of Hashimoto's disease on female fertility: a systematic review. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 11(2), 583+. <https://link.gale.com/apps/doc/A693527625/HRCA?u=anon~24980d00&sid=googleScholar&xid=b90167a3>
- 186. Sari, E., Karaoglu, A., & Yeşilkaya, E. (2011).** Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents. InTech.
- 187. Sarumaru, M., Watanabe, M., Inoue, N., Hisamoto, Y., Morita, E., Arakawa, Y., Hidaka, Y., & Iwatani, Y. (2016).** Association between functional SIRT1 polymorphisms and the clinical characteristics of patients with autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity*, 49(5), 329–337. <https://doi.org/10.3109/08916934.2015.1134506>
- 188. Sawicka-Gutaj, N., Gutaj, P., Sowiński, J., Wender-Ożegowska, E., Czarnywojtek, A., Brażert, J., & Ruchała, M. (2014).** Influence of cigarette smoking on thyroid gland--an update. *Endokrynologia Polska*, 65(1), 54–62. <https://doi.org/10.5603/EP.2014.0008>
- 189. Schweizer U, Köhrle J.** Function of thyroid hormone transporters in the central nervous system. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Jul;1830(7):3965-73.
- 190. Sekar, V., Ejaz, H., Khan, A., & Syed, S. J. (2020).** MON-435 Hashimoto Thyroiditis and Goiter: Never Cease Follow-Up. *Journal of the Endocrine Society*, 4(Suppl 1), MON-435. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa046.871>
- 191. Selmi, C., Brunetta, E., Raimondo, M. G., & Meroni, P. L. (2012).** The X chromosome and the sex ratio of autoimmunity. *Autoimmunity reviews*, 11(6-7), A531–A537. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.11.024>
- 192. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S.** Physiology, Thyroid Hormone. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2023. PMID: 29763182.
- 193. Sharma, S., & Eghbali, M. (2014).** Influence of sex differences on microRNA gene regulation in disease. *Biology of sex differences*, 5(1), 3. <https://doi.org/10.1186/2042-6410-5-3>

- 194. Shin, H. R., Cho, W. K., Baek, I. C., Lee, N. Y., Lee, Y. J., Kim, S. K., Ahn, M. B., Suh, B. K., & Kim, T. G. (2020).** Polymorphisms of IRAK1 Gene on X Chromosome Is Associated with Hashimoto Thyroiditis in Korean Children. *Endocrinology*, 161(8), bqaa088. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa088>
- 195. Shirzadeh, A., Borzouei, S., Razavi, Z., Taherkhani, A., Faradmal, J., & Solgi, G. (2024).** Determination of HLA class II risk alleles and prediction of self/non-self-epitopes contributing Hashimoto's thyroiditis in a group of Iranian patients. *Immunogenetics*, 1-13.
- 196. Simmonds, M. J., & Gough, S. C. (2004).** Unravelling the genetic complexity of autoimmune thyroid disease: HLA, CTLA-4 and beyond. *Clinical and experimental immunology*, 136(1), 1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02424.x>
- 197. Slatosky, J., Shipton, B., & Wahba, H. (2000).** Thyroiditis: differential diagnosis and management. *American family physician*, 61(4), 1047–1054.
- 198. Stathatos N. (2012).** Thyroid physiology. *The Medical clinics of North America*, 96(2), 165–173. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2012.01.007>
- 199. Stephen R. Hammes, Paul J. Davis, Overlapping nongenomic and genomic actions of thyroid hormone and steroids, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 29, Issue 4, 2015, Pages 581-593, ISSN 1521-690X, https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.04.001.**
- 200. Stevrns A, Lowe J, Young B. Organes et appareils: système endocrinien. In : Atlas d'Histologie Fonctionnelle de Wheater. Boeck université. 5ème Edition. Belgique. 2024.**
- 201. Sulejmanovic, M., Begić, A., Mujaric-Bousbia, F., Salkic, S., & Ramas, A. (2020).** The Relationship Between Thyroid Antibodies and Vitamin D Level in Primary Hypothyroidism. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*, 74(5), 359–362. <https://doi.org/10.5455/medarh.2020.74.359-362>
- 202. Świąchowicz, B., Kasielska-Trojan, A., Manning, J. T., & Antoszewski, B. (2022).** Can Digit Ratio (2D:4D) Be Indicative of Predispositions to Autoimmune Thyroid Diseases in Women - Hashimoto Thyroiditis and Graves' Disease?. *Frontiers in endocrinology*, 13, 914471. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.914471>
- 203. Swierczek, S. I., Piterkova, L., Jelinek, J., Agarwal, N., Hammoud, S., Wilson, A., Hickman, K., Parker, C. J., Cairns, B. R., & Prchal, J. T. (2012).** Methylation of AR locus does not always reflect X chromosome inactivation state. *Blood*, 119(13), e100–e109. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-390351>

