

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Mustapha Ben Boulaid-Batna 2

Faculté des Sciences de la

Nature et de la Vie



جامعة باتنة 2
كلية علوم الطبيعة والحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE DES ORGANISMES

Laboratoire de Biotechnologie des Molécules Bioactive et Physiopathologie Cellulaire

N°...../SNV/2021

THÈSE

Présentée par

KHERROUR Warda

Pour l'obtention du Diplôme de

DOCTORAT TROISIÈME CYCLE (LMD)

Filière : Sciences Biologiques

**Spécialité : BIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE MOLÉCULAIRE DE LA
CELLULE**

THÈME

**ETIOLOGIE, DIAGNOSTIC, PHYSIOPATHOLOGIE ET GÉNÉTIQUE DE
L'HYPOTHYROIDIE CHEZ UNE PARTIE DE LA POPULATION ALGÉRIENNE**

Soutenue publiquement le 30/03/2022

DEVANT LE JURY

Président	KEBIECHE Mohamed	Pr. Université de Batna 2
Rapporteur	HAMBABA Leila	Pr. Université de Batna 2
Co-rapporteur	BENBIA Souheyla	MCA. Université de Batna 2
Examineurs	SATTA Dalila	Pr. Université Constantine 1
	BOUROUBA Romyla	MCA. Université Sétif 1

Année universitaire : 2021-2022

Résumé

L'hypothyroïdie est l'un des troubles endocriniens les plus répandus dans le monde. En fait, la relation entre les facteurs liés au mode de vie, le facteur génétique et l'hypothyroïdie n'était pas claire et le manque des données épidémiologiques sur cette maladie dans notre population nous ont poussé à réaliser une recherche préliminaire afin d'éliminer certaines ambiguïtés. Pour atteindre les objectifs de notre présente étude, nous avons mené deux études épidémiologiques : la première étude est une étude transversale utilisant les données de 408 malades. Les informations sociodémographiques, les paramètres anthropométriques, les facteurs de risque, les paramètres cliniques (symptômes) et les paramètres paracliniques (biologiques) ont été recueillis à l'aide d'un questionnaire bien élaboré. Une analyse descriptive et un modèle de régression logistique ont été utilisés pour décrire les caractéristiques de base des données de l'étude en utilisant un logiciel SPSS pour Windows. La deuxième étude est une étude génétique (étude cas-témoins) où les sujets de l'étude, dont 100 malades atteints de l'hypothyroïdie qui est causée par la thyroïdite de Hashimoto et 126 témoins sains et 5 SNP rs7537605, rs28665122, rs12944194, rs791903 et rs75201096 des gènes *VAV3*, *SEPS1*, 206 kb proches de *SDK2*, *IP6K3* et *GNAI4*, ont été génotypés respectivement par la PCR en temps réel. Un modèle de régression logistique a été utilisé pour tester l'association des variantes génétiques sélectionnées avec la thyroïdite de Hashimoto et l'hypothyroïdie. De plus, nous avons testé l'association des mêmes variantes génétiques avec des traits quantitatifs liés à la thyroïde (niveaux d'anti-TPO, niveaux de TSH et niveaux de FT4) à l'aide d'un modèle de régression linéaire en utilisant le programme de Plink. Concernant l'étude transversale : 96 patients (23.5%) ont développé une euthyroïdie et 312 patients (76.5%) sont atteints d'hypothyroïdie [hypothyroïdie franche : n=94 (30.1%), hypothyroïdie fruste : n=218 (69.9%)]. Les femmes (95.1%) avaient un pourcentage plus élevé que celui des hommes (4.9%). Dans l'analyse de régression logistique, les contraceptifs oraux et les antécédents familiaux de 2^{ème} degré ont augmenté presque deux fois (OR : 1.840, 1.648 respectivement, $P \leq 0.050$) le risque de développer la thyroïdite auto-immune. De plus, le tabagisme passif était associé à un risque accru d'hypothyroïdie 8 fois chez les femmes par rapport aux hommes [OR : 10.833, IC à 95% : 5.997–19.569, $P < 0.001$], [OR : 2.885, IC à 95% : 1.150–7.234, $P = 0.024$] respectivement. De plus, dans la zone des plaines : la thyroïdite auto-immune est plus fréquente à Aïn Djasser, Seriana et Batna [OR=4.667, IC95% (1.341–16.239)], [OR=2.571, IC95% (1.074–6.156)] et [OR=5.357 IC96% (3.028–9.479)] respectivement. Dans la zone des montagnes : la thyroïdite auto-immune est plus fréquente à El Madher, Aïn Touta, Merouana et Arris [OR=4.333, IC95% (1.235–15.206)], [OR=8.500, IC95% (3.016–23.953)], [OR=3.111, IC95% (1.829–5.291)], [OR=3.667, IC95% (1.023–13.143)] respectivement. Concernant l'étude génétique, nos résultats suggèrent l'absence d'associations alléliques et génotypiques des rs7537605, rs28665122, rs12944194 et rs75201096 des gènes *VAV3*, *SEPS1*, *SDK2* et *GNAI4*, respectivement avec la thyroïdite de Hashimoto et l'hypothyroïdie. Cependant, nous avons trouvé des différences dans la distribution du génotype du rs791903 du gène *IP6K3* entre la thyroïdite de Hashimoto, l'hypothyroïdie et le groupe témoin où l'analyse des combinaisons génotypiques a montré une fréquence significativement moins fréquente du génotype CC par rapport au génotype CG + GG [($P = 0.023$, OR : 0.462) chez les patients atteints d'hypothyroïdie ($P = 0.025$, OR : 0.476) et chez les patients atteints de thyroïdite de Hashimoto. La prévalence de l'hypothyroïdie dans la région des Aurès (Algérie) était élevée qui touche beaucoup plus les femmes et dont la pathologie majoritaire était une hypothyroïdie fruste. La pilule contraceptive orale et les antécédents familiaux peuvent être associés à un risque plus élevé d'hypothyroïdie. De plus, sur le plan génétique, notre étude est la première étude génétique qui s'est concentrée sur la compréhension des bases génétiques de la thyroïdite de Hashimoto et de l'hypothyroïdie chez une partie de la population algérienne. Nos résultats montrent le manque d'association allélique de cinq SNPs avec cette maladie. Cependant, nous avons trouvé des différences dans la distribution du génotype du rs791903 entre la thyroïdite de Hashimoto, l'hypothyroïdie et le groupe témoin où les homozygotes récessifs (CC) étaient significativement moins fréquents chez les patients. En raison de l'augmentation de la prévalence de l'hypothyroïdie auto-immune dans la région des Aurès (Algérie), de futures études à grande échelle seront nécessaires pour confirmer nos résultats.

Mots clés : Hypothyroïdie, thyroïdite de Hashimoto, étude transversale, étude génétique cas-témoin, facteurs de risque, région des Aurès, gène *IP6K3*.

ملخص

يعتبر قصور الغدة الدرقية أحد أكثر اضطرابات الغدد الصماء شيوعاً في العالم. كانت العلاقة بين عوامل نمط الحياة والعامل الوراثي وقصور الغدة الدرقية غير واضحة، كما أن نقص البيانات الوبائية عن هذا المرض في مجتمعنا الجزائري اعطانا دافع قوي لإجراء دراسة أولية من أجل إزالة بعض الغموض. لتحقيق أهداف بحثنا قمنا بإجراء دراستين وبائييتين: الدراسة الأولى هي دراسة مقطعية باستخدام بيانات ل: 408 مريض. تم جمع المعلومات الاجتماعية الديموغرافية، والمعلومات الأنثروبومترية (مقاييس أحجام الاجسام البشرية)، وعوامل الخطر، والمعايير السريرية (الأعراض) ومعلومات عن التحاليل الطبية (البيولوجية) بالاعتماد على استبيان محكم الصياغة. وللقيام بالدراسة الإحصائية، قمنا بالاعتماد على استخدام التحليل الوصفي ونموذج الانحدار اللوجستي لوصف الخصائص الأساسية لبيانات الدراسة باستخدام برنامج SPSS المخصص للويندوز (Windows). اما بالنسبة للدراسة الثانية فهي دراسة وراثية (دراسة الحالات والشواهد) حيث تم تجنيد حوالي 100 مريض يعانون من قصور الغدة الدرقية الناجم عن التهاب الغدة الدرقية ل: هاشيموتو و126 شخص سليم لا يعاني من أي مرض، وذلك لغرض القيام بالتنميط الجيني بواسطة تقنية (PCR en temps réel) لخمس متغيرات جينية: rs28665122 و rs7537605 و rs12944194 و rs791903 و rs75201096 للجينات التالية *VAV3* و *SEPS1* و *SDK* و *IP6K3* و *GNA14* على التوالي. للقيام بالدراسة الإحصائية، تم استخدام نموذج الانحدار اللوجستي لاختبار ارتباط المتغيرات الجينية المختارة مع التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو وقصورها. بالإضافة إلى ذلك، قمنا باختبار ارتباط نفس المتغيرات الجينية السالفة الذكر بالسماط الكمية المتعلقة بالغدة الدرقية (مستويات الاجسام المضادة ل: TPO ومستويات TSH ومستويات FT4) باستخدام نموذج الانحدار الخطي وذلك بالاعتماد على برنامج Plink. فيما يتعلق بالدراسة المقطعية: 96 مريض من أصل 408 أي ما يعادل حوالي (23.5%) من المرضى كانت غدتهم الدرقية تعمل بشكل جيد، و312 مريض أي ما يعادل حوالي (76.5%) يعانون من قصور الغدة الدرقية وهي موزعة كما يلي (30.1%) قصور الغدة الدرقية الصريح و(69.9%) قصور الغدة الدرقية تحت الإكلينيكي، أيضا من خلال نتائجنا فان هذا المرض يصيب النساء بنسبة 95.1% والرجال بنسبة 4.9%. من خلال تحليل الانحدار اللوجستي، فان نتائجنا توضح ان موانع الحمل والتاريخ العائلي من الدرجة الثانية زادت من خطر الإصابة بالتهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي مرتين تقريباً (نسبة الأرجحية: 1.840، 1.648 على التوالي، $P \leq 0.050$). بالإضافة إلى ذلك، ارتبط التدخين السلبي بزيادة خطر الإصابة بقصور الغدة الدرقية بمقدار 8 أضعاف لدى النساء مقارنة بالرجال [نسبة الأرجحية: 10.833، $P < 0.001$]، [نسبة الأرجحية: 2.885، $P = 0.024$] على التوالي. توضح نتائج دراستنا أيضا ان قصور الغدة الدرقية موزع بشكل متباين في دوائر ولاية باتنة حيث وجدنا انه في منطقة السهول: التهاب الغدة الدرقية المناعي أكثر شيوعاً في كل من عين جاسر، سيربانة، باتنة [نسبة الأرجحية: 4.667، 2.571، 5.357 على التوالي]. في المنطقة الجبلية: يكون التهاب الغدة الدرقية المناعي أكثر شيوعاً في كل من المعذر، عين توتة، مروانة، اريس [نسبة الأرجحية: 4.333، 8.500، 3.111، 3.667 على التوالي]. فيما يتعلق بالدراسة الجينية، تشير نتائجنا إلى غياب الارتباطات الأليلية والجينية لكل من rs7537605 و rs28665122 و rs12944194 و rs75201096 للجينات *VAV3* و *SEPS1* و *SDK2* و *GNA14* على التوالي مع التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو وكذلك مع قصور الغدة الدرقية. و من جهة اخرى، وجدنا اختلافات في توزيع النمط الجيني rs791903 للجين *IP6K3* بين التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو و قصور الغدة الدرقية، حيث أظهرت التحاليل الاحصائية الوراثية تواتراً أقل بشكل ملحوظ للنمط الجيني CC مقارنة بالأنماط الجينية الأخرى لدى المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية ($P = 0.023$, OR : 0.462) و لدى المرضى الذين يعانون من التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو ($P = 0.025$, OR : 0.476). يرتفع انتشار الغدة الدرقية في منطقة الأوراس بالجزائر بنسبة كبيرة لدى النساء مقارنة بالرجال، حيث يعاني أغلبهم من قصور الغدة الدرقية تحت الإكلينيكي. قد تتوافق حبوب منع الحمل، والتاريخ العائلي، مع زيادة خطر الإصابة بقصور الغدة الدرقية. بالإضافة إلى ذلك، من الناحية الجينية، فإن دراستنا هي أول دراسة وراثية ركزت على فهم الأساس الجيني لالتهاب الغدة الدرقية هاشيموتو وقصور الغدة الدرقية لدى سكان الأوراس بالجزائر. تشير نتائجنا إلى عدم وجود ارتباط أليلي لخمس متغيرات جينية مع هذا المرض. ومع ذلك، وجدنا اختلافات في توزيع النمط الجيني للمتغير rs791903 بين التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو، وقصور الغدة الدرقية، حيث كان النمط الجيني (CC) أقل شيوعاً بشكل ملحوظ لدى المرضى. نظراً لتزايد انتشار قصور الغدة الدرقية المناعي الذاتي في منطقة الأوراس بالجزائر، فانه من الضروري القيام بدراسات مستقبلية واسعة النطاق لتأكيد نتائجنا.

الكلمات المفتاحية: قصور الغدة الدرقية، التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو، دراسة مقطعية، دراسة وراثية (دراسة الحالات الإفرادية المقترنة بحالات ضابطة)، عوامل الخطر، جين *IP6K3*. منطقة الأوراس.

Abstract

Hypothyroidism is one of the prevalent endocrine disorders in the worldwide. In fact, the relationship between lifestyle factors, genetic and hypothyroidism was not clear and the lack of epidemiological data on this disease in our population has given us a greater desire to carry out a preliminary study in order to remove certain ambiguities. To achieve the objectives of our research, we conducted two epidemiological studies: the first is a cross-sectional study using data of 408 patients. Sociodemographic information, anthropometric parameters, risk factors, clinical parameters (Symptoms) and paraclinical parameters (biological) were collected using a well-developed questionnaire. Descriptive analysis and logistic regression models were used to describe the basic features of the data in the study, using SPSS for Windows software. The second is genetic study (case-control study) where the study subjects, including 100 Hashimoto's thyroiditis cases and 126 healthy controls, and 5 SNPs rs7537605, rs28665122, rs12944194, rs791903, et rs75201096 of genes *VAV3*, *SEPS1*, 206 kb near of *SDK2*, *IP6K3*, and *GNA14*, respectively were genotyped using real-time PCR. Case-control logistic regression model was used to test the association of selected genetic variants with Hashimoto's thyroiditis and phenotype-related hypothyroidism. Additionally, we tested association of the same genetic variants with thyroid related quantitative traits (TPOAb levels, TSH levels and FT4 levels) using a linear regression model, using Plink. Regarding the cross-sectional study: 96 (23.5%) of patients developed euthyroidism, and 312 (76.5%) of patients with hypothyroidism (overt hypothyroidism: 94 (30.1%), subclinical hypothyroidism: 218(69.9%). Female (95.1%) had a higher percentage when compared to males (4.9%). In logistic regression analysis, oral contraceptives and 2nd degree family history increased the risk of developing autoimmune thyroiditis almost twofold (OR: 1.840, 1.648 respectively, $P \leq 0.050$). Furthermore, passive smoking was associated with increased risk of hypothyroidism 8 times in women compared to men [OR: 10.833, 95% CI: 5.997–19.569, $P < 0.001$], [OR: 2.885, 95% CI: 1.150–7.234, $P = 0.024$] respectively. In addition, in the plains area: autoimmune thyroiditis is more common in Aïn Djasser, Seriana and Batna [OR = 4.667, 95% CI (1.341–16.239)], [OR = 2.571, 95% CI (1.074–6.156)] and [OR = 5.357 96% CI (3,028–9,479)] respectively. In the mountain area, autoimmune thyroiditis is more common in El Madher, AïnTouta, Merouana and Arris [OR = 4.333, 95% CI (1.235–15.206)], [OR = 8.500, 95% CI (3.016–23.953)], [OR = 3.111, 95% CI (1.829–5.291)], [OR = 3.667, 95% CI (1.023–13.143)] respectively. Concerning the genetic study, our results suggested the absence of allelic and genotypic associations of rs7537605, rs28665122, rs12944194 and rs75201096 of *VAV3*, *SEPS1*, *SDK2* and *GNA14* genes, respectively with Hashimoto's thyroiditis as well as with the hypothyroid. However, we found differences in the distribution of the genotype of rs791903 of *IP6K3* genes between Hashimoto's thyroiditis and with hypothyroid and the control group, where the analysis of genotypic combinations showed a significantly less frequent frequency of the CC genotype compared to the CG + GG genotype [$P = 0.023$, OR: 0.462] in patients with hypothyroidism ($P = 0.025$, OR: 0.476) and in patients with Hashimoto's thyroiditis. The prevalence of hypothyroidism in Aurès region in Algeria was high, affecting more women, and the majority of which were subclinical hypothyroidism. Oral contraceptive pill, family history, may be associated with higher risk of hypothyroidism. In addition, in genetic side, our study is the first genetic study that was focused on understanding the genetic basis of Hashimoto's thyroiditis and hypothyroidism in Algerian population. Our results suggest the lack of allelic association of five SNPs with this disease. However, we found differences in the genotype distribution of rs791903 between Hashimoto's thyroiditis, hypothyroidism and control group, where recessive homozygotes (CC) were significantly less frequent in the patients. Due to the increased prevalence of autoimmune hypothyroidism in Aurès region of Algeria, future large-scale studies are necessary to confirm our results.