- 204. Szczepanik, J., Podgórski, T., & Domaszewska, K. (2021).** The Level of Zinc, Copper and Antioxidant Status in the Blood Serum of Women with Hashimoto's Thyroiditis. *International journal of environmental research and public health*, 18(15), 7805. <https://doi.org/10.3390/ijerph18157805>
- 205. Szczuko, M., Syrenicz, A., Szymkowiak, K., Przybylska, A., Szczuko, U., Pobłocki, J., & Kulpa, D. (2022).** Doubtful Justification of the Gluten-Free Diet in the Course of Hashimoto's Disease. *Nutrients*, 14(9), 1727. <https://doi.org/10.3390/nu14091727>
- 206. Tabasi, F., Hasanpour, V., Sarhadi, S., Kaykhaei, M. A., Pourzand, P., Heravi, M., Langari, A. A., Bahari, G., Taheri, M., Hashemi, M., & Ghavami, S. (2021).** Association of miR-499 Polymorphism and Its Regulatory Networks with Hashimoto Thyroiditis Susceptibility: A Population-Based Case-Control Study. *International journal of molecular sciences*, 22(18), 10094. <https://doi.org/10.3390/ijms221810094>
- 207. Tandon, N., Zhang, L., & Weetman, A. P. (1991).** HLA associations with Hashimoto's thyroiditis. *Clinical endocrinology*, 34(5), 383–386. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1991.tb00309.x>
- 208. Tang, J., Shan, S., Li, F., & Yun, P. (2023).** Effects of vitamin D supplementation on autoantibodies and thyroid function in patients with Hashimoto's thyroiditis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 102(52), e36759. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036759>
- 209. Terauchi, M., Yanagawa, T., Ishikawa, N., Ito, K., Fukazawa, T., Maruyama, H., & Saruta, T. (2003).** Interactions of HLA-DRB4 and CTLA-4 genes influence thyroid function in Hashimoto's thyroiditis in Japanese population. *Journal of endocrinological investigation*, 26(12), 1208–1212. <https://doi.org/10.1007/BF03349159>
- 210. Thayakaran, R., Adderley, N. J., Sainsbury, C., Torlinska, B., Boelaert, K., Šumilo, D., Price, M., Thomas, G. N., Toulis, K. A., & Nirantharakumar, K. (2019).** Thyroid replacement therapy, thyroid stimulating hormone concentrations, and long term health outcomes in patients with hypothyroidism: longitudinal study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 366, l4892. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4892>
- 211. 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.

<https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2020.100058>

- 212.** Tokuda, N., Mano, T., & Levy, R. B. (1990). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 antagonizes interferon-gamma-induced expression of class II major histocompatibility antigens on thyroid follicular and testicular Leydig cells. *Endocrinology*, 127(3), 1419–1427. <https://doi.org/10.1210/endo-127-3-1419>
- 213.** Tomer Y, Greenberg DA, Concepcion E, et al. Thyroglobulin is a thyroid specific gene for the familial autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab.* **2002**; 87:404–407.
- 214.** Tomer Y. (2014). Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics. *Annual review of pathology*, 9, 147–156. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104713>
- 215.** Tomer, Y., Ban, Y., Concepcion, E., Barbesino, G., Villanueva, R., Greenberg, D. A., & Davies, T. F. (2003). Common and unique susceptibility loci in Graves and Hashimoto diseases: results of whole-genome screening in a data set of 102 multiplex families. *The American Journal of Human Genetics*, 73(4), 736-747.
- 216.** Toubi, E., & Shoenfeld, Y. (2010). The role of vitamin D in regulating immune responses. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ*, 12(3), 174-175.
- 217.** Tramalloni, J. Monopeyssen, H. 2005. " Échographie de la thyroïde. Collection D'imagerie médicale-formation. 17
- 218.** Trovato, M., & Valenti, A. (2023). Medical Applications of Molecular Biotechnologies in the Context of Hashimoto's Thyroiditis. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13(12), 2114. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13122114>
- 219.** Trummer, O., Foessler, I., Schweighofer, N., Arifi, E., Haudum, C. W., Reintar, S., Pilz, S., Theiler-Schwetz, V., Trummer, C., Zirlik, A., Schmidt, A., Colantonio, C., Kolesnik, E., Verheyen, N., Pieber, T. R., & Obermayer-Pietsch, B. (2022). Expression Profiles of miR-22-5p and miR-142-3p Indicate Hashimoto's Disease and Are related to Thyroid Antibodies. *Genes*, 13(2), 171. <https://doi.org/10.3390/genes13020171>
- 220.** Ueda, H., Howson, J. M., Esposito, L., Heward, J., Snook, H., Chamberlain, G., Rainbow, D. B., Hunter, K. M., Smith, A. N., Di Genova, G., Herr, M. H., Dahlman, I., Payne, F., Smyth, D., Lowe, C., Twells, R. C., Howlett, S., Healy, B., Nutland, S., Rance, H. E., ... Gough, S. C. (2003). Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with

- susceptibility to autoimmune disease. *Nature*, 423(6939), 506–511. <https://doi.org/10.1038/nature01621>
- 221. Utiyama, S. R. R., De Bem, R. S., Skare, T. L., De Carvalho, G. A., Teixeira, L. M., Bertolazo, M., Ioshii, S. O., & Nisihara, R. (2018).** Anti-parietal cell antibodies in patients with autoimmune thyroid diseases. *Journal of endocrinological investigation*, 41(5), 523–529. <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0755-2>
- 222. Vaidya, B., Kendall-Taylor, P., & Pearce, S. H. (2002).** The genetics of autoimmune thyroid disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 87(12), 5385–5397. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020492>
- 223. Vargas-Uricoechea H. (2023).** Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease. *Cells*, 12(6), 918. <https://doi.org/10.3390/cells12060918>
- 224. Vialettes, B., Guillerand, M. A., Viens, P., Stoppa, A. M., Baume, D., Sauvan, R., Pasquier, J., San Marco, M., Olive, D., & Maraninchi, D. (1993).** Incidence rate and risk factors for thyroid dysfunction during recombinant interleukin-2 therapy in advanced malignancies. *Acta endocrinologica*, 129(1), 31–38. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1290031>
- 225. Virili, C., Fallahi, P., Antonelli, A. et al. Gut microbiota and Hashimoto's thyroiditis. Rev Endocr Metab Disord 19, 293–300 (2018).** <https://doi.org/10.1007/s11154-018-9467-y>
- 226. Wajdy J. Majid, Ali B. Abulrazzaq, Dhafer A.F. Al-Koofee, Abdul Hussein A. Algenabi, Ali M. Omara, The possible role of vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of Hashimoto's thyroiditis: An Iraqi case-control study, Human Gene, Volume 39, 2024, 201239, ISSN 2773-0441, <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2601325/v1>**
- 227. Wang D, Li P, Zhou Z, Jin M, Li B, Li F, Shen H.** The association between endothelial function and autoimmune thyroiditis induced by iodine excess. *J Trace Elem Med Biol.* **2024** Feb 17;83:127413. doi: 10.1016/j.jtemb.2024.127413. Epub ahead of print. PMID: 38387427.
- 228. Wang, F., Li, C., Li, S., Cui, L., Zhao, J., & Liao, L. (2023).** Selenium and thyroid diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1133000>
- 229. Wang, S., Yang, C., Zeng, W., Tian, H., Du, S., & Zhao, J. (2024).** Acupuncture treatment for Hashimoto's thyroiditis: An exploratory randomized controlled trial. *Integrative Medicine Research*, 101023.
- 230. Wang, Xiaohui MSa; Li, Yu MRa; Xie, Hai MMb; Dai, Zhicheng MRc; Ma, Limin MSd; Zhu, Xinying MSa; Zhan,**