Key words: Hypothyroidism, Hashimoto's thyroiditis, cross-sectional study, genetic case-control study, risk factors, Aures region, *IP6K3* gene.

Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement ma directrice de thèse, **Madame Leila Hambaba**, Professeur à l'Université Batna2, qui m'a accordé sa confiance en acceptant de m'encadrer et pour sa disponibilité et qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde gratitude pour ses précieux conseils et ses encouragements.

Je exprime ma profonde reconnaissance à ma co-promotrice, **Docteur Souheyla BENBIA**, Maitre de Conférences A à l'Université Batna2, pour le temps et les efforts qu'elle a consacrés à la correction de cette thèse. Elle m'a soutenu tout au long du processus d'écriture. J'apprécie tout particulièrement ses conseils et ses suggestions pour que je me concentre sur l'originalité et la contribution à l'ensemble des connaissances, et ses connaissances scientifiques impressionnantes combinées à une gentillesse et une patience extraordinaire.

Je exprime ma profonde reconnaissance et mes chaleureux remerciements au **Mr Kebieche Mohamed**, Professeur à l'Université Batna2, **Mme Satta Dalila** professeur à l'Université Frères Mentouri Constantine 1 et **Mme Bourouba Romyla**, Maitre de Conférences A à l'Université Ferhat Abbas Sétif 1 pour leur participation à ce jury.

Je tiens à remercier l'ensemble du personnel du Laboratoire de Biotechnologie des Molécules Bioactive et Physiopathologie Cellulaire, département de Biologie des Organismes, Université Batna2.

Je adresse mes sincères remerciements au Professeur **Vesna Boraska Perica**, pour m'avoir offert des possibilités de stage au sein du Laboratoire d'Analyse Génétique des Troubles Thyroïdiens du Département de Biologie Médicale de la Faculté de Médecine, Split, Croatie, et pour le temps et les efforts qu'elle a consacrés pendant toutes les manipulations ainsi que la correction de l'article. Je vous remercie pour vos conseils prudents, éclairés et très constructifs.

Je tiens à exprimer ma gratitude et ma profonde reconnaissance à l'ensemble du personnel du laboratoire d'Analyse Génétique des Troubles Thyroïdiens, pour leur assistance au cours du travail pratique, en particulier **Dean Kaličanin, Ivana Gunjača, Jolanda Kunjašić**.

Je suis reconnaissante au **Dr Rachid Lahmari**, au **Dr Adel Guellouh** et à tous les médecins des cliniques El Balsem el Chafy (Khenchela) et au **Dr Noureddine Mallem** et au **Dr Noureddine Heddar** (Batna) de m'accepter au sein de leurs cliniques et de ma guider pendant la collecte des échantillons.

Je remercie tous les volontaires sains et les patients qui ont accepté de participer à notre étude. Une grande reconnaissance est accordée à l'hôpital universitaire de Batna (Centre de Transfusion Sanguine sous la direction de **Dr Mousse**), aux laboratoires Saad Laoud, Ibn Sina, et Nezar, Batna, pour leur aide dans la collecte des échantillons.

*J*e tiens à remercier l'institut Pasteur, l'ensemble du personnel du laboratoire de clinique les Cèdres, spécialement, **Dr Chennaf Ali**, et l'équipe du centre de recherche en Biotechnologie de Constantine (CRBt), spécialement **Dr RAHAB Hamza**.

Dédicace

*J*e tiens à remercier sincèrement Allah tout-puissant pour toutes ses subventions qu'il m'a accordées.

*T*oute ma gratitude va à ma famille (parents, frères, sœurs, grand-mère, mon mari et belle-famille) pour leur précieux soutien, leur sacrifice, leur amour, leur compréhension et leurs encouragements constants pendant que je préparais cette thèse et, en fait, tout au long de mon parcours académique. Vraiment vous êtes pour moi comme la thyroïde pour le corps : source d'énergie, d'inspiration et de bonheur...., Que Dieu Vous bénisse, vous protège et vous garde pour moi et dans ma vie.

*U*ne dédicace spéciale adressée à ma fille et ma petite sœur, mon amour et la fleur de mon cœur (*Aya Djamila*), ta présence a illuminé mes ténèbres. Que Dieu tu protège pour nous comme un soleil qui illumine toute notre vie, et que Dieu tu accorde la réussite dans ton chemin et dans tout ce que tu désire.

*P*our quelqu'un (*B. B*), il n'a jamais voulu que je le mentionne, mais ses conseils étaient toujours précieux. Merci, je n'oublierai jamais votre soutien.

*C*ette thèse est dédiée aussi à mes proches :

Chères cousines : Noumidia, Ranida et Massilia

Chère amie Samia Boukhenchouche

Chère amie et collègue Zahra lamraoui

Pour leur amour, leur compréhension, leur soutien et leur bonne humeur qui m'ont encouragé à terminer ce travail.

À la mémoire de mon grand-père **KHERROUR Mohammed,**

Un homme que je n'ai jamais connu, mais son bienheureux est toujours ressenti
par moi

À la mémoire de Professeur **YAHIA Mouloud,**

Mon père spirituel et scientifique, je n'oublie jamais ses encouragements. Malgré son absence, je sens toujours que son âme vole autour de moi, pour me donner la force et le courage de continuer mon chemin.

KHERROUR Mohammed, YAHIA Mouloud, Que dieu vous ait pitié et vous accueille dans son Éternel Paradis.

Publication et communications

Publication

- ✓ Kherrou W, Kalicanin D, Brčić L, Hambaba L, Yahia M, Benbia S, Perica VB. 2020. Genotype association of IP6K3 gene with Hashimoto's thyroiditis in Algerian population (Aures region). Egypt J Med Hum Genet. 21(1):57. doi:10.1186/s43042-020-00086-0 (**Annexe 6**).

Communications

- ✓ **Kherrou Warda**, Laamraoui Z, Yahia M, Benbia S, Medghoul N, Chinar K : Etude rétrospective des dysthyroïdies dans la région de Batna (Algérie). 5em congrès international de biotechnologie et valorisation des bio-ressource (AT-BVBR) Tabarka –Tunisie.2017.
- ✓ **Kherrou Warda**, Laamraoui Z, Yahia M, Benbia S. L'hypothyroïdie dans la région de Batna en 9 Algérie : Etude étiologique descriptive. Nutrition & Santé. 3^{ème} Congrès International. CI-SAN 2017 Constantine, novembre 2017.
- ✓ **Kherrou Warda**, Hambaba L, Benbia S, Yahia M, lamraoui Z. Prise en charge de l'hypothyroïdie primaire : aspects epidemiologiques et etiologiques. VIIème Congrès International de Biotechnologie et Valorisation des BioRessources 2019.
- ✓ Lamraoui Zohra El Imen, **Kherrou warda**, Yahia Mouloud, Benbia Souhila, Medghoul Nacira, Chinar Kanza. Etude des pathologies associées à la dysthyroïdie. Vème congrès International de Biotechnologie et Valorisation des Bio-Ressources (BVBR) au Tabarka- Tunisie 22 - 25 mars 2017.
- ✓ Lamraoui Z., Louchene H., **Kherrou W.**, Yahia M., Benbia S., Maache M., AZIL K. Profil étiologique, biologique et évolutif de l'hyperthyroïdie : à propos de 41cas. VIème congrès International de Biotechnologie et Valorisation des Bio-Ressources (BVBR) au Tabarka –Tunisie 20 - 23 mars 2018.

Table des matières

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	

Partie bibliographique

Chapitre I. Rappels anatomo-histo-physiologiques de la glande thyroïde

I.1. Rappels anatomo-histologiques.....	1
I.2. Rappels sur la physiologie thyroïdienne.....	3
I.2.1. Captation d'iodure par les thyrocytes.....	3
I.2.2. Efflux d'iodure vers la membrane apicale	4
I.2.3. Oxydation et organification de l'iodure intrathyroïdien.....	4
I.2.4. Libération des hormones thyroïdiennes	5
I.3. Transport des hormones thyroïdiennes.....	5
I.4. Métabolisme des HT	6
I.4.1. Désiodation.....	7
I.4.2. Sulfatation	7
I.4.3. Glucuronidation.....	7
I.4.4. Désamination et décarboxylation	8
I.5. Régulation endocrinienne de la biosynthèse des HT	8
I.5.1. Rôle de la thyroïdolibérine	9
I.5.2. Rôle de la Thyroïdostimuline	9
I.5.3. Rôle des HT.....	10
I.6. Mécanismes moléculaires d'action des HT	10
I.6.1. Actions génomiques des HT	11
I.6.2. Actions non génomiques des HT	12
I.7. Effets physiologiques des HT	13

Chapitre II. Hypothyroïdie primaire et acquise de l'adulte

II.1. Classification de l'hypothyroïdie.....	15
II.2. Étiopathogénie de l'hypothyroïdie	16
II.2.1. Thyroïdites	16
II.2.1.1. Thyroïdite de Hashimoto (TH)	17
II.2.1.2. Thyroïdite post-partum (TPP).....	18
II.2.1.3. Thyroïdite infectieuse aiguë.....	19
II.2.1.4. Thyroïdite granulomateuse subaiguë	20
II.2.1.5. Thyroïdite de Riedel.....	20
II.2.2. Causes iatrogènes.....	21
II.2.2.1. Hypothyroïdie chirurgicale	21
II.2.2.2. Hypothyroïdie après une exposition aux rayonnements ionisants	21
II.2.2.3. Hypothyroïdie d'origine médicamenteuse	21
II.3. Dépistage de l'hypothyroïdie	22
II.4. Diagnostic de l'hypothyroïdie.....	23
II.4.1. Tableau clinique de l'hypothyroïdie	23

II.4.2. Diagnostic paraclinique	24
II.4.3. Diagnostic étiologique	24
II.5. Génétique de l'hypothyroïdie.....	25
II.5.1. Gènes de l'antigène leucocytaire humain (HLA)	25
II.5.2. Gène de l'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique (<i>CTLA-4</i>).....	26
II.5.3. Gène de protéine tyrosine phosphatase de type non récepteur (<i>PTPN22</i>).....	26
II.5.4. Gène de la thyroglobuline (<i>Tg</i>)	27
II.5.5. Gène qui code pour le récepteur de la vitamine D (<i>RVD</i>).....	28
II.5.6. Gènes de cytokine et autres gènes liés à l'immunité	28
II.6. Traitement de l'hypothyroïdie primaire	29

Partie pratique

Chapitre I.

Matériel et méthodes

I.1. Objectifs de l'étude	30
I.2. Étude transversale.....	32
I.2.1. Description de l'étude	32
I.2.2. Présentation de la zone d'étude	32
I.2.3. Population d'étude.....	32
I.2.3.1. Critères de diagnostic	33
I.2.3.2. Critères d'exclusion	33
I.2.4. Élaboration du questionnaire.....	34
I.2.5. Analyses statistiques	36
I.2.6. Considérations éthiques.....	37
I.3. Étude moléculaire (cas-témoin).....	37
I.3.1. Population d'étude.....	37
I.3.2. Dosage et génotypage de l'ADN.....	38
I.3.2.1. Collecte du sang et extraction de l'ADN	38
I.3.2.2. Contrôle de pureté et du dosage de la concentration de l'ADN	40
I.3.3. Analyses statistiques	45
I.3.4. Considérations éthiques.....	46

Chapitre II.

Resultats Et Discussion

II.1. Étude transversale.....	48
II.1.1. Caractéristiques des participants.....	48
II.1.2. Répartition des patients selon les variables sociodémographiques	48
II.1.2.1. Répartition des patients selon l'âge et le genre	48
II.1.2.2. Répartition des patients selon la zone géographique (lieu de résidence).....	60
II.1.3. Répartition des patients selon la forme de l'hypothyroïdie	67
II.1.4. Répartition des patients selon les étiologies	71
II.1.5. Caractéristiques cliniques des patients	78
II.2. Étude moléculaire	88
II.2.1. Caractéristiques démographiques de la population d'étude	88
II.2.2. Résultat d'analyse d'association allélique et génotypique des 5 polymorphismes ...	90

II.2.3. Résultat d'analyse d'association allélique et génotypique des 5 polymorphismes avec les paramètres hormonaux (TSH, FT4) et immunologiques (Anti-TPO) chez les femmes ayant une hypothyroïdie.....	95
II.2.3.1. Résultats d'analyse d'association allélique.....	95
II.3.3.2. Résultats d'analyse d'association génotypique.....	95
II.2.4. Discussion.....	96
II.2.4.1. Rs791903, rs12944194, rs75201096 des gènes <i>IP6K3</i> , 206 kb près de gène <i>SDK2</i> , <i>GNA14</i>	96
II.2.4.2. Rs7537605 du gène <i>VAV3</i> et rs28665122 du gène <i>SEPS1</i>	101

Conclusion

Références bibliographiques

Liste des abréviations

3-TIAM: 3-iodothyronamine

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists

ANO1: Anoctamine 1

ATA: American Thyroid Association

CIO4 : Perchlorate

D1 : Désiodase de type 1

D2 : Désiodase de type 2

D3 : Désiodase de type 3

DEHAL1 : Iodotyrosine dehalogenase

DIT : 3,5-diiodotyrosine

DT1 : Diabète de type 1

DUOX1/DUOX2 : Dual Oxydase

FT4 : T4 sérique libre

GNA 14 : G protein subunit alpha 14

GNAQ : G protein subunit alpha q

GRIP1 : Protéine interagissant avec la GR 1

GWAS : Etudes pangénomique

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

I : Iode

IMC : Indice de masse corporelle.

IP6K3: Inositolhexaphosphate kinase 3

ITPR3: Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptor Type 3

I⁻ : Iodure

LAT1/LAT2 : Transporteurs d'acides aminés de type L

MCT8/MCT10 : Monocarboxylate

MIT : Monoiodotyrosine

NCoR : Corépresseur du récepteur nucléaire

NIS : Symporteur Na⁺/I⁻

NOS : Oxyde nitrique synthase

NPV : Noyau paraventriculaire

NTCP : Polypeptide cotransportant Na-taurocholate

OATP : Polypeptides transporteurs d'anions organiques

PDS : Pendrine

PI3K : Phosphatidylinositol 3-kinase

PKGII : Protéine kinase dépendante du GMPc de type II

RVD : Récepteur de la vitamine D

RXR : Récepteur du rétinoïde X

SDK2 : Sidekickcelladhesionmolecule 2

SEPS1 : Sélénoprotéines S

SERCA : Réticulum sarcoplasmique

SMRT : Médiateur silencieux de l'acide rétinoïque et du récepteur hormonal thyroïde.

SRC-1 : Coactivateur 1 du récepteur aux stéroïdes

SULT1 : Sulfotransférases

T3A : Acide triiodothyroacétique (TRIAC)

T4A : Acide tétraiodothyroacétique (TETRAC)

T4AM : Thyroxamine

T4G/T3G : T4/T3– glucuronide

TBG : Globuline liant la thyroxine

TIF2 : Facteur intermédiaire de transcription 2

TPO : Peroxydase thyroïdienne

TPP: Thyroidite post-partum

TR : Récepteurs aux HT

TRAIL: TNF-Related Apoptosis Inducing Ligand

TRE : Eléments de réponse aux hormones thyroïdiennes

TRH : Thyréolibérine

TRHR : Récepteur TRH

TSH : Thyréostimuline

TTR : Transthyrétine

Tg : Thyroglobuline.