- Tongxia MMA,*. Effect of acupuncture on Hashimoto thyroiditis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 103(9):p e37326, March 01, 2024. | DOI: 10.1097/MD.00000000000037326
- 231. Weetman A. P. (2021).** An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of endocrinological investigation*, 44(5), 883–890. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01477-1>
- 232. Weetman AP.** An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2021 May;44(5):883-890. doi: 10.1007/s40618-020-01477-1. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332019; PMCID: PMC8049926.
- 233. Wémeau J-L.** Les maladies de la thyroïde. Edition Elsevier Masson. 2010. p. 3, 186, 5, 9
- 234. Werner, S. C, Ingbar, S. H, Braverman, L. E, & Utiger, R. D. (2005).** Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. <https://lib.ugent.be/catalog/ebk01:1000000000753717>
- 235. Willem J P.** Les pathologies de la thyroïde. Dauphin. 3éme édition. Paris. 2010. 172.
- 236. Willheim, M., Thien, R., Schratlbauer, K., Bajna, E., Holub, M., Gruber, R., Baier, K., Pietschmann, P., Reinisch, W., Scheiner, O., & Peterlik, M. (1999).** Regulatory effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 on the cytokine production of human peripheral blood lymphocytes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 84(10), 3739–3744. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.10.6054>
- 237. Wondisford, F. E. (2016).** Thyroid Hormone Action. In *Endocrinology : Adult and Pediatric* (p. 1336-1349.e3). Elsevier
- 238. Wong CP, Stevens R, Long B, Li L, Wang Y, Wallet MA, Goudy KS, Frelinger JA, Tisch R.** Identical beta cell-specific CD8(+) T cell clonotypes typically reside in both peripheral blood lymphocyte and pancreatic islets. *J Immunol* 2007; 178: 1388-1395.
- 239. Yin, X., Latif, R., Tomer, Y., & Davies, T. F. (2007).** Thyroid epigenetics: X chromosome inactivation in patients with autoimmune thyroid disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1110, 193–200. <https://doi.org/10.1196/annals.1423.021>
- 240. Youness, A., Miquel, C. H., & Guéry, J. C. (2021).** Escape from X Chromosome Inactivation and the Female Predominance in Autoimmune Diseases. *International journal of molecular sciences*, 22(3), 1114. <https://doi.org/10.3390/ijms22031114>

241. **Young B.**, O'Dowd G. et Woodford P. (2014). Wheater's Functional Histology A Text and Colour Atlas. 6 ème ed. USA. P:323-325.
242. **Yuan, J., Qi, S., Zhang, X., Lai, H., Li, X., Xiaoheng, C., Li, Z., Yao, S., & Ding, Z. (2023).** Local symptoms of Hashimoto's thyroiditis: A systematic review. *Frontiers in endocrinology*, 13, 1076793. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1076793>
243. **Z. Benzian, N. Benabadji, M. Semrouni, K. Megueni,**Prévalence de la thyroïdite auto-immune dans la population adulte de la ville d'Oran, *Annales d'Endocrinologie*, Volume 84, Issue 5, 2023, Page 583, SSN 0003-4266, <https://doi.org/10.1016/j.ando.2023.07.209>.
244. **Zaletel, K., & Gaberšček, S. (2011).** Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. *Current genomics*, 12(8), 576–588. <https://doi.org/10.2174/138920211798120763>
245. **Zdraveska, N. (2012). Kocova M.** Hashimoto thyroiditis in childhood—review of the epidemiology, genetic susceptibility and clinical aspects of the disease. *Maced J Med Sci*, 5(3), 336-345.
246. **Zeber-Lubecka, N., Suchta, K., Kulecka, M., Kluska, A., Piątkowska, M., Dabrowski, M. J., Jankowska, K., Grymowicz, M., Smolarczyk, R., & Hennig, E. E. (2023).** Exome sequencing to explore the possibility of predicting genetic susceptibility to the joint occurrence of polycystic ovary syndrome and Hashimoto's thyroiditis. *Frontiers in immunology*, 14, 1193293. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1193293>
247. **Zechmann C. M. et Haufe S. E. (2012).** Nuklearmedizinische und radiologische Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenerkrankungen. *Der Radiologe*, 52(7), P: 661–678.
248. **Zhang, J., Chen, Y., Li, H., & Li, H. (2021).** Effects of vitamin D on thyroid autoimmunity markers in Hashimoto's thyroiditis: Systematic review and meta-analysis. *Journal of International Medical Research*, 49(12), 03000605211060675. <https://doi.org/10.1177/03000605211060675>
249. **Zhang, M. L., Zhang, D. M., Wang, C. E., Chen, X. L., Liu, F. Z., & Yang, J. X. (2019).** Association between thyroglobulin polymorphisms and autoimmune thyroid disease: a

Références bibliographiques

systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Genes and immunity*, 20(6), 484–492. <https://doi.org/10.1038/s41435-018-0042-z>

250. Zhang, S., Zhao, X., Wang, X., Jin, H., Chen, L., Ma, Y., ... & Gao, Y. (2024). Gut Microecology May Be Involved in the Pathogenesis of Hashimoto Thyroiditis by Reducing Production of Hydrogen Sulfide. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 109(3), 792-801.

251. Zhou, J. Y., Xu, B., Lopes, J., Blamoun, J., & Li, L. (2017). Hashimoto encephalopathy: literature review. *Acta neurologica Scandinavica*, 135(3), 285–290. <https://doi.org/10.1111/ane.12618>

Annexes

Annexe 1. Questionnaire

Fiche de renseignements du patient

CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES

Le sexe الجنس:.....

Date/lieu de naissance تاريخ و مكان

الميلاد :.....

Lieu d'habitat مكان السكن : Urbain مدينة Rural ريف

Etat civil الحالة الاجتماعية : célibataire اعزب marié(e) متزوج divorcé(e) مطلق veuf (ve)

Enfants الأولاد : OUI نعم NON لا Si oui, préciser le nb d'enfants

عدد الأولاد الكلي :.....

Profession المهنة : actif (ve) عامل retraité(e) متقاعد en chômage بطال étudiant (e) طالب

Si actif(ve) ou retraité (e), préciser l'activité principale : اذا كنت عاملا او متقاعد اذكر نوع العمل :

.....

CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES

Poids actuel الوزن الحالي : Kg

Taille actuelle الطول الحالي : Cm

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Diagnostic التشخيص

:

.....

Age de diagnostic المرض عند تشخيصك عند تشخيص المرض : كم كان عمرك عند تشخيص المرض سنة ans

L'hypothyroïdie est : Primaire اولي secondaire ثانوي

قصور الغدة هل

Examens cliniques الفحص السريري

Annexe

Échographie thyroïdienne

ايكوغرافي

.....
.....

Présence de nodules وجود العقيدات : oui Non

Analyses biologiques تحاليل بيولوجية :

TSH T3..... T4..... TGP anticorps
antithyroperoxydase

FNS..... Vit D

.....

Traitements اسم العلاج :

.....
.....

Symptômes et signes cliniques الاعراض المرضية

Symptômes		
Intolérance au froid التحسس للبرد		Manifestations cardiovasculaires : علامات قلبية
Hypothermie انخفاض حرارة الجسم		Fatigue الإرهاق و الخمول
Manifestations neurologiques : oublis, paresthésies des mains et des pieds و النسيان و تتمل الايدي و الارجل		Prise de poids اكتساب الوزن
Manifestations psychiatriques : changements de personnalité, dépression tristesse, démence ou psychose و تغيير الشخصية, اكتئاب و قلق, جنون او ذهان		Intolérance à la chaleur, perte de poids عدم تحمل الحرارة, فقدان الوزن
Manifestations dermatologiques : gonflement du visage ; myxœdème ; cheveux secs, épais et clairsemés ; peau sèche انتفاخ الوجه, جفاف الشعر, جفاف البشرة		Manifestations oculaires اعراض في العين

Manifestations gynécologiques : ménorragies غزارة الطمث او aménorrhée secondaire او انقطاع جزئي للطمث (الحيض)		Manifestations gastro- intestinales : constipation امساك	
Autres manifestations علامات أخرى		

Cycle mensuel régulier عادة شهرية منتظمة oui Non

Nb de grossesses normales عدد حالات الاجهاض :
Nb de grossesses arrêtées : عدم وجود حمل Pas de grossesses :

Antécédents personnels de maladies تاريخك مع امراض اخرى

- -
.....
- -
.....

**Antécédents familiaux de l'hypo ou hyper thyroïdie ou de maladies auto
immunes** OUI الأقارب المصابين بقصور او فرط نشاط الغدة الدرقية او مرض مناعة ذاتية
NON

Si Oui, préciser la maladie et le lien de parenté avec le sujet atteint اذا كانت
الإجابة نعم بين نوع المرض لكل فرد

.....
.....
.....

Antécédents familiaux d'autres maladies OUI أقارب مصابين بأمراض أخرى
NON

Si Oui, préciser la maladie et le lien de parenté avec le sujet atteint اذا نعم اذكر
صلة القرابة مع نوع المرض.....