Th1/2 : Lymphocytes helper

UCP1 : Protéine de découplage 1

UDPGA : Acide UDP-glucuronique

UGT : UDP-glucoronyltransférase

rT3 : Triiodothyronine inverse ou reverse

Liste des figures

Figure 1. Représentation schématique de l'anatomie macroscopique et rapports vasculaires ..	1
Figure 2. Représentation schématique des follicules thyroïdiens.....	2
Figure 3. Représentation schématique des principales étapes de la biosynthèse des HT.....	3
Figure 4. Synthèse des hormones thyroïdiennes	5
Figure 5. Voies du métabolisme des hormones thyroïdiennes	6
Figure 6. Schéma général de la production et la libération d'hormones	8
Figure 7. Représentation schématique des principaux facteurs interagissant dans la régulation de la synthèse et de la sécrétion de TRH	9
Figure 8. Représentation schématique des principaux facteurs interagissant dans la régulation de la synthèse et de la sécrétion de TSH	10
Figure 9. Représentation schématique de la séquence consensus d'éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes (TRE)	11
Figure 10. Représentation schématique de la structure des coactivateurs et des corépresseurs	12
Figure 11. Actions non génomiques de l'hormone thyroïdienne	13
Figure 12. Évolution clinique de la thyroïdite post-partum	19
Figure 13. Recommandations de dépistage de l'hypothyroïdie	23
Figure 14. Situation géographique de la zone d'étude, wilaya de Batna, Algérie	33
Figure 15. Explication schématique du principe de la sonde fluorescente TaqMan® SNP Genotyping Assays pré-développé	43
Figure 16. Présentation graphique de discrimination allélique du polymorphisme rs12944194 localisé 206 kb près du gène SDK2.....	45
Figure 17. Représentation schématique de l'étude.....	47
Figure 18. Représentation graphique de la médiane des anti-TPO des femmes et des hommes.	53
Figure 19. Présentation graphique de la répartition des malades dans les régions de résidence.....	61
Figure 20. Étiologies des causes iatrogènes de l'hypothyroïdie.....	77
Figure 21. Fréquence de la distribution du symptôme (humeur dépressive) au sein des groupes d'âge.....	84

Liste des tableaux

Tableau 1. Caractéristiques des protéines porteuses des HT.....	6
Tableau 2. Effets physiologique des HT	13
Tableau 3. Classification de l'hypothyroïdie	15
Tableau 4. Étiologies de l'hypothyroïdie primaire et acquise de l'adulte	16
Tableau 5. Symptômes globales de l'hypothyroïdie primaire et acquise.....	23
Tableau 6. Catégories de l'indice de masse corporelle	35
Tableau 7. Sondes utilisées dans l'étude	42
Tableau 8. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude.....	49
Tableau 9. Résultats d'analyse de la régression logistique des risques de survenue l'hypothyroïdie par rapport au genre.....	50
Tableau 10. Résultats d'analyse de la régression logistique des facteurs de risques liés à l'hypothyroïdie par rapport à l'âge.....	56
Tableau 11. Résultats d'analyse de la régression logistique des facteurs de risques liés à l'hypothyroïdie par rapport à l'âge (suite).....	57
Tableau 12. Caractéristiques générales des zones de résidence	62
Tableau 13. Résultats d'analyse de la régression logistique des daïras de la wilaya de Batna avec un risque accru de l'hypothyroïdie, selon les étiologies.....	63
Tableau 14. Caractéristiques des participants selon la forme de l'hypothyroïdie	67
Tableau 15. Résultats d'analyse de la régression logistique des facteurs de risque liés au taux de la TSH et de la FT4.....	69
Tableau 16. Associations entre les facteurs de risques et les étiologies de l'hypothyroïdie ...	73
Tableau 17. Fréquence des symptômes de l'hypothyroïdie dans la population étudiée.	78
Tableau 18. Résultats d'analyse de la régression logistique déterminant la relation entre certains facteurs de risques et les symptômes de l'hypothyroïdie.....	80
Tableau 19. Résultats d'analyse de la régression logistique déterminant la relation entre certains facteurs de risques et les symptômes de l'hypothyroïdie (suite)	81
Tableau 20. Résultats d'analyse de la régression logistique déterminant la relation entre certains facteurs de risques et les symptômes de l'hypothyroïdie (suite)	82
Tableau 21. Caractéristiques paracliniques des patients selon la tranche d'âge	83
Tableau 22. Corrélations de la TSH, la FT4 et les anti-TPO avec d'autres phénotypes cliniques (poids, IMC)	86
Tableau 23. Caractéristiques générales de la population étudiée.....	88
Tableau 24. Caractéristiques des polymorphismes étudiés chez les malades et les témoins ..	90

Tableau 25. Analyse d'association allélique et génotypique du polymorphisme rs791903, rs12944194, rs75201096 des gènes <i>IP6K3</i> , 206 kb près de gène <i>SDK2</i> , <i>GNAI4</i> chez les patients atteints de la thyroïdite de Hashimoto et les témoins.....	93
Tableau 26. Analyse d'association allélique et génotypique du polymorphisme rs7537605 et rs28665122 des gènes <i>VAV3</i> et <i>SEPS1</i> chez les patients atteints de la thyroïdite de Hashimoto et les témoins	94
Tableau 27. Résultat d'analyse de l'association allélique de rs791903, rs12944194, rs75201096, rs7537605 et rs28665122 avec la TSH, la FT4 et l'Anti-TPO chez les femmes ayant une hypothyroïdie	95
Tableau 28. Résultats d'analyse de l'association génotypique de rs791903, rs12944194, rs75201096, rs7537605 et rs28665122 avec la TSH, la FT4 et l'anti-TPO chez les femmes ayant une hypothyroïdie	96

INTRODUCTION

Introduction

L'hypothyroïdie primaire et acquise est l'une des affections endocriniennes chroniques les plus courantes dans le monde. Elle est définie par la production insuffisante d'hormones thyroïdiennes (la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3)) par la glande thyroïde, entraînant ainsi une diminution de l'action métabolique au niveau du tissu cible (**Guglielmi et al., 2018**). En raison de la grande variation de la présentation clinique et de l'absence de spécificité des symptômes, la définition de l'hypothyroïdie est essentiellement biochimique (**Chaker et al., 2017**).

En fait, l'hypothyroïdie est un phénomène graduel, allant de cas très légers dans lesquels des anomalies biochimiques sont présentes mais où l'individu remarque à peine les symptômes et les signes de la carence en hormones thyroïdiennes à des cas très graves dans lesquels le danger existe d'évoluer vers un coma myxœdémateux potentiellement mortel. Dans le développement de l'hypothyroïdie primaire, la transition de l'état euthyroïdien à l'état hypothyroïdien est d'abord détectée par une TSH sérique légèrement élevée, causée par une diminution mineure de la sécrétion thyroïdienne de T4 (**Wiersinga 2000**).

Selon ce contexte, il existe donc deux formes de l'hypothyroïdie : la forme fruste ou subclinique est généralement considérée comme un signe d'insuffisance thyroïdienne précoce, est définie par des concentrations de TSH supérieures à la plage de référence et des concentrations de thyroxine libre dans la plage normale. Alors que la forme franche ou clinique est définie comme des concentrations d'hormone thyroïdienne (TSH) supérieures à la plage de référence et des concentrations de thyroxine libre (FT4) inférieures à la plage de référence (**Chaker et al., 2017**). L'hypothyroïdie est donc un phénomène graduel, dans lequel le premier stade de l'hypothyroïdie fruste peut évoluer vers une hypothyroïdie franche (**Wiersinga 2000**).

La prévalence rapportée de l'hypothyroïdie varie géographiquement, en partie en raison des différences dans les définitions de la maladie, de la variabilité de la sensibilité des mesures de la fonction thyroïdienne et de l'apport en iode (Canaris et al., 2000). L'hypothyroïdie primaire est jusqu'à 8 à 9 fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes et sa prévalence est d'environ 4 à 5 % dans le monde, et elle augmente avec l'âge avec un pic d'incidence entre 30 et 50 ans (**Hollowell et al., 2002; Aoki et al., 2007 ; Chiovato et al., 2019**).

En outre, il a été constaté que la prévalence de l'hypothyroïdie franche dans la population générale varie entre 0.2% et 5.3% dans les pays occidentaux (**Chaker et al., 2017**)

et les estimations de la prévalence de l'hypothyroïdie fruste varient entre 1% et 10% de la population selon les données épidémiologiques rapportées à travers le monde (**Knudsen et al., 1999 ; Hak et al., 2000 ; Vanderpump et Tunbridge 2002**).

Dans le monde, les étiologies les plus fréquentes de l'hypothyroïdie primaire sont la carence en iode et la thyroïdite auto-immune chronique (thyroïdite de Hashimoto) (**Vanderpump et Tunbridge 2002; Chiovato et al., 2019**).

L'iodure est un composant essentiel des hormones thyroïdiennes, mais il a été constaté également qu'il rend la glande thyroïde plus antigénique (**Bougma et al., 2013 ; Chaker et al., 2017**). Malgré la mise en œuvre de programmes de supplémentation en iode (l'iodation du sel), l'apport en iode reste sous-optimal dans de grandes parties de l'Europe, de l'Afrique et de l'Asie (**Chiovato et al., 2019**).

La thyroïdite de Hashimoto est caractérisée par une infiltration diffuse de la thyroïde par les lymphocytes et la présence d'auto-anticorps thyroïdiens tels que la peroxydase thyroïdienne (anti-TPO) et les anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg) (**Carlé et al., 2006**). De plus, l'hypothyroïdie primaire et acquise peut également être causée par la thyroïdectomie, la thérapie à l'iodure radioactif pour la maladie de Basedow ou le goitre nodulaire, la radiothérapie pour le cancer de la tête et du cou, ou l'exposition toxique à certains produits chimiques ou médicaments (**Chaker et al., 2017**).

Les interactions entre la génétique et les facteurs environnementaux peuvent jouer un rôle important dans l'hypothyroïdie et particulièrement dans la thyroïdite de Hashimoto et selon les analyses des gènes candidats et les études de liaison, plusieurs gènes ont été suggérés d'être associés avec cette affection, notamment : le gène *CTLA-4*, le gène *PTPN-22* et le gène de la thyroperoxydase (*TPO*) (**Zaletel et Gaberšček 2011**). Bien que les progrès de la technologie génétique ayant conduit à de nombreuses découvertes importantes au cours des deux dernières décennies mais le rôle de la génétique dans le mécanisme de l'hypothyroïdie et spécialement dans la thyroïdite de Hashimoto reste à clarifier.

Concernant le diagnostic et le traitement de l'hypothyroïdie sont souvent considérés simples et sont principalement effectués par des spécialistes, cependant, les études continuent de montrer des problèmes dans la gestion de cette condition où de nombreux patients sous hormonothérapie thyroïdienne (levothyroxine) déclarent ne pas se sentir bien malgré les résultats des tests de la fonction thyroïdienne sont dans la plage de référence (**Chakera et al., 2011**).

Afin d'enlever une portion de confusion sur le survenu de l'hypothyroïdie chez une partie de la population algérienne dans la région des Aurès, ce travail se devise en deux parties, la première partie a été dédiée pour la recherche bibliographique dans laquelle deux chapitres sont consacrés, le premier pour l'anatomie et la physiologie de la glande thyroïde et le deuxième pour l'hypothyroïdie primaire et acquise de l'adulte où nous nous sommes concentrés sur : l'épidémiologie, la physiopathologie, les étiologies, la génétique, le diagnostic et le traitement de la maladie. La deuxième partie a été consacrée à la partie expérimentale, dans laquelle nous avons étalé le matériel et les méthodes utilisées et les résultats obtenus sont achevés par leur discussion.

Partie bibliographique

Chapitre I

**RAPPELS ANATOMO-HISTO-
PHYSIOLOGIQUES DE LA GLANDE
THYROIDE**

I.1. Rappels anatomo-histologiques

La glande a été nommée « thyroïde » par Thomas Whorton (1614-1673) en raison de sa proximité du cartilage thyroïdien, quoique son nom en grec « thyreôs » signifie « bouclier » (Werner *et al.*, 2005).

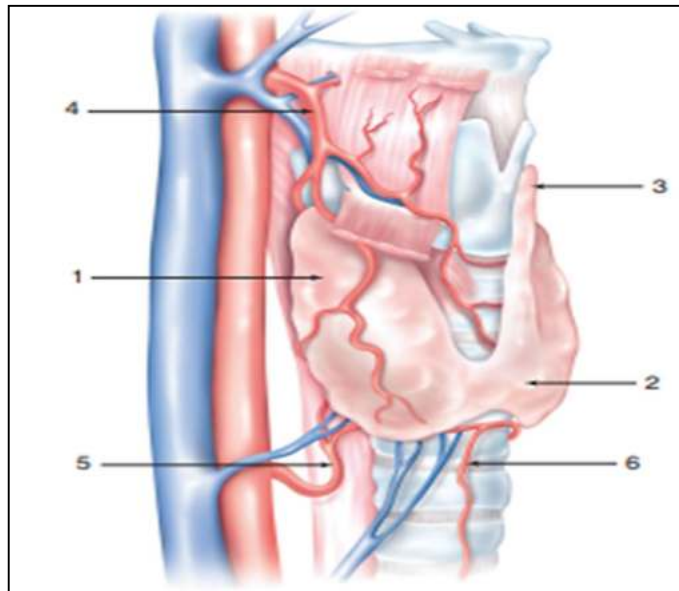


Figure 1. Représentation schématique de l'anatomie macroscopique et rapports vasculaires (Wemeau 2010).

(1) Lobe thyroïdien droit, (2) Isthme, (3) Pyramide de Lalouette (lobe médian), (4) Artère thyroïdienne supérieure, (5) Artère thyroïdienne inférieure, (6) Artère thyroïdienne médiane (de Neubauer)

Sur le plan anatomique, la thyroïde est une glande endocrine impaire située à la face antérieure du cou. 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) (Figure 1). Cette dernière mesure de 12 à 20 mm de long et 20 mm de large, elle traverse la trachée entre les anneaux I et II (Chaudhary et Bano 2013 ; De Felice et Di Lauro 2016 ; Allen et Fingeret 2020).

Habituellement, le corps thyroïde situés entre le larynx et la trachée en position médiale et la gaine carotidienne et les muscles sterno-mastoïdes en position latérale. Le pôle supérieur des lobes atteint le niveau du cartilage thyroïdien tandis que le pôle inférieur atteint l'anneau trachéal V à VI (De Felice et Di Lauro 2016 ; Allen et Fingeret 2020).

Le poids et le volume de la thyroïde est sujet à de grande variations individuelles, elle pèse environ 15 à 35 g avec un diamètre qui peut aller du 40-60 mm longitudinal et du 13-18 mm antéro-postérieur (Chaudhary et Bano 2013 ; De Felice et Di Lauro 2016).

A propos de l'apport sanguin de la glande, il est assuré principalement par trois artères à savoir : l'artère thyroïdienne supérieure, moyenne et inférieure (van Rijn *et al.*, 2012).

Globalement le drainage veineux suit le même cheminement que les artères thyroïdiennes (**Kiriakopoulos et Linos 2012**).

Sur le plan histologique, la glande thyroïde est entourée par une couche mince et dense de tissu conjonctif appelée la capsule thyroïdienne, de laquelle émergent des cloisons fibreuses entourant des lobules. Ces derniers contiennent environ 20 à 40 follicules thyroïdiens et de cellules parafolliculaires (**Arrangoiz et al., 2018 ; Khan et Farhana 2019**).

Le follicule thyroïdien constitue l'unité morpho- fonctionnelle de la glande. Il est bordé par une couche d'épithélium cubique simple reposant sur une membrane basale qui délimite une cavité centrale remplie de colloïde nommée, la lumière folliculaire (**Khan et Farhana 2019**). La colloïde est une substance homogène, semi-fluide ou gélatineuse, abondante en thyroglobuline (Tg) (**Luo et al., 2014**) (**Figure 2**).

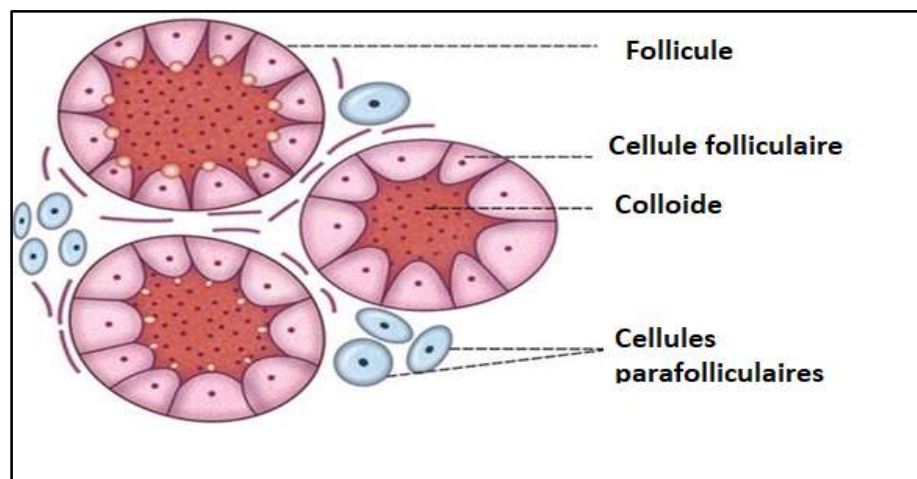


Figure 2. Représentation schématique des follicules thyroïdiens (**Sembulingam et Sembulingam 2016**).

L'épithélium du follicule thyroïdien est constitué de deux types de cellules sécrétrices distinctes : les cellules à calcitonine et les cellules folliculaires ou thyroïdiennes.

Les thyrocytes (cellules folliculaires) représentent presque la totalité du parenchyme thyroïdien (90%), synthétisent et sécrètent les hormones thyroïdiennes (T4 et T3) (**De Felice et Di Lauro 2016**). Ces cellules sont polarisées sur leurs membranes apicales, elles projettent des microvillosités dans la lumière de la cavité folliculaire. Tandis que leur membrane basale se caractérise par la présence de pompe Na^+/K^+ ATPase (**Gerard et al., 1985**), de symporteur sodium/ iodure (NIS) (**Paire et al., 1997**) et les récepteurs de TSH (**Costagliola et al., 1998**)

Les cellules C ou parafolliculaires sont généralement situées en petits amas dans le stroma interfolliculaire (représentent 1% du parenchyme thyroïdien), leur principal rôle est la sécrétion de la calcitonine (**Rosol et al., 2013**).