.....
.....

MODE DE VIE

Déséquilibres dans l'apport alimentaire en اضطراب في مستوى

Iode اليود Fer الحديد Vit D فيتامين د B12 sélénium سيلينيوم Zinc الزنك

Consommation du tabac استهلاك التبغ:

Fumeuse مدخن : OUI نعم NON لا Si Oui,.....paquet/j, depuis.....ans

Ancienne fumeuse مدخن سابق: OUI NON Si Oui,.....paquet/j, durée.....ans

Consommation de caféine استهلاك الكافيين : OUI نعم NON لا Si Oui, préciser, كم كوب في اليوم
.....tasse/j

Exposition à certains produits التعرض للمواد الكيميائية : OUI نعم NON لا

Si OUI, préciser : pesticides مبيد الحشرات herbicides مبيد الاعشاب métaux lourds المعادن الثقيلة produits chimiques مواد كيميائية (صبغة الشعر او أشياء أخرى) radiations الاشعاعات

Préciser la durée de l'exposition حدد مدة التعرض لهذه المواد :..... ans

Annexe 2. Classification de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) (kg/m²) (OMS, 2024).

Classification selon l'OMS	Valeur de l'IMC (en kg/m²)
Insuffisance pondérale	< 18.5
Insuffisance pondérale sévère	< 16.5
Insuffisance pondérale modérée	16.00 – 16.99
Insuffisance pondérale légère	17.00 – 18.49
Corpulence normale	18.50 – 24.99
Surpoids	≥ 25.00
Pré-obésité	25.00 – 29.99
Obésité	≥ 30.00
Obésité de classe I	30.00 – 34.99
Obésité de classe II	35.00 – 39.99
Obésité de classe III	≥ 40.00

Résumé

La prévalence croissante de la thyroïdite de Hashimoto en Algérie est devenue une préoccupation majeure. Cette maladie auto-immune, caractérisée par une attaque de la thyroïde par des auto-anticorps, est influencée par une multitude de facteurs, qu'ils soient génétiques, environnementaux ou épigénétiques. Notre étude s'engage à éclaircir les mécanismes sous-jacents et à identifier les facteurs de risque, dans le but de mieux appréhender cette pathologie croissante.

Pour cela, nous avons mené une enquête rétrospective combinant une approche descriptive et transversale, incluant des sujets atteints de thyroïdite de Hashimoto, âgés de 9 à 97 ans. Nos résultats ont révélé une prédominance féminine de (68 %), avec un sexe ratio de 0,46 et un âge moyen de 36 ans. Une prédominance significative de l'hypothyroïdie primaire (79,39 %) a été observée, ainsi que la présence d'un goitre chez (36 %) des patients et de nodules thyroïdiens bénins chez (47 %) d'entre eux.

Les symptômes les plus fréquemment observés sont la fatigue et les manifestations neurologiques. Par ailleurs, notre étude a mis en évidence une corrélation entre la thyroïdite de Hashimoto et d'autres maladies auto-immunes, avec une prédominance liée aux antécédents familiaux.

En conclusion, notre recherche met en évidence la complexité de la thyroïdite de Hashimoto et l'importance d'une approche multidisciplinaire pour mieux comprendre et traiter cette maladie auto-immune.

Mots-clefs : Thyroïdite de Hashimoto, Maladie auto-immune, Hypothyroïdie, Auto-anticorps.

ملخص

أصبح الانتشار المتزايد لالتهاب الغدة الدرقية هاشيموتو في الجزائر مصدر قلق كبير. يتميز اضطراب المناعة الذاتي هذا بهجوم الأجسام المضادة الذاتية على الغدة الدرقية ويتأثر تطورها بالعوامل الوراثية والبيئية والجينية. تهدف دراستنا إلى فهم أفضل لعوامل الخطر والاستعداد الوراثي لهذا المرض.

ولتحقيق هذه الغاية، أجرينا دراسة استعادية تجمع بين النهج الوصفي والمقطعي، تضم أشخاص مصابين بالتهاب الغدة الدرقية هاشيموتو، والذين تتراوح أعمارهم بين 9 إلى 97 عامًا. كشفت نتائجنا عن هيمنة الإناث بنسبة 68%، العمر 36 عامًا. ولوحظ وجود غلبة كبيرة لقصور الغدة الدرقية الأولي ونسبة الذكور إلى الإناث 0.46، ومتوسط (79.39%)، وكذلك وجود تضخم الغدة الدرقية في 36% من المرضى وعقيدات الغدة الدرقية الحميدة في 47% منهم.

تشمل الأعراض الأكثر شيوعًا التعب والمظاهر العصبية. علاوة على ذلك، سلطت دراستنا الضوء على وجود علاقة بين التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو وحالات المناعة الذاتية الأخرى، مع غلبة تتعلق بتاريخ العائلة.

في الختام، يسלט بحثنا الضوء على مدى تعقيد التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو وأهمية اتباع نهج متعدد التخصصات لفهم وعلاج مرض المناعة الذاتية هذا بشكل أفضل.

الكلمات الرئيسية: التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو، مرض مناعية ذاتية، قصور الغدة الدرقية، الأجسام المضادة الذاتية.

Abstract

The increasing prevalence of Hashimoto's thyroiditis in Algeria has become a major concern. This autoimmune disorder is characterized by the attack of the thyroid by autoantibodies and its development is influenced by genetic, environmental and epigenetic factors. Our study aims to better understand the risk factors and genetic predisposition of this pathology.

To this end, we conducted a retrospective survey combining a descriptive and cross-sectional approach, including subjects with Hashimoto's thyroiditis, with ages ranging from 9 to 97 years. Our results revealed a female predominance of 68%, with a sex ratio of 0.46, and a mean age of 36 years. A significant predominance of primary hypothyroidism (79.39%) was observed, as well as the presence of goiter in 36% of patients and benign thyroid nodules in 47% of them.

The most commonly observed symptoms include fatigue and neurological manifestations. Furthermore, our study highlighted a correlation between Hashimoto's thyroiditis and other autoimmune conditions, with a predominance related to family history.

In conclusion, our research highlights the complexity of Hashimoto's thyroiditis and the importance of a multidisciplinary approach to better understand and treat this autoimmune disease.

Keywords: Hashimoto's Thyroiditis, Autoimmune Disease, Hypothyroidism, Autoantibodies.

Année universitaire : 2023-2024

Présenté par : DEBBABI Selma
BOUGHACHICHE Nour Sirine

Etude du lien de l'hypothyroïdie de type Hashimoto entre facteurs de risques et prédispositions héréditaires

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

La prévalence en augmentation de la thyroïdite de Hashimoto en Algérie est devenue une préoccupation majeure. Cette maladie auto-immune, caractérisée par une attaque de la thyroïde par des auto-anticorps, est influencée par une multitude de facteurs, qu'ils soient génétiques, environnementaux ou épigénétiques. Notre étude s'engage à éclaircir les mécanismes sous-jacents et à identifier les facteurs de risque, dans le but de mieux appréhender cette pathologie croissante.

Pour cela, nous avons mené une enquête rétrospective combinant une approche descriptive et transversale, incluant des sujets atteints de thyroïdite de Hashimoto, âgés de 9 à 97 ans. Nos résultats ont révélé une prédominance féminine de 68 %, avec un sexe ratio de 0,46 et un âge moyen de 36 ans. Une prédominance significative de l'hypothyroïdie primaire (79,39 %) a été observée, ainsi que la présence d'un goitre chez 36 % des patients et de nodules thyroïdiens bénins chez 47 % d'entre eux.

Les symptômes les plus fréquemment observés sont la fatigue et les manifestations neurologiques. Par ailleurs, notre étude a mis en évidence une corrélation entre la thyroïdite de Hashimoto et d'autres maladies auto-immunes, avec une prédominance liée aux antécédents familiaux.

En conclusion, notre recherche met en évidence la complexité de la thyroïdite de Hashimoto et l'importance d'une approche multidisciplinaire pour mieux comprendre et traiter cette maladie auto-immune.

Mots-clefs : Thyroïdite de Hashimoto, Maladie auto-immune, Hypothyroïdie, Auto-anticorps

Laboratoires de recherche : Laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire (U Constantine 1 Frères Mentouri).

Présidente du jury : Dr GHARZOULI Razika (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrante : Dr MIMOUNI Asma (MAB - UFM Constantine 1).

Co-Encadrante : Dr ZIADA Hadia (MCA - UFM Constantine 1),

Examinatrice : Dr BENHIZIA Hayet (MCA - UFM Constantine 1).