I.2. Rappels sur la physiologie thyroïdienne

Toutes les cascades de synthèse des hormones thyroïdiennes (HT) se produisent à l'interface cellule-colloïde des cellules thyroïdiennes folliculaires polarisées (**Figure 3**).

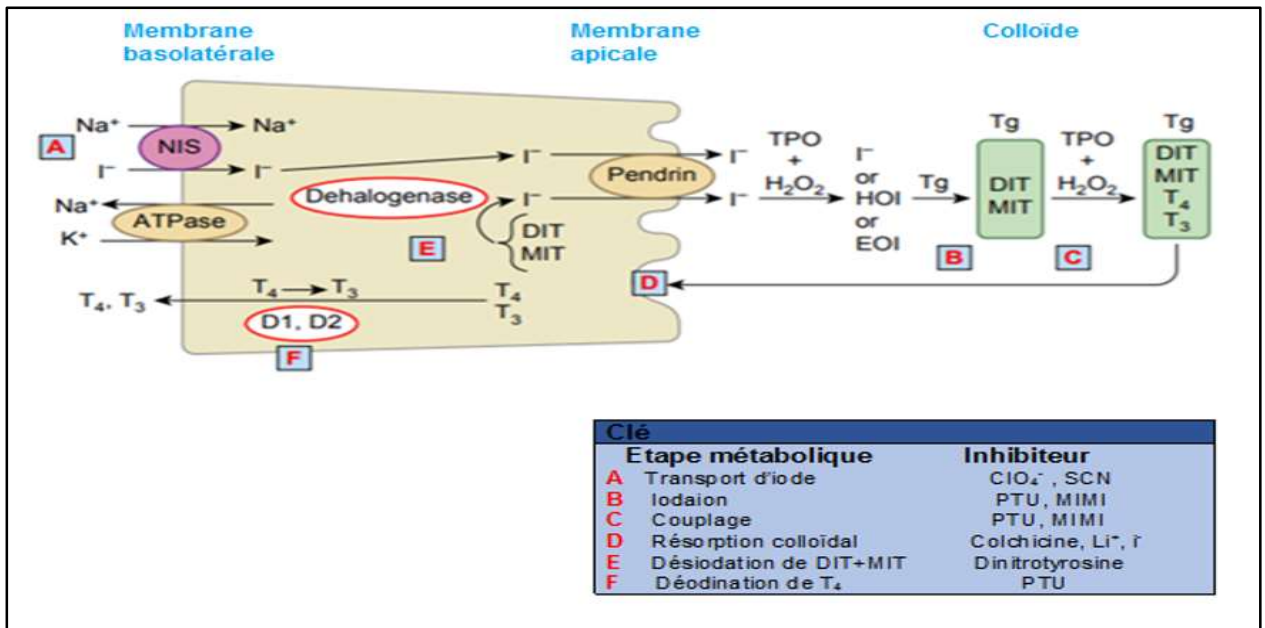


Figure 3. Représentation schématique des principales étapes de la biosynthèse des HT (**Brent et Koenig 2011**).

I.2.1. Captation d'iodure par les thyrocytes

L'iode (I) est un halogène présente dans le sol et l'eau. Il est ingéré sous plusieurs formes chimiques (**Chung 2014**). Cet oligo-élément est réduit en iodure (I^-) dans l'intestin où il est entièrement absorbé au niveau de l'estomac et le duodénum (**Nicola et al., 2009 ; Zimmermann 2009**). L'apport quotidien minimal en iode qui assure une fonction thyroïdienne normale a été estimé entre 100 - 150 $\mu\text{g}/\text{jour}$ chez l'adulte et jusqu'à 200- 300 $\mu\text{g}/\text{jour}$ chez la femme enceinte (**OMS 2004**). L'iodure a une demi-vie d'environ 10 heures, et son élimination se fait principalement par la voie urinaire (**Chung 2014**).

Il n'est donc pas surprenant que la membrane basolatérale de la cellule folliculaire contienne un transporteur actif dépendant de l'adénosine triphosphate (ATP) qui médié l'absorption d' I^- avec Na^+ [symporteur Na^+/I^- (NIS)] (**Spitzweg et Morris 2002**). NIS transporte I^- et Na^+ dans une stœchiométrie de 1:2, ce qui indique que le transport de I^- est électrogène et entraîné par le gradient de Na^+ à travers la membrane plasmique (**Visser 2018**). Le système NIS n'est pas complètement spécifique à l'iodure mais lie également d'autres anions comme le perchlorate (ClO_4^-), qui est considéré comme un puissant inhibiteur de l'absorption d'iodure par ce symporteur (**Targovnik et al., 2017**).

I.2.2. Efflux d'iodure vers la membrane apicale

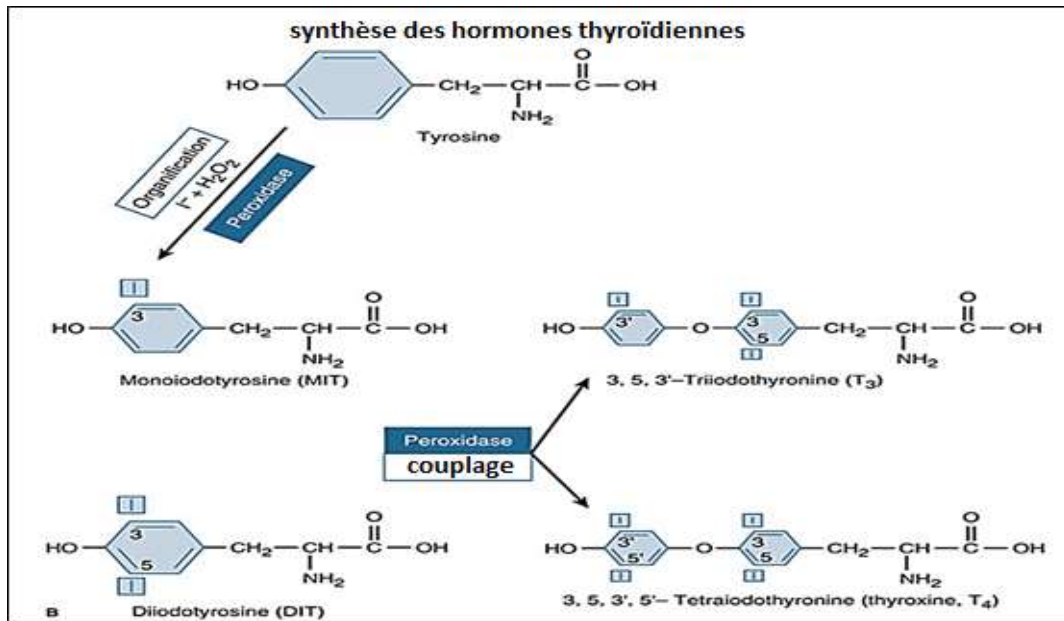
Il ne suffit pas que l'iodure soit transporté à travers la membrane plasmique basolatérale des cellules thyroïdiennes. Comme la production des hormones thyroïdiennes a lieu à la surface luminale de la membrane apicale, l'iodure doit également passer cette membrane, et cela implique au moins deux protéines : la pendrine (PDS, SLC26A4) et l'anoctamine 1 (ANO1) (Silveira et Kopp 2015).

I.2.3. Oxydation et organification de l'iodure intrathyroïdien

Une partie centrale de la synthèse des hormones thyroïdiennes est l'organification de l'iodure qui consiste au couplage des résidus d'iodotyrosine aux thyroglobulines. Celle-ci est une glycoprotéine de taille exceptionnelle constituée de deux sous-unités identiques. Chaque sous-unité mature de la Tg humaine contient 2748 acides aminés dont 134 résidus tyrosine, mais seulement quelques séquences consensus favorisent l'iodation (Glu/Asp-Tyr, et Ser/Thr-Tyr-Ser) et la formation de T4 et de T3 (Carvalho et Dupuy 2017 ; Targovnik et al., 2017).

L'oxydation et l'organification ont lieu à la surface luminale de la membrane apicale, elles sont catalysées par la peroxydase thyroïdienne (TPO) (Benvenega et Vita 2018) en présence de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), généré par le système DUOX1 et DUOX2 (Dual Oxydase) (Carvalho et Dupuy 2017 ; Muzza et Fugazzola 2017).

La TPO catalyse l'oxydation à deux électrons d' I^- à I^+ par H_2O_2 avec une substitution électrophile subséquente des résidus tyrosine dans la thyroglobuline, produisant de la 3-iodotyrosine (monoiodotyrosine, MIT) et la substitution des résidus MIT par un second iode produit la 3,5-diiodotyrosine (DIT). La T4 est générée par la réaction de deux résidus DIT et la T3 est générée par la réaction d'un DIT accepteur avec un résidu MIT donneur. La MIT ne semble pas fonctionner comme un résidu accepteur, puisque la production thyroïdienne de rT3 est négligeable (Carvalho et Dupuy 2017) (Figure 4).



I.2.4. Libération des hormones thyroïdiennes

En réponse à la stimulation de la TSH, la thyroglobuline est résorbée de la lumière par macro et micropinocytose (Botta *et al.*, 2017). Dans ces vésicules, la Tg est hydrolysée par les protéases et d'exopeptidases lysosomales, entraînant la libération de T4, une petite quantité de T3, ainsi qu'un excès de molécules MIT et DIT (Dunn *et al.*, 1991 ; Dunn *et al.*, 1996). Le MIT et le DIT sont retenus dans la cellule et désiodés par l'iodotyrosine déhalogénase (DEHAL1), et l'iodure libéré est recyclé dans la lumière folliculaire pour la synthèse, à nouveau, des hormones thyroïdiennes (Gnidehou *et al.*, 2004 ; Moreno *et al.*, 2008). Au pôle basolatéral du thyrocyte, les hormones thyroïdiennes sont déversées dans la circulation générale par le biais des transporteurs qui n'ont pas été clairement identifiés à ce jour.

I.3. Transport des hormones thyroïdiennes

Dans le comportement plasmique, la quasi-totalité des hormones thyroïdiennes sont liées à trois glycoprotéines porteuses: la globuline fixant la thyroxine (TBG), la transthyréline (TTR) et l'albumine (Refetoff 2015) (Voir tableau 1). Tandis qu'une infime fraction de ces HT reste libre, représentant environ 0.3 % de la T4 et 0.02 % de la T3.

Tableau 1. Caractéristiques des protéines porteuses des HT.

Protéines porteuses	Poids moléculaire	Concentration sérique	Capacité de liaison	Affinité	Référence
TGB	54 kDa	15 mg /l	75% du T4	Affinité si élevée pour la T4	(Refetoff 2015)
TTR	55 kDa	250 mg /l	10% du T4 Seulement 0.5% du TTR circulant est lié avec le T4		(Richardson 2007)(Refetoff 2015) (Prapunpoj et al., 2006)
Albumine	66.5 kDa	40 g/l	15% de T4	Faible affinité pour la T4	(Benvenga 2012) (Refetoff 2015)

Au niveau du compartiment tissulaire, il apparaît que le passage transmembranaire des HT nécessite la présence des transporteurs individualisés, malgré la nature lipophile de ces hormones. Plusieurs transporteurs de différentes familles de protéines ont été identifiés notamment : les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) (Abe et al., 2002 ; Hagenbuch 2007), le polypeptide cotransportant Na-taurocholate (NTCP) (Friesema et al., 1999), les transporteurs d'acides aminés de type L (LAT1 et LAT2) (Taylor et Ritchie 2007 ; Zevenbergen et al., 2015 ; Krause et Hinz 2017) et les transporteurs de monocarboxylate MCT8 (Friesema et al., 2003 ; Friesema et al., 2006) et MCT10 (Friesema et al., 2008).

I.4. Métabolisme des HT

Pour être biologiquement active ou inactive, les HT subissent de nombreuses transformations dont la désiodation, la sulfatation, la glucuronidation, la désamination et la décarboxylation (Figure 5).

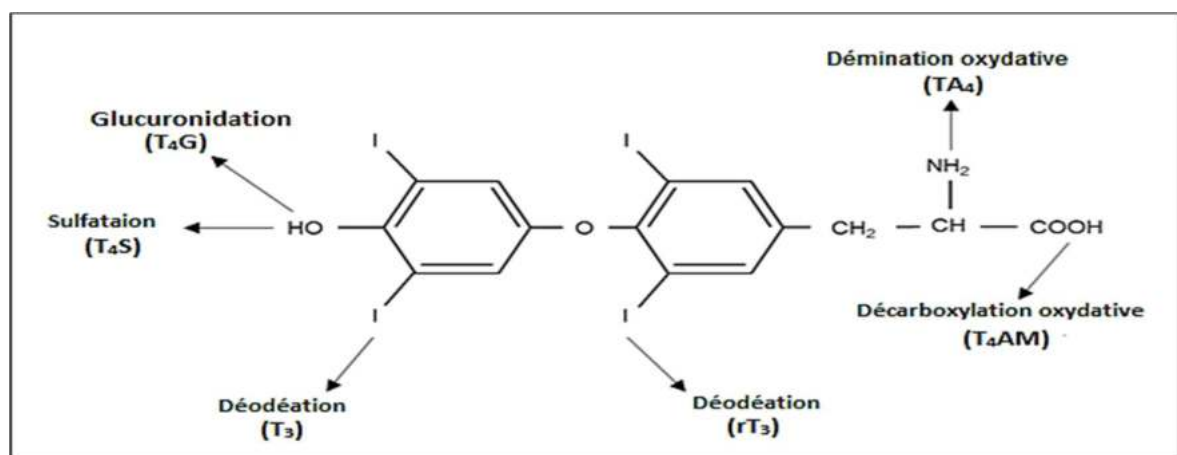


Figure 5. Voies du métabolisme des hormones thyroïdiennes (Peeters et Visser 2000).

I.4.1. Désiodation

Pourtant la T3 est la forme biologiquement active des HT, sa sécrétion par la thyroïde ne dépasse pas les 20 %, si bien que sa synthèse extra thyroïdienne (80%) provient de la voie des désiodases. Ces enzymes sélénoprotéiques se présentent sous trois formes : D1, D2 et D3 qui contrôlent l'activité des HT par retrait d'un atome d'iode.

La Désiodase de type 1 (D1) est prédominée dans le foie, les reins, la thyroïde et l'hypophyse (**Bianco et Kim 2006**). La D1 est capable de désioder à la fois l'anneau interne et externe de T4. Cependant, son substrat préférentiel n'est pas la T4, mais les rT3, T3 et T4 sulfatée (**Moreno et al., 1994**). Par conséquent, le rôle principal de D1 *in vivo* est de dégrader les HT inactivées (**van der Spek et al., 2017**).

A la différence de la D1, l'expression de la désiodase de type 2 (D2) est faible, elle est présentée dans le réticulum endoplasmique, le cerveau, l'hypophyse, le tissu adipeux brun, le placenta, les cellules immunitaires innées et le muscle squelettique (**Bianco et Kim 2006 ; Gereben et al., 2008**). Son substrat préféré est la T4 et dans une moindre mesure la rT3 (**van der Spek et al., 2017**). En ce qui concerne la désiodase de type 3 (D3), elle est considérée comme l'enzyme inactivant des HT, car elle ne peut catalyser que la déiodation de l'anneau interne de T4 et T3, Elle est exprimée dans le système nerveux central et spécifiquement au niveau du placenta (**van der Spek et al., 2017**).

I.4.2. Sulfatation

Les niveaux de sulfate d'iodothyronine sont normalement très faibles dans le plasma, la bile et l'urine car ces substrats sont rapidement dégradés par la D1, ce qui suggère que la conjugaison des sulfates est une étape primaire menant à l'inactivation irréversible des HT (**Kester et al., 1999 ; Wuet al., 2005**).

Différentes phénols sulfotransférases ont été identifiées notamment : les SULT1A1, SULT1A2, SULT1A3, SULT1B1 et SULT1C2 humaines (**Kester et al., 1999**). Étonnamment, les iodothyronines, en particulier rT3 et T4, sont également sulfatées par l'œstrogène sulfotransférase humaine (SULT1E1) (**Kester et al., 1999**).

I.4.3. Glucuronidation

Dans cette voie, le groupe hydroxyle phénolique (4'-OH) des HT est conjugué avec de l'acide glucuronique (**van der Spek et al., 2017**). Cette réaction de couplage est catalysée par l'UDP-glucuronyltransférase (UGT) avec l'acide UDP-glucuronique (UDPGA) comme

cofacteur et entraîne la formation de T4/T3– glucuronide (T4G/T3G). Les UGT sont principalement présents dans le foie, les reins et l'intestin (Findlay *et al.*, 2000).

En plus, la T4G/T3G semble agir comme un réservoir de HT intestinal (van der Spek *et al.*, 2017). La T4G peut être déconjuguée de nouveau au T4 par la β glucuronidase présente dans le microbiote intestinal (de Herder *et al.*, 1989).

I.4.4. Désamination et décarboxylation

Une partie relativement mineure des HT sont métabolisées par désamination oxydative ou décarboxylation de la chaîne latérale alanine

Piehl *et al.*, (2008) et Hoefig *et al.*, (2015) ont montré que la décarboxylation de T4 produit de la thyroxamine (T4AM) qui est ensuite désiodée pour former des thyronamines, notamment la 3-iodothyronamine (3-T1AM). Tandis que la désamination de T4 et de T3 produit respectivement l'acide tétraiodothyroacétique (TETRAC ou T4A) et l'acide triiodothyroacétique (TRIAC ou T3A) (Kaiser-Siegrist et Burger 1994). La T3A et la T4A sont des métabolites aux propriétés biologiques intéressantes, dont la T3A présente une affinité aussi élevée pour les récepteurs nucléaires que la T3 lui-même, et la T4A a une activité antitumorale en bloquant l'intégrine $\alpha\beta3$ (Davis *et al.*, 2016)

I.5. Régulation endocrinienne de la biosynthèse des HT

Le chef d'orchestre de la régulation endocrinienne de la biosynthèse des HT est l'axe hypothalamo-hypophysaire (Figure 6).

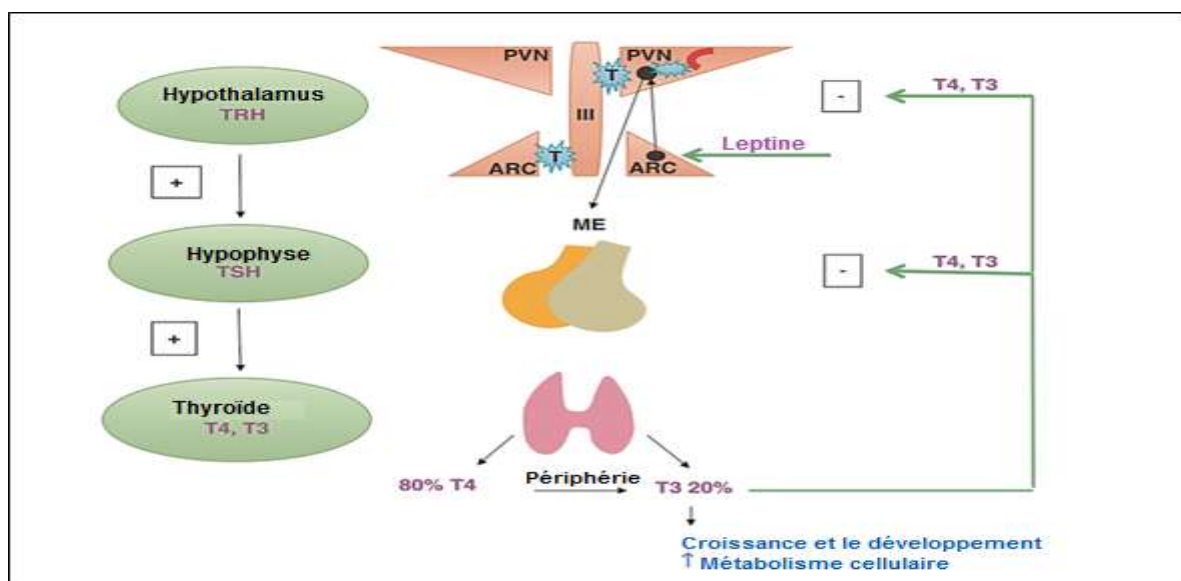


Figure 6. Schéma général de la production et la libération d'hormones (Gavrila et Hollenberg 2019).

I.5.1. Rôle de la thyroïdolibérine

La thyroïdolibérine (TRH) est un tripeptidepyroglutamyl-histidyl-prolineamide (pGlu-His-ProNH₂) ubiquitaire (Joseph-Bravo *et al.*, 2015).

Elle est produite par le noyau paraventriculaire (NPV) de l'hypothalamus (Fliers *et al.*, 2006), puis transportée jusqu'au lobe antérieur de l'hypophyse où elle stimule la production et la sécrétion de la TSH et la prolactine. Les actions de la TRH sont initiées par sa liaison au récepteur TRH (TRHR) qui s'exprime à la fois sur le thyroïdote et le lactotrope (Sun *et al.*, 2003). La synthèse et la libération de la TRH sont régulées d'une manière importante par un rétrocontrôle négatif des HT. Il a été suggéré que la leptine aussi joue un rôle important dans cette régulation par l'activation de la voie de signalisation STAT3 (Joseph-Bravo *et al.*, 2015 ; Mariotti et Beck-Peccoz 2016) (Figure 7).

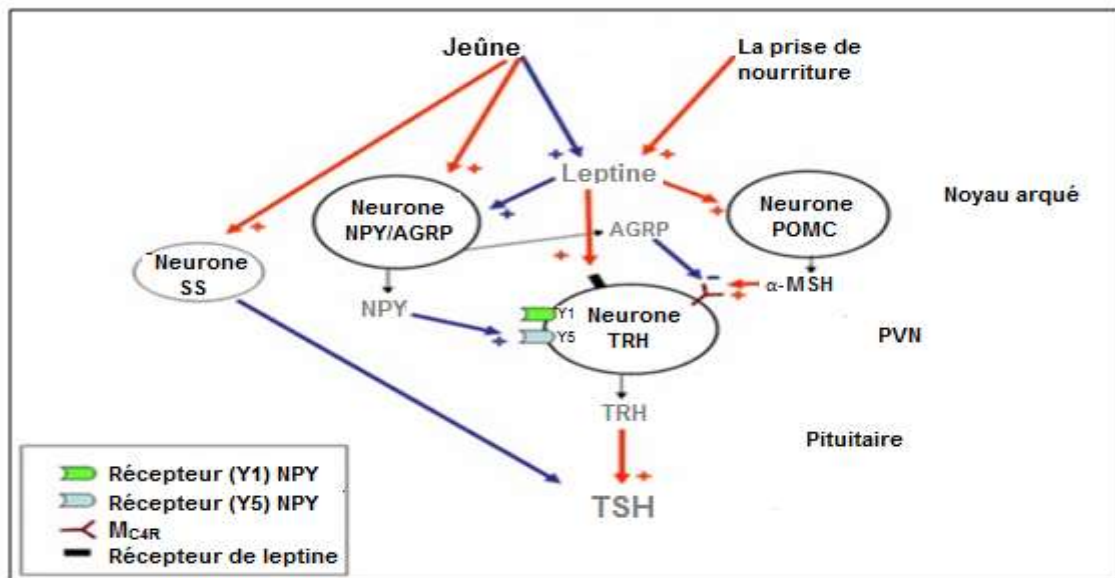


Figure 7. Représentation schématique des principaux facteurs interagissant dans la régulation de la synthèse et de la sécrétion de TRH (Mariotti et Beck-Peccoz 2016).

POMC : pro-opiomélanocortine ; MSH : hormone -mélanocytaire ; AGRP : protéine réceptrice agouti ; NPY : neuropeptide Y ; MC4R : récepteur de la mélanocortine 4 ; NPV : noyau paraventriculaire ; Flèches rouges : stimulation ; flèches bleues : inhibition.

I.5.2. Rôle de la Thyroïdostimuline

La Thyroïdostimuline (TSH) est une glycoprotéine (28 kDa) produite par les cellules thyroïdotes de l'antéhypophyse. Elle est composée de 205 acides aminés dont 20% sont apportés par trois groupes glucidiques complexes : deux sur la sous-unité α et un sur la sous-unité β . La structure de ces groupes glucidiques est importante pour l'activité biologique de la TSH et dépendante de la stimulation de l'hypophyse par la TRH (Mariotti et Beck-Peccoz 2016).

Les actions biologiques de la TSH dont la biosynthèse des HT, sont médiées par un récepteur couplé aux protéines G, la TSH à des concentrations élevées de la TSH, une cascade de signalisation est déclenchée en stimulant l'activation de la voie des phosphoinositides via le récepteur TSHR, ce qui favorise ainsi la régulation de la fonction et de la croissance thyroïdiennes (Maenhaut *et al.*, 2015).

La production et la sécrétion de la TSH sont finement régulées par plusieurs facteurs, elles sont stimulées par la TRH et réprimées par plusieurs inhibiteurs/ répresseurs à savoir : la somatostatine, la dopamine et le cortisol (Mariotti et Beck-Peccoz 2016) (Figure 8).

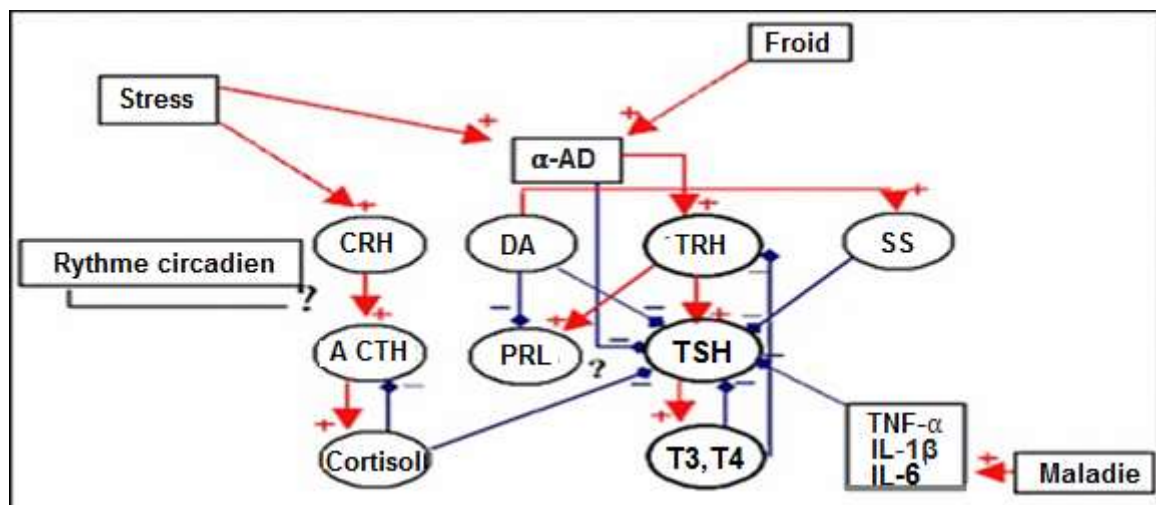


Figure 8. Représentation schématique des principaux facteurs interagissant dans la régulation de la synthèse et de la sécrétion de TSH (Mariotti et Beck-Peccoz 2016).

(DA : dopamine ; SS : somatostatine ; α -AD : voies α adrénergiques). Flèches rouges : stimulation ; flèches bleues : inhibition.

I.5.3. Rôle des HT

Les concentrations sériques de T4 et de sa forme biologiquement active T3 sont maintenues *in vivo* dans un intervalle étroit par la capacité de celle-ci à limiter sa propre production par un rétrocontrôle négatif ciblant l'axe hypothalamo-hypophysaire. Ce rétrocontrôle dépend essentiellement de la présence de récepteurs de la HT (TR), qui se lient aux promoteurs des gènes de la *TRH* et de la *TSH* et régulent leur expression (Chiamolera et Wondisford 2009).

I.6. Mécanismes moléculaires d'action des HT

Les effets des hormones thyroïdiennes sur les cellules cibles s'exercent par différentes voies, qui peuvent être subdivisées en actions « génomiques » et « non génomiques » (Hammes et Davis 2015).

I.6.1. Actions génomiques des HT

Ces actions génomiques sont initiées dans le noyau cellulaire via des récepteurs spécifiques qui sont des récepteurs aux HT (TR) (**Hammes et Davis 2015**).

les TRs sont responsables de la régulation de l'activité transcriptionnelle en s'associant avec d'autres récepteurs nucléaires tels que le récepteur du rétinoïde X (RXR) et son sous-type ainsi que le récepteur de la vitamine D (RVD) (**Perlmann et al., 1993 ; Yen et al., 1994 ; Pascual et Aranda 2013**). En outre, les TRs/RXR appartiennent à des hétérodimères non permissifs qui peuvent être activés d'une manière transcriptionnelle par le ligand de TRs (**Perlmann et al., 1993 ; Yen et al., 1994 ; Pascual et Aranda 2013**).

D'après **Yen (2001)** les TRs se lient d'une manière constitutive à des séquences d'ADN spécifiques appelées éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes (TRE) dans le promoteur proximal des gènes cibles régulés positivement. Ces TREs sont arrangés en demi-site qui sont des séquences consensus centrales hexanucléotidiques [(A/G) GGT (C/A/G)A] (**Yen 2001**). Trois séquences TRE consensuelle ont été décrites à savoir : la répétition inversée, directe ou reversée (palindrome) où les répétitions directes sont plus courantes (**Tyler et Kadonaga 1999**) (**Figure 9**).

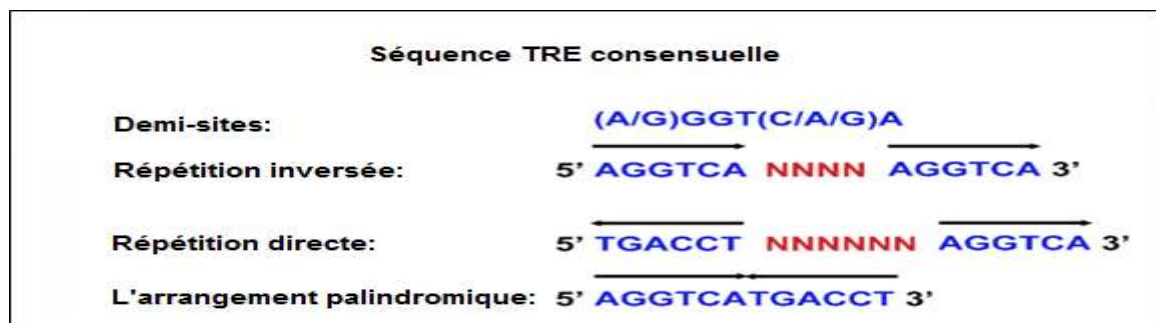


Figure 9. Représentation schématique de la séquence consensus d'éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes (TRE) (**Liu et al., 2019**).

Généralement la liaison des TRs avec leurs TRE se fait d'une façon soit monomérique, soit homodimérique soit hétérodimérique avec des récepteurs RXR. Pour assurer leurs fonctions, les TR peuvent s'associer directement ou indirectement à différentes protéines moléculaires (facteurs de transcription, facteurs coactivateurs, facteurs intermédiaires de transcription (TIF) et corépresseurs) (**Liu et al., 2019**).

En l'absence du ligand, **Hörlein et al., (1995)** ont démontré que les TRs sont fortement associés au corépresseur du récepteur nucléaire (NCoR) et son homologue le médiateur silencieux de l'acide rétinoïque et du récepteur hormonal thyroïde (SMRT). Cependant, dans des conditions de présence de HT, la conformation de TR est modifiée pour permettre la

dissociation des corépresseurs (NCoR ou SMRT), et donc le recrutement ultérieur de coactivateurs transcriptionnels (SRC-1 « coactivateur 1 du récepteur aux stéroïdes », / TIF2 « facteur intermédiaire de transcription 2 »), GRIP1 (protéine interagissant avec la GR1) et l'induction de la transcription du gène cible (Liu *et al.*, 2019) (Figure 10).

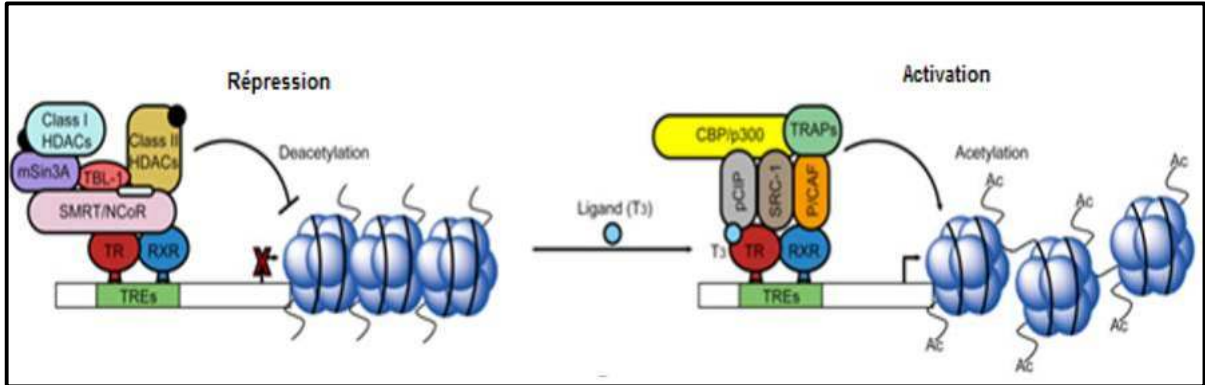


Figure 10. Représentation schématique de la structure des coactivateurs et des corépresseurs (Liu *et al.*, 2019).

I.6.2. Actions non génomiques des HT

Les effets non génomiques rapides des HT sont médiés par des récepteurs spécifiques spécialement l'intégrine $\alpha\beta3$ (Davis *et al.*, 2011). Ces hormones se lient au récepteur situé près du site RGD de l'intégrine $\alpha\beta3$ qui sert de motif de reconnaissance et de liaison pour de nombreuses protéines de la matrice (Lin *et al.*, 2011). Lors de l'interaction de l'intégrine $\alpha\beta3$ avec les HT, multiples voies de signalisation de (MAPK/ERK1/2) et phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) sont activées dans le but de réguler multiples processus physiologiques cellulaires (Bergh *et al.*, 2005 ; Liu *et al.*, 2019) (Figure 11 A, B).

D'autres voies a été signalé par Liu *et al.*, (2019). Ces derniers ont mentionné que la T3 interagit avec TR α 1 tronqué membranaire (p30 TR α 1), et la liaison de PI3K à p85 α inactive la transcription des gènes en aval. Cependant, le complexe TR α 1 ligandée par T3 active une série de protéines de transduction du signal PKGII (Protéine kinase dépendante du GMPc de type II) et ERK et oxyde nitrique synthase (NOS) (Liu *et al.*, 2019) (Figure 11 D).

De plus, les interactions T3 avec TR β 1 modulerait l'activité de la Na/K-ATPase par l'activation des voies MAPK/ERK 1/2 et PI3K (Liu *et al.*, 2019) (Figure 11 C,E). Cependant, seul le site TR β 1, qui est lié à T3, stimule l'activité de MAPK/ERK 1/2, qui active l'échangeur de protons de sodium (Na⁺/H⁺) dans la membrane plasmique (Bhargava *et al.*, 2009 ; Lin *et al.*, 2009) (Figure 11 E).

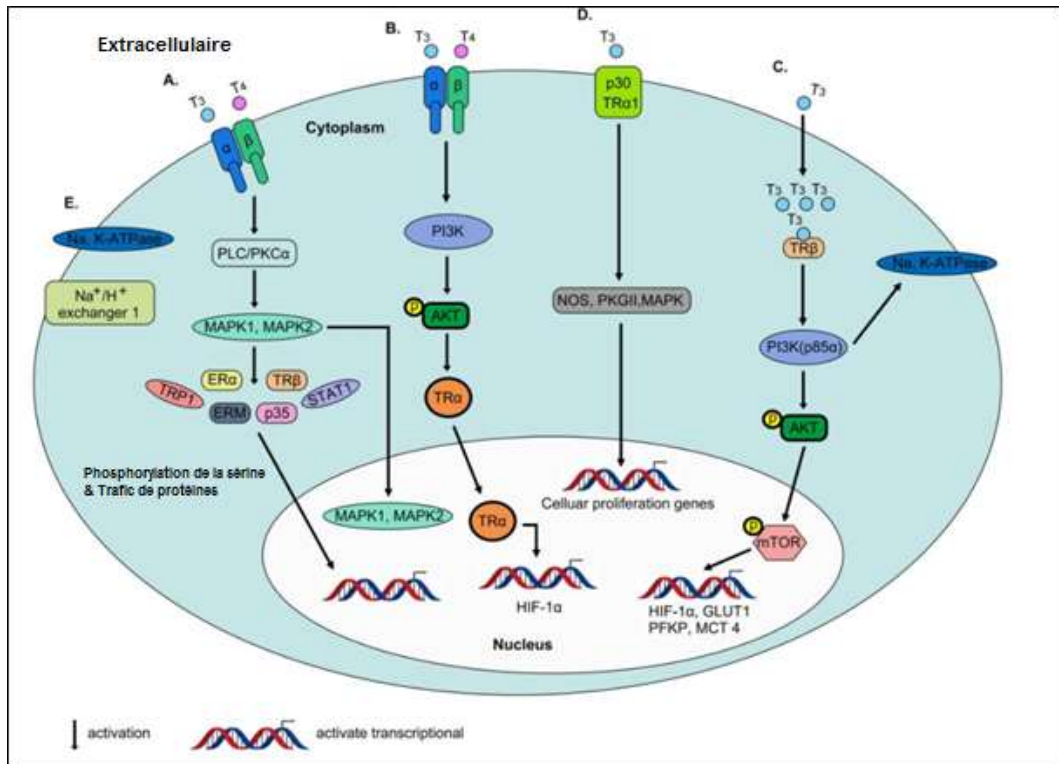


Figure 11. Actions non génomiques de l’hormone thyroïdienne (Liu *et al.*, 2019).

I.7. Effets physiologiques des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes sont de puissants régulateurs de multiples activités physiologiques, particulièrement le taux métabolique cellulaire, les fonctions cardiaques, digestives, musculaires et le développement cérébral (Chi *et al.*, 2013 ; Dev *et al.*, 2016). Les effets de ces hormones sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2. Effets physiologiques des HT

Systèmes	Fonctions	Références
Nerveux	✓ Synaptogenèse, neurogenèse, migration, plasticité et myélinisation	(Remaud <i>et al.</i> , 2014)
Cardiaque	✓ Régule positivement les récepteurs bêta-adrénergiques et possède des propriétés inotropes et vasodilatatrices	(Novitzky et Cooper 2014) (Dev <i>et al.</i> , 2016)
Squelettique	✓ Impliquée à la fois dans la formation et la résorption osseuse ✓ Impliquée dans l’ossification du cartilage épiphysaire, en induisant une différenciation hypertrophique des chondrocytes et inhibe la prolifération de ces cellules	(Miura <i>et al.</i> , 2002) (Dev <i>et al.</i> , 2016)
	✓ Stimule les enzymes régulant la lipogenèse et la	

	lipolyse	
Hépatique	✓ Réguler l'expression de protéines et d'enzymes importantes impliquées dans le métabolisme du cholestérol	(Ramadoss et al., 2014) (Dev et al., 2016) (Wondisford 2016)
	✓ Réguler l'expression génique des voies cellulaires telles que la gluconéogenèse, la lipogenèse, la signalisation de l'insuline, la prolifération cellulaire et l'apoptose	

Chapitre II
HYPOTHYROÏDIEP RIMAIRE ET
ACQUISE DE L'ADULTE

Un dérèglement de la fonction thyroïdienne conduit à l'apparition de deux entités pathologiques de la thyroïde, il s'agit d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie.

L'hypothyroïdie se développe suite à une diminution persistante de la teneur plasmatique de T4 et T3 ou d'une baisse de leurs effets biologiques au niveau des tissus (Dutta et al., 2019).

II.1. Classification de l'hypothyroïdie

Comme il est détaillé dans le tableau ci-dessous (**Tableau 3**), il existe plusieurs classifications de l'hypothyroïdie :

- **Selon le moment de l'apparition** : une hypothyroïdie dite « congénitale » persiste dès la naissance, tandis qu'une hypothyroïdie dite « acquise » se développe au cours de la vie (Zwink et Pirich 2017),
- **Selon le niveau de dysfonctionnement** : une hypothyroïdie dite « primaire » conséquence d'une altération de la production et de la sécrétion de l'hormone par la glande thyroïde, alors qu'une hypothyroïdie « secondaire » et « tertiaire » conséquence d'une défaillance au niveau de l'hypophyse et hypothalamus respectivement où ces deux dernières formes sont généralement désignées comme une hypothyroïdie d'origine centrale (Chiovato et al., 2017),
- **Selon la gravité** : une hypothyroïdie dite « subclinique » (fruste) quand la TSH sérique est légèrement supérieure à la plage de référence normale mais la FT4 et la FT3 sont normales et une hypothyroïdie dite « manifeste » (franche) quand la FT4 sérique faible avec une TSH hautement élevée (Gomes-Lima et Burman 2019).

Tableau 3. Classification de l'hypothyroïdie (Chaker et al., 2017).

Type de l'hypothyroïdie		Etiologies
Hypothyroïdie Primaire	Congénitales	- Agénésie, dyskinésie, ectopie - Goitre dyshormonogénétique - Défauts des récepteurs de la TSH - Anomalies des protéines thyroïdiennes Gs (pseudohypoparathyroïdie de type 1a)
	Acquise	- Thyroïdite - Causes iatrogènes
Hypothyroïdie Centrale	Congénitales	- Carences en TSH ou anomalie structurale - Défauts des récepteurs TRH et TRH
	Acquise	- Troubles hypophysaires (secondaires) ou hypothalamiques (tertiaires) - Bexarotène (agoniste des récepteurs du rétinol X)

Dans ce chapitre, nous allons nous concentrer sur l'hypothyroïdie primaire et acquise chez l'adulte, en décrivant l'épidémiologie, les différentes étiologies, la génétique, les manifestations cliniques ainsi que le diagnostic et le traitement.

II.2. Etiopathogénie de l'hypothyroïdie

Plusieurs causes ont été rapportées d'être associées avec le développement de l'hypothyroïdie (**Tableau 4**). Cependant, dans les zones géographiques riches en iode, la principale cause d'hypothyroïdie primaire et acquise de l'adulte est la thyroïdite *auto-immune chronique* (thyroïdite de Hashimoto) (**Akamizu et Amino 2000**).

D'ailleurs, la thyroïdectomie et la thérapie par l'iode radioactif utilisé pour le traitement de la maladie de Basedow sont, aussi, deux causes courantes de l'hypothyroïdie, tandis que l'irradiation externe de la tête et du cou peut conduire à une hypothyroïdie, mais généralement, après plusieurs années (**Gomes-Lima et Burman 2019**).

Tableau 4. Étiologies de l'hypothyroïdie primaire et acquise de l'adulte (**Chiovato et al., 2017 ; Moïni et al., 2020**)

	Causes
Thyroïdites	<ul style="list-style-type: none"> - Thyroïdite de Hashimoto - Thyroïdite post-partum - Thyroïdite aiguë infectieuse et subaiguë de De Quervain - Thyroïdite de Riedel
Causes Iatrogènes	Cause chirurgicale
	<ul style="list-style-type: none"> - Thyroïdectomie partielle (subtotale) - Thyroïdectomie totale et quasi-totale - Lobectomie (hémithyroïdectomie)
	Exposition externe et interne aux rayonnements
	<ul style="list-style-type: none"> - Thérapie par l'iode radioactif - Radiothérapie externe
	Origine Médicamenteuses : Médicaments interférant avec
	<ul style="list-style-type: none"> - Synthèse et sécrétion d'hormones thyroïdiennes - Absorption de la lévothyroxine - Métabolisme de la T4 et de la T3

II.2.1. Thyroïdites

Le terme "thyroïdite" regroupe des maladies thyroïdiennes dont les caractéristiques principales se trouvent l'inflammation, la fibrose ou l'infiltration lymphocytaire. Ce processus inflammatoire peut conduire à une glande thyroïde atrophique ou à un goitre (**Begum et al., 2006**). Les circonstances d'apparition de cette affection sont très diverses en termes d'étiologie, d'histoire naturelle (auto-immunes et non auto-immunes) et présentation clinique.

Sa classification est basée sur l'aspect clinique, la durée de l'inflammation ou de l'infiltration cellulaire et la persistance de la pathologie thyroïdienne (**Begum et al., 2006**).

Pour une meilleure prise en charge thérapeutique de ces affections, il est strictement recommandé de poser un diagnostic étiologique précis.

II.2.1.1. Thyroïdite de Hashimoto (TH)

Appelée aussi la thyroïdite lymphocytaire chronique ou la thyroïdite auto-immune ; elle a été considérée comme une maladie rare dans la première moitié du XXe siècle, mais cela a changé en 1956 après la détection d'anticorps thyroïdiens dans le sérum et l'introduction de tests immunologiques simples pour le diagnostic à partir des années 1970, de nos jours. Cette thyroïdite semble être très courante et est, en fait, la maladie thyroïdienne auto-immune la plus répandue (**McLeod et Cooper 2012 ; Caturegli et al., 2013 ; Wiersinga 2018**).

Malgré que, la pathogenèse de la thyroïdite de Hashimoto n'est pas encore totalement comprise, mais plusieurs mécanismes ont été proposé pour décrire leurs survenus.

A. Rupture de l'auto tolérance dans la TH

L'auto-immunité thyroïdienne est causée par des ruptures de l'auto tolérance aux antigènes thyroïdiens qui sont la TPO, la Tg et le TSHR (**Weetman 2003**).

L'interaction entre les antigènes thyroïdiens et les cellules immunocompétentes détermine l'issue de la réponse immunitaire. Dans la TH, l'infiltration lymphocytaire massive dans la glande thyroïde est composée principalement (jusqu'à 50%) de lymphocytes B, il y a également une abondance de cellules T CD8⁺ cytotoxiques/suppressives, mais moins de cellules T CD4⁺ (**Ben-Skowronek et al., 2011 ; Zha et al., 2014 ; Pyzik et al., 2015**).

Kucharska et al., (2013) ont montré que les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ du sang périphérique des enfants atteints de la TH présentent une expression de CTLA-4 plus faible que les témoins, ce qui peut renforcer la réponse immunitaire. De plus, **Weetman et McGregor (1994)** ont indiqué que les cellules Th1, issu de lymphocytes T CD4⁺, activent les lymphocytes cytotoxiques et les macrophages, détruisant directement les cellules folliculaires de la thyroïde, tandis que, l'activation des cellules Th2 entraîne la stimulation des lymphocytes B et des plasmocytes qui produisent des anticorps contre les antigènes thyroïdiens.

Plusieurs auteurs ont démontré le rôle prépondérant de cellules immunitaire découvertes telles que : les lymphocytes Treg (CD4⁺CD25⁺highFoxP3⁺) et Th17 (CD4⁺IL-17⁺) dans

l'induction de troubles auto-immuns (Lewkowicz *et al.*, 2005 ; Korn *et al.*, 2009 ; Pyzik *et al.*, 2015). Ces dernières cellules se développent à partir de cellules T auxiliaires sous l'influence de divers facteurs de différenciation, de croissance et de stabilisation spécialement TGF β , IL-6, IL-21 et IL-23 et des facteurs de transcription comme STAT3, ROR gamma et ROR alpha (Wilke *et al.*, 2011 ; Miossec et Kolls 2012 ; Zambrano-Zaragoza *et al.*, 2014). Elles produisent principalement des cytokines pro-inflammatoires : IL-17 α , IL-17F, IL-21, IL-9, IL -22 et TNF α (Wilke *et al.*, 2011 ; Miossec et Kolls 2012 ; Zambrano-Zaragoza *et al.*, 2014).

B. Rôle de l'apoptose dans la TH

Dans le cas de la TH, la destruction auto-immune de la glande thyroïde est médiée par les lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques dirigés contre les épitopes antigéniques (TPO et Tg), et qui sont présentés par les molécules du CMH de classe I sur les thyrocytes (Ehlers *et al.*, 2012). Tandis que les anticorps anti-TPO et anti-Tg peuvent provoquer une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) via la lyse des thyrocytes par l'intermédiaire du complément (Chiovato *et al.*, 1993).

D'autres mécanismes qui ont été déterminés soutiennent le rôle pathogénique de l'apoptose tels que la régulation positive de la caspase-3, la régulation négative de bcl-2 (Kaczmarek *et al.*, 2011), la perturbation du thyroxisome (cavéoline-1, peroxydase thyroïdienne et dual oxydase) (Marique *et al.*, 2014) et la voie TRAIL (TNF-Related Apoptosis Inducing Ligand) (Pyzik *et al.*, 2015).

II.2.1.2. Thyroïdite post-partum (TPP)

Nommée aussi la thyroïdite lymphocytaire subaiguë indolore, est un dysfonctionnement thyroïdien d'étiologie auto-immune qui survient d'une manière caractéristique la première année après l'accouchement, chez les femmes sans maladie thyroïdienne connue avant la grossesse (Stagnaro-Green *et al.*, 2011).

Selon Argatska et Nonchev (2014), la TPP est un trouble polygénique spécifique à un organe, avec un degré différent qui dépend des facteurs génétiques ainsi qu'environnementaux. D'ailleurs, De Groot *et al.*, (2012) ont indiqué que la pathogenèse de cette thyroïdite dépend de plusieurs facteurs humoraux et immunitaires dont les plus importants sont les anti-TPO. En effet, au cours du premier trimestre, les titres positifs de ces anticorps déterminent un risque relatif de 40 à 60 % de développer la maladie.

En outre, le passage des cellules fœtales dans la circulation maternelle au cours du premier trimestre, un phénomène connu sous le nom de microchimérisme fœtal, pourrait déclencher le développement de maladies auto-immunes chez les femmes sensibles à la suite d'une exposition prolongée du système immunitaire (Davies 1999 ; Imaizumi *et al.*, 2002).

Généralement l'évolution clinique de la TPP comporte deux phases : la thyrotoxicose, suivie d'une phase hypothyroïdienne où l'euthyroïdie est remarquée chez seulement 32% des cas (Argatska et Nonchev 2014) (Figure 12).

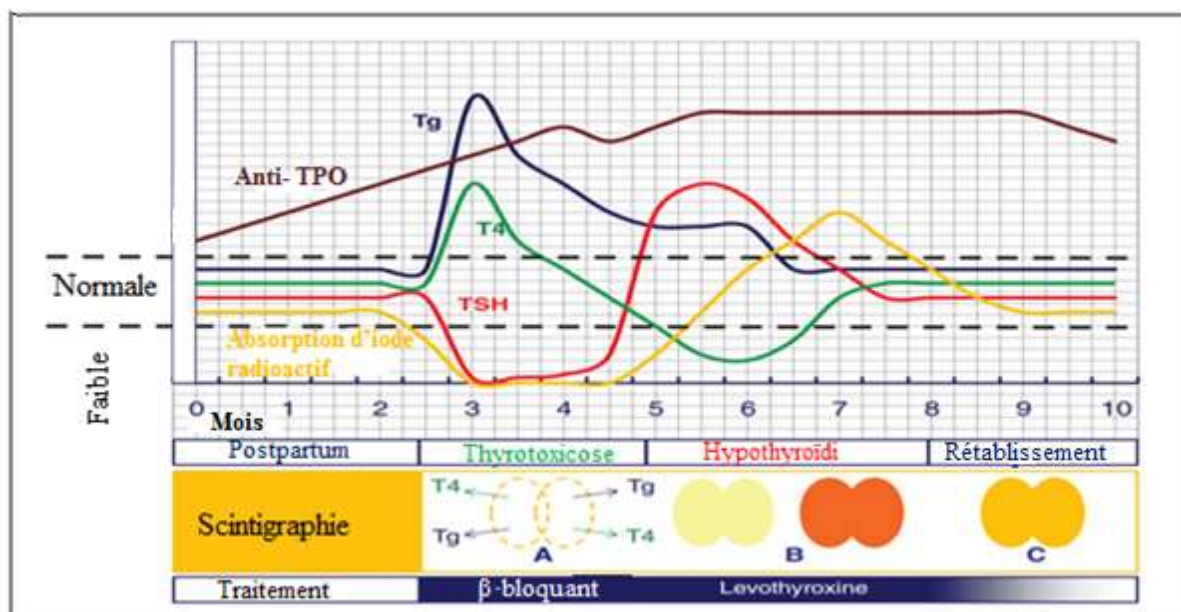


Figure 12. Évolution clinique de la thyroïdite post-partum (Galofré et Premawardhana 2019).

II.2.1.3. Thyroïdite infectieuse aiguë

C'est une affection rare, dont l'incidence précise est incertaine, sa rareté a été attribuée à des facteurs trophiques protecteurs et à des caractéristiques anatomiques intrinsèques de la glande thyroïde (Rothacker et Walsh 2016). Cela comprend sa teneur élevée en iode, sa production de peroxyde d'hydrogène, son enveloppe capsulaire, son apport sanguin riche avec un réseau artériel anastomotique et son drainage lymphatique abondant (Paes *et al.*, 2010).

Conservant l'étiologie, Yamada *et al.*, (2002) ont signalé que la cause la plus fréquente de cette thyroïdite, en particulier chez les enfants, est la fistule des voies sinusales piriformes. Tandis que, Paes *et al.*, (2010) ont cité d'autres mécanismes tels que la propagation à partir de tissus infectés adjacents, la propagation hématogène, l'inoculation thyroïdienne directe (Ex. Biopsie par aspiration à l'aiguille fine, la mise en place d'une ligne veineuse centrale ou

l'utilisation de médicaments par voie intraveineuse), ou la perforation ou la rupture de l'œsophage.

Les agents pathogènes inhabituels responsables de cette thyroïdite sont les mycobactéries (*Mycobacterium Avium* intracellulaire et *Mycobacterium tuberculosis*) et les champignons *Pneumocystis jiroveci* et les espèces *Nocardia* sont également décrits (**Goldani et al., 2006 ; Paes et al., 2010 ; Luiz et al., 2013**).

II.2.1.4. Thyroïdite granulomateuse subaiguë

Elle est également appelée la Thyroïdite de De Quervain. C'est un trouble thyroïdien inflammatoire caractérisé par des douleurs cervicales et des symptômes systémiques, généralement accompagnés d'un dysfonctionnement thyroïdien (**Guimarães 2016 ; Rothacker et Walsh 2016**).

La pathogenèse de la maladie n'est pas bien comprise, malgré le rôle des infections virales comme : les oreillons, le coxsackievirus, l'entérovirus, l'échovirus, l'adénovirus, la grippe, le virus Epstein-Barr, l'hépatite E, le VIH, le cytomégalovirus, la dengue et la rubéole, notamment chez un individu génétiquement prédisposé (**Bouillet et al., 2009 ; Desailoud et Hober 2009 ; Engkakul et al., 2011 ; Assir et al., 2012 ; Martínez-Artola et al., 2015**).

Le processus inflammatoire provoque des lésions des follicules thyroïdiens avec protéolyse de la thyroglobuline stockée, ce qui entraîne la libération non régulée d'HT dans la circulation et donc l'apparition de l'hyperthyroïdie qui persiste jusqu'à l'épuisement des réserves de thyroglobuline (**Rothacker et Walsh 2016**). Cette affection a un épisode saisonnier, survient souvent à la fin du printemps ou en été, dont le pronostic se fait spontanément vers la guérison en quelques semaines à quelques mois.

II.2.1.5. Thyroïdite de Riedel

La thyroïdite de Riedel ou la thyroïdite sclérosante est une forme très rare de thyroïdite, menant à une transformation parenchymateuse progressive du tissu conjonctif (**Falhammar et al., 2018**). Cliniquement, il s'agit d'un goitre dur et palpable, qui pourrait provoquer des douleurs, des symptômes compressifs affectent les structures adjacentes comme les glandes parathyroïdes, la musculature du cou provoquer la paralysie des cordes vocales (**Falhammar et al., 2018**).

La thyroïdite de Riedel est considérée comme une maladie liée aux IgG4, cependant l'étiologie n'est pas complètement clair (**Stone et al., 2012**). En général, l'hypothyroïdie n'est

pas décrite dans ce type de thyroïdite, mais il s'agit plutôt d'une constatation progressive car la glande thyroïde devient de plus en plus fibreuse (Falhammar et al., 2018).

II.2.2. Causes iatrogènes

II.2.2.1. Hypothyroïdie chirurgicale

Étant donné que la thyroïdectomie subtotale comporte le risque de nodules récurrents dans 26 % des cas en 10 ans, et que le risque d'hyperthyroïdie récurrente varie de 0 à 17.8 % (selon le poids des restes de thyroïde de 0 à plus de 6 grammes), certains chirurgiens considèrent que la thyroïdectomie totale est l'opération à privilégier (Bakiri et al., 2006 ; Moreno et al., 2006 ; Lehwald et al., 2009).

II.2.2.2. Hypothyroïdie après une exposition aux rayonnements ionisants

D'après les données de la littérature, 70% des patients atteints de la maladie de Basedow, traités à fortes doses par iode radioactif (^{131}I) développent précocement une hypothyroïdie. Tandis qu'à des doses minimales de (^{131}I) le risque d'une hypothyroïdie reste plus faible (Sridama et al., 1984 ; Barsano 1996).

D'autre part, Srikantia et al., (2011) ont constaté que plus de 42.2% patients traités par la radiothérapie externe (après une dose minimale de 40 Gy) au cours de lymphomes de Hodgkin ou non Hodgkin ont développé une hypothyroïdie. En outre, 30% des patients traités par l'irradiation corporelle totale suite à une anémie aplasique ou une leucémie aiguë développent une hypothyroïdie, généralement fruste et transitoire (Sanders et al., 2009).

II.2.2.3. Hypothyroïdie d'origine médicamenteuse

De nombreux médicaments peuvent induire une hypothyroïdie, parmi lesquels on différencie : médicaments interférant avec la synthèse et la sécrétion d'hormones thyroïdiennes comme le lithium et l'amiodarone (Loh 2000 ; Miura et al., 2014). Des médicaments entravent l'absorption de la lévothyroxine comme : le carbonate de calcium, les antiacides à base d'aluminium, le sucralfate, les suppléments de fer, la cholestyramine, le sevelamer et, éventuellement, la ciprofloxacine, le raloxifène et l'orlistat, et pour éviter leur effet indésirable, il est important de les prendre au moins 2 heures après l'administration de la lévothyroxine (Singh et al., 2000 ; Benvenga 2013; Irving et al., 2015). Et d'autres médicaments qui peuvent augmenter le catabolisme des T4 et des T3 comme : le phénobarbital, la rifampicine, la phénytoïne (Rootwelt et al., 1978).

II.3. Dépistage de l'hypothyroïdie

En général, il n'a y pas de consensus actuel concernant le dépistage de l'hypothyroïdie dans la population générale. En effet, *American Thyroid Association (ATA)* recommande de dépister tous les adultes à partir de 35 ans et chaque les 5 ans (**Ladenson et al., 2000**), tandis que, *American Association of Clinical Endocrinologists(AACE)* et *American Academy of Family Physicians* recommandent des mesures de routine de la TSH chez les patients plus âgés (**Baskin et al., 2002 ; Ressel 2002**).

À l'inverse, *Royal College of Physicians of London*, et *US Preventative Services Task Force* ainsi que le panel consensuel de *l'AACE* et *Endocrine Society* ne recommandent pas le dépistage systématique des maladies thyroïdiennes chez les adultes en bonne santé (**Vanderpump et al., 1996 ; Helfand 2004 ; Surks et al., 2004**).

D'ailleurs, **Garber et al., (2012)** ont signalé que les directives actuelles de pratique clinique pour l'hypothyroïdie aux États-Unis recommandent de dépister tous les patients adultes qui visitent les cliniques pour les signes et les symptômes de l'hypothyroïdie comme : la prise de poids, la peau sèche, la constipation, la somnolence, la dépression, l'anémie, la fatigabilité, l'intolérance au froid, où les patients qui présentent au moins quatre de ces symptômes doivent subir un dépistage de l'hypothyroïdie par la mesure des taux plasmatiques de TSH.

De plus, **Weetman (1997) ; Garber et al., (2012)** ont rajouté que le dépistage des patients asymptomatiques doit être envisagé tous les 5 ans chez tous les adultes âgés plus de 35 ans et ceux présentant des facteurs de risque tels que (**Figure 13**):

- Les antécédents d'irradiation de la tête ou du cou,
- Les antécédents familiaux de maladie thyroïdienne,
- Les personnes utilisent des médicaments qui affecte la fonction thyroïdienne,
- Les personnes atteintes des maladies auto-immunes, telles que le diabète de type 1 et l'anémie pernicieuse,
- Les femmes enceintes et celles souffrant d'infertilité,
- Les personnes ayant des antécédents de dépression,
- Les personnes atteintes d'hyperlipidémie.

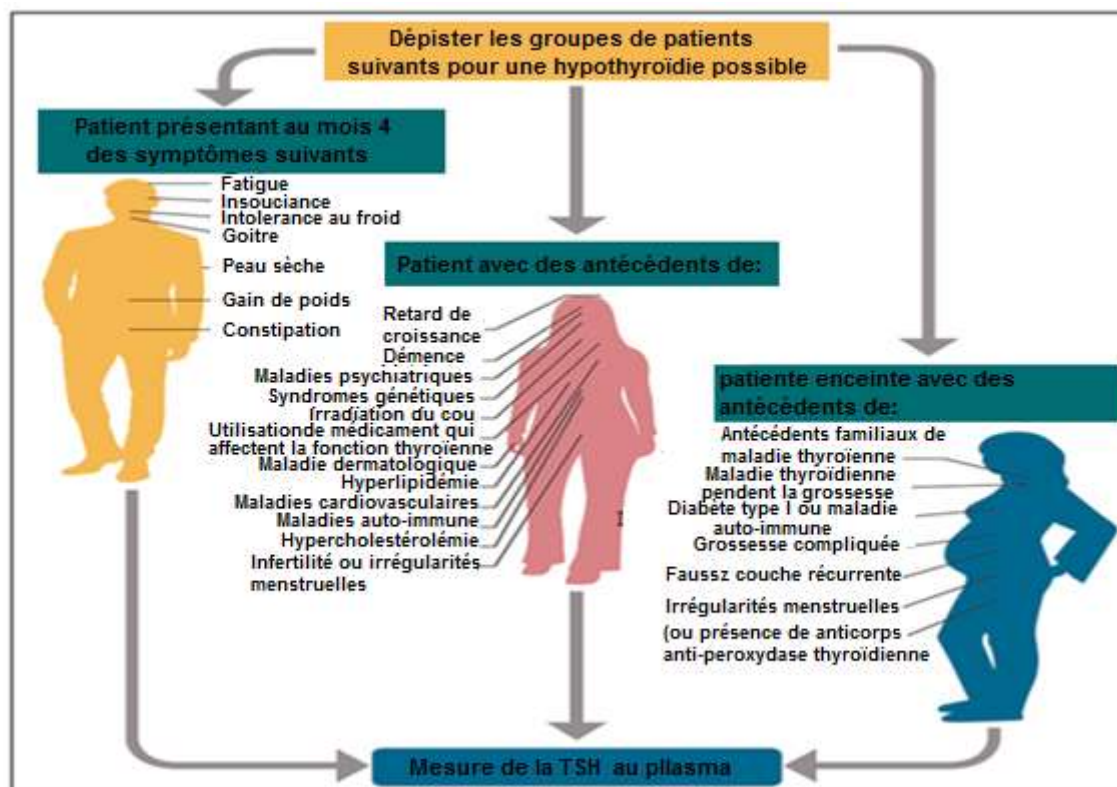


Figure 13. Recommandations de dépistage de l'hypothyroïdie (Alzahrani et al., 2020).

II.4. Diagnostic de l'hypothyroïdie

II.4.1. Tableau clinique de l'hypothyroïdie

Tableau 5. Symptômes globaux de l'hypothyroïdie primaire et acquise

Symptômes	Références
Cutanée <ul style="list-style-type: none"> - Intolérance au froid - Anomalie des ongles - Épaississement et sécheresse des cheveux et de la peau - Œdèmes des mains, du visage et des paupières - Changement de forme du visage - Diminution de la sécrétion de sueur 	(Safer 2011) (Lause et al., 2017)
Appareil locomoteur <ul style="list-style-type: none"> - Crampes - Raideur - Faiblesse et fatigue - Hypertrophie musculaire - Lenteur des mouvements - Douleurs articulaires et musculaires 	(Anwar et Gibofsky 2010) (Salvatoreet al., 2014) (Sindoni et al., 2016)
Cardiovasculaire <ul style="list-style-type: none"> - Dyspnée - Poulx faible - Augmentation de la résistance vasculaire systémique 	(Klein et Danzi 2007)

	- Hypertension diastolique	(Thvilum <i>et al.</i> , 2013)
	- Cardiomégalie	
	- Épanchement péricardique	
Système reproducteur féminin et masculin	- Oligoménorrhée, aménorrhée, polyménorrhée, ménorragie	(Krassas 2000)
	- Libido diminuée	(Krassas et Pontikides 2004)
	- Perte fœtale et avortement au premier trimestre	(Saran <i>et al.</i> , 2016)
	- Impuissance	
Gastro-intestinale	- Anorexie	(Yaylali <i>et al.</i> , 2009)
	- Constipation	(Yavuz <i>et al.</i> , 2019)
Neurologique, cognitif et psychiatrique	- Somnolence, léthargie	(Osterweil <i>et al.</i> , 1992)
	- Discours lent	(Correia <i>et al.</i> , 2009)
	- Relaxation retardée des réflexes tendineux profonds	
	- Ataxie	(Pilhatsch <i>et al.</i> , 2011)
	- Polyneuropathie sensori-motrice	(Luca Chiovato <i>et al.</i> , 2017)
	- Étourdissements, vertiges et acouphènes	(Stepien et Huttner 2019)
	- Surdité	
	- Anxiété et dépression	
	- Déficits de mémoire	

II.4.2. Diagnostic paraclinique

Chez les patients présentant des symptômes ou des signes évocateurs (cité dans la section), la TSH sérique doit être le test initial, et si un niveau élevé est trouvé, la mesure de TSH doit être répétée avec un test de FT4 (T4 sérique libre) (Luiz *et al.*, 2016).

Le taux de TSH peut également varier en fonction de facteurs tels que l'âge, le sexe, l'apport en iode ou la grossesse. La TSH est largement mesurée à l'aide d'un dosage chimiluminom trique de troisième génération. Le niveau de TSH est généralement considéré comme élevé s'il est supérieur de 4 à 5 mU/L ; cependant, la limite supérieure acceptée de la normale est controversée (Merson 2018).

II.4.3. Diagnostic  tiologique

Après la confirmation de l'hypothyroïdie, il est obligatoire d'identifier l'étiologie, dans ce cas, les antécédents cliniques et l'examen physique peuvent fournir des indices importants, tels que des antécédents de chirurgie thyroïdienne, d'irradiation cervicale ou de traitement avec l'iode radioactif, des informations sur les médicaments pris et la présence de goitres (Luiz *et al.*, 2016).

Chez les patients atteints d'hypothyroïdie primaire, les anticorps anti-TPO doivent être mesurés, où la présence de ces anticorps avec une faible échogénéicité thyroïdienne à l'échographie indique généralement une TH, alors que son absence suggère des causes moins fréquentes d'hypothyroïdie, telles que la thyroïdite indolore ou subaiguë (**Pedersen et al., 2000 ; Garber et al., 2012**). En outre, d'autres tests tels que la protéine C-réactive (CRP) et la vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS) doivent être mesurées pour compléter le diagnostic étiologique (**Premawardhana et al., 2016**).

II.5. Génétique de l'hypothyroïdie

Actuellement, les progrès récents des méthodes génétiques ont permis d'améliorer l'identification des gènes responsables des maladies thyroïdiennes, ces méthodes sont soit des analyses de liaison ou des études d'association (**Tomer et Huber 2009**). Généralement, les études de liaison classique étaient les plus puissantes pour cribler le génome entier, tandis que les études d'association étaient principalement utilisées pour l'analyse des gènes candidats. Cependant, les associations pangénomiques (GWAS) sont devenues une réalité et se sont révélées d'être un outil puissant pour la cartographie génétique (**Tomer et Huber 2009**).

En fait, il y a seulement deux études GWAS sur l'hypothyroïdie qui ont été publiées, la première est la GWAS de **Denny et al., (2011)** et la deuxième GWAS est celle de **Eriksson et al., (2012)**, où les gènes identifiés par ces GWAS sont presque des gènes possédant un rôle établi dans l'auto-immunité. Parmi les gènes les plus étudiés et confirmés par les deux GWAS : la région HLA de classe I, le gène de *PTPN22* (**Denny et al., 2011 ; Eriksson et al., 2012**). Tandis que, les autres gènes comme : *CTLA-4*, récepteur de la vitamine D et de cytokines, leur association a été confirmée par des études cas-témoins, mais des études de confirmation à grande échelle sont nécessaires (**Zaletel et Gaberšček 2011**).

II.5.1. Gènes de l'antigène leucocytaire humain (HLA)

Le premier locus génique identifié en association avec la maladie thyroïdienne auto-immune était la région du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) sur le chromosome 6p21 qui code les antigènes leucocytaires humains (HLA) (**Zaletel et Gaberscek 2011**).

Chez la population caucasienne, plusieurs associations de divers allèles de HLA ont été signalées d'être associées avec la thyroïdite de Hashimoto, notamment l'haplotype DR3(**Tendon et al.,1991**), DR5, DQ7 (**Bogner et al., 1992**), DQB1*03 (**Hunt et al., 2001**), DQw7 (**Badenhoop et al.,1990**) ou DRB1*04-DQB1*0301 (**Petrone et al., 2001**).

II.5.2. Gene de l'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique (CTLA-4)

Le gène *CTLA-4*, est un gène immunorégulateur majeur lié à la maladie thyroïdienne auto-immune et se trouve sur le chromosome 2q33, les polymorphismes de ce gène peuvent réduire l'expression ou la fonction de l'antigène CTLA-4 et peuvent donc contribuer à la réduction de l'inhibition de la prolifération des lymphocytes T et par la suite augmenter la sensibilité à la réponse auto-immune (**Zaletel et Gaberscek 2011**).

En fait, plusieurs polymorphismes du gène *CTLA-4* chez les patients atteints de la thyroïdite de Hashimoto ont été étudiés, parmi eux, le polymorphisme de microsatellite (AT)_n, initialement rapporté dans la région non traduite (3'-UTR), qui s'est avéré associé à cette thyroïdite chez les patients caucasiens (**Kotsa et al., 1997**) et japonais (**Akamizu et al., 2000**), tandis qu'aucune association n'a été signalée dans la population italienne (**Petrone et al., 2001**).

De plus, **Kavvoura et al., (2007)** et **Pastuszek-Lewandoska et al., (2012)** et **Feng et al., (2013)** ont confirmé, aussi, l'association du polymorphisme 49A/G localisé dans l'exon 1, et qui est responsable de la substitution de la thréonine en alanine, cependant, certaines autres études comme celles de **Petrone et al., (2001)** et **Bicek et al., (2009)** et **Sahin et al., (2009)** n'ont pas confirmé cette association.

Plusieurs études se sont concentrées sur le rôle d'un autre polymorphisme de *CTLA-4* (6230A/G) qui est situé aussi sur la même région 3'-UTR et désigné par CT60. D'après **Ueda et al., (2003)** et **Yoshiyuki Ban et al., (2005)** et **Ikegami et al., (2006)** et **Bicek et al., (2009)**, ce SNP n'a montré aucune association avec la thyroïdite de Hashimoto. Par contre, les résultats de l'étude de méta-analyse de **Kavvoura et al., (2007)**, ont révélé une association significative entre le SNP (CT60) et la thyroïdite, néanmoins, le mécanisme exact conférant la susceptibilité à cette thyroïdite n'a pas encore été élucidée et des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer quel polymorphisme *CTLA-4* qui est causal.

II.5.3. Gene de protéine tyrosine phosphatase de type non récepteur (PTPN22)

Le *PTPN22* est le gène immunorégulateur le plus identifié associé avec les maladies auto-immunes thyroïdiennes, qui est situé sur le chromosome 1p13, ce gène, qui est principalement exprimé dans les lymphocytes, agit comme un régulateur négatif de l'activation des cellules T, tout comme le *CTLA-4* (**Zaletel et Gaberscek 2011**).

Il a été prouvé que le SNP 1858C/T du gène *PTPN22*, qui entraîne la substitution de l'arginine par le tryptophane au niveau du codon 620 (R620W), est un facteur de risque pour de nombreuses maladies auto-immunes, comme le diabète de type 1 (**Ladner et al., 2005**), les maladies thyroïdiennes auto-immunes (**Velaga et al., 2004**) et la polyarthrite rhumatoïde (**Orozco et al., 2005**), cependant son mécanisme de pathogénicité n'est pas clair.

De plus, **Eriksson et al., (2012)** ont également détecté une autre association significative de rs6679677 (situé près du *PTPN22*) avec la thyroïdite de Hashimoto. En effet, ce polymorphisme présente un déséquilibre de liaison élevée avec la variante de faux-sens rs2476601 (R620W) (**Criswell et al., 2005**).

Dans l'étude de **Dultz et al., (2009)** sur un groupe de patients atteints à la fois de la thyroïdite de Hashimoto et du diabète auto-immune, l'allèle T de SNP 1858C/T du gène *PTPN22* a été déterminé dans 50 % des cas, contre seulement 14 % chez les témoins sains, mais dans une autre étude de **Kordonouri et al., (2010)**, cette association de ce polymorphisme n'a pas été confirmée.

II.5.4. Gène de la thyroglobuline (*Tg*)

Le gène de la *Tg* est situé sur le chromosome 8q24, et le lien de cette région avec la thyroïdite de Hashimoto et les maladies thyroïdiennes auto-immunes a été identifié pour la première fois par des études japonaises et américaines sur le génome entier (**Sakai 2001 ; Tomer et al., 2003**).

Différents allèles de divers marqueurs microsatellites et différents SNPs du gène *Tg* ont été reliés à la thyroïdite de Hashimoto, ce qui a pu affecter son expression, son antigénicité, son iodation ou sa liaison à HLA où l'association du marqueur microsatellite Tgms2 de l'intron 27 avec cette thyroïdite a été confirmée dans la population japonaise ainsi que dans la population caucasienne (**Collins et al., 2003 ; Ban et al., 2004**).

En outre, le séquençage de la *Tg* humaine a révélé que les SNPs localisés dans l'exon 10-12 ainsi que le SNP situé sur l'exon 33 ont été associés à la thyroïdite de Hashimoto (**Ban et al., 2003**). Cependant, cette observation n'a été confirmée ni dans un ensemble de données plus large de patients caucasiens du Royaume-Uni ni dans la population chinoise (**Collins et al., 2004 ; Maierhaba et al., 2008**).

II.5.5. Gène qui code pour le récepteur de la vitamine D (*RVD*)

De nombreuses cellules immunitaires expriment les récepteurs de la vitamine D (*RVD*), en particulier les cellules dendritiques pour lesquelles il a été démontré que la stimulation du *RVD* augmente leur tolérance ; ces cellules dendritiques tolérogènes favorisent le développement de Tregs avec une activité suppressive et donc une tolérance périphérique (**Toubi et Shoenfeld 2010**).

Le gène *RVD* est situé sur le chromosome 12q12 et ses polymorphismes ont été liés à différentes maladies auto-immunes telles que le diabète de type I ou la maladie d'Addison (**Chang et al., 2000 ; Pani et al., 2000 ; Pani et al., 2002**). En outre, l'étude de **Ban et al., (2001)** a montré une association significative entre le SNP (*RVD*-FokI) situé dans l'exon 2 et la thyroïdite, par la suite ce résultat a été confirmé par l'étude de **Lin et al., (2006)**.

Une relation significative a également été découverte entre la thyroïdite de Hashimoto et les polymorphismes de la région promotrice et de l'intron 6 du gène de l'hydroxylase *CYP27B1*, qui est située sur le chromosome 12q13, catalysant la conversion de 25 hydroxy vitamine D3 en sa forme active (**Lopez et al., 2004**).

II.5.6. Gènes de cytokine et autres gènes liés à l'immunité

Récemment, plusieurs gènes codant pour différentes cytokines inflammatoires ont été étudiés dans la thyroïdite de Hashimoto, certains d'entre-eux influençant également la gravité de la maladie, comme l'allèle T du SNP (+ 874A/T *IFN- γ*), qui est à l'origine de l'augmentation de la production d'*IFN- γ* , et il a été associé à la sévérité de l'hypothyroïdie chez les patients atteints de la thyroïdite de Hashimoto (**Ito et al., 2006**).

De plus, une fréquence plus élevée d'hypothyroïdie a été observée chez les patients porteurs du génotype CC du SNP (-590C/T interleukine 4 (*IL-4*)), conduisant à une production plus faible d'*IL-4*, une des cytokines clé de Th2 qui supprime l'auto-immunité à médiation cellulaire (**Nanba et al., 2008 ; Shen et al., 2015**).

Le polymorphisme génique du facteur de croissance *TGF- β* , inhibiteur de la production de cytokines, était également associé à la thyroïdite de Hashimoto, comme il a été montré par **Yamada et al., (2008)** que l'allèle T du SNP (+ 369T/C), conduisant à une sécrétion plus faible de *TGF- β* , était plus fréquent dans l'hypothyroïdie sévère que dans l'hypothyroïdie légère. De même, **Inoue et al., (2010)** ont signalé que la forme la plus grave de la thyroïdite

de Hashimoto a été associée au SNP (-2383C/T) du gène *FoxP3*, qui est un facteur de régulation essentiel pour le développement de Treg.

II.6. Traitement de l'hypothyroïdie primaire

La lévothyroxine est le traitement de choix pour l'hypothyroïdie, elle a une demi-vie de 7 jours, ce qui permet un dosage quotidien (**Roberts et Ladenson 2004**). Un essai contrôlé randomisé a montré que, chez les patients ne présentant pas de comorbidités significatives, l'initiation de la lévothyroxine à une dose complète basée sur le poids corporel (1.6 µg /kg/jour) est sûre, efficace, c'est mieux que d'utiliser une approche plus traditionnelle consistant à commencer par une petite dose et l'augmenter progressivement (**Roos et al., 2005**), où les exceptions à cette règle sont les femmes enceintes, les personnes âgées et les patients souffrant de cardiopathies ischémiques connues.

Selon **Vaidya et Pearce (2008)**, cette dose équivaut à 100µg par jour pour une femme de taille moyenne (60 kg) et à 125µg par jour pour un homme de taille moyenne (75 kg). D'une manière conventionnelle, il est conseillé aux patients hypothyroïdiens de prendre la lévothyroxine à jeun une demi-heure avant le petit déjeuner pour éviter toute altération de l'absorption par les aliments (**Chakera et al., 2011**).

Au début du traitement par la lévothyroxine, la TSH sérique doit être mesurée pour surveiller le remplacement adéquat, en effet, elle peut prendre jusqu'à 4 mois pour se normaliser, même si l'on commence un régime de remplacement à dose complète (**Viswanath et al., 2007**).

Il est recommandé de mesurer la TSH 6 à 8 semaines après le début ou la modification de la dose de lévothyroxine (**Chakera et al., 2011**). Une fois que le patient a reçu une dose stable de lévothyroxine, il est recommandé de surveiller la TSH chaque année, bien qu'une étude rétrospective suggère que l'intervalle de surveillance pourrait être porté sans risque à 18 mois (**Viswanath et al., 2007**).

Partie pratique

Chapitre I
MATERIEL ET METHODES

I.1. Objectifs de l'étude

I.1.1. Principaux Objectifs

L'hypothyroïdie est un problème de santé majeur dont sa prévalence dans la région des Aurès est en nette augmentation, pour cela nous avons focalisé notre recherche sur l'hypothyroïdie primaire et acquise à l'âge adulte. Afin de contribuer dans l'élimination de la confusion initiale sur la survenue de l'hypothyroïdie chez une partie de la population algérienne dans la région des Aurès, nous avons réalisé deux études (étude transversale et étude cas-témoin) et cela, à travers des approches basées sur des enquêtes épidémiologiques et des hypothèses génétiques publiées antérieurement.

À cet effet, nos principaux objectifs consistent à :

- 1- L'évaluation épidémiologique de l'hypothyroïdie ainsi que l'identification et la vérification de plusieurs variables affectant cette maladie, notamment : les facteurs sociodémographiques (genre, âge, région de résidence) et autres facteurs de risque (antécédents familiaux, tabagisme, pilules contraceptives...) chez une partie de la population algérienne 'la wilaya de Batna'.
- 2- L'investigation de l'association de 5 polymorphismes rs7537605, rs28665122, rs12944194, rs791903, et rs75201096 des gènes *VAV3*, *SEPS1*, *SDK2*, *IP6K3*, et *GNA14*, respectivement, avec la thyroïdite de Hashimoto ainsi que son phénotype associé (hypothyroïdie).

I.1.2. Objectifs secondaires

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à :

- Identifier les aspects épidémiologiques de l'hypothyroïdie, et reconnaître les facteurs liés à un risque accru de cette maladie selon le genre et l'âge.
- Déterminer les différentes étiologies ainsi qu'étudier les différents facteurs de risque associé à ces étiologies.
- Identifier les daïras de la wilaya de Batna qui ont signalé un risque accru de l'hypothyroïdie.
- Elucider la relation entre certains facteurs de risques et la gravité des symptômes de l'hypothyroïdie.

Dans un deuxième temps, notre étude s'est concentrée sur :

- L'étude de l'association allélique et génotypique de rs7537605, rs28665122, rs12944194, rs791903, et rs75201096 des gènes *VAV3*, *SEPS1*, *SDK2*, *IP6K3*, et *GNAI4*, respectivement, avec la thyroïdite de Hashimoto ainsi qu'avec l'hypothyroïdie.
- L'investigation de l'association allélique et génotypique des 5 polymorphismes avec certains paramètres hormonaux (la TSH et la FT4) et immunologique (anti-TPO) uniquement chez les femmes hypothyroïdiennes.

I.2. Étude transversale

I.2.1. Description de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive, réalisée sur une partie de la population de la région des Aurès (Batna). Cette étude s'est déroulée à Batna et elle a eu lieu au niveau de deux cabinets d'endocrinologies privés, il s'agit de la Clinique d'Endocrinologie et de Métabolisme du Dr Mallem Noureddine et celle de Dr Heddar Noureddine. Cette dernière a duré deux années, du janvier 2016 au février 2018.

I.2.2. Présentation de la zone d'étude

Notre étude s'est déroulée dans la région des Aurès, située en Nord-Est de l'Algérie et principalement dans la wilaya de Batna. Batna, une des cinquante-huit wilayas de l'Algérie, limitée au Nord par la wilaya de Sétif, Mila et Oum-El-Bouaghie et au Sud par la wilaya de Biskra. À l'Est, Batna a des frontières avec la wilaya de Khenchela et à l'Ouest avec la wilaya de M'Sila (**ANDI 2013**). Elle s'étend sur 12.038,76 km² dont 27% (3279,84 Km²) de terres arables situées dans la zone des hautes plaines telliennes, 42% soit 4961,01Km² représentent la zone des montagnes et vallée destinée à l'arboriculture principalement fruitière et les 31% (3764,36 Km²) du territoire représentent la zone des hautes plaines steppiques occidentales à potentialités agronomiques limitées voire absentes.

La wilaya de Batna se subdivise en 21 daïras et 61 communes (**ANDI 2013**) (**Figure 14**). Selon atlas des populations et pays du monde en 2020, la population du Batna est dénombrée de 1 128 030 habitants (**Atlas des populations et pays du monde 2020**).

I.2.3. Population d'étude

Nous avons ciblé notre étude sur des sujets adultes femmes (n=388) et hommes (n=20), résidant dans la wilaya de Batna, souffrant d'une hypothyroïdie primaire et acquise recevant un traitement de la levothyroxine (Merck KGaA, Frankfurter Str. 250, Darmstadt, Germany) et ayant un âge de 18 ans et plus. Initialement, cinq cents (500) patients ont été recrutés de façon aléatoire et après un examen minutieux basé sur un questionnaire, 92 sujets ont été exclus de l'étude (voir les critères d'exclusion dans le paragraphe ci-dessous). Au total, 408 patients atteints de l'hypothyroïdie ont été retenus dans la présente enquête.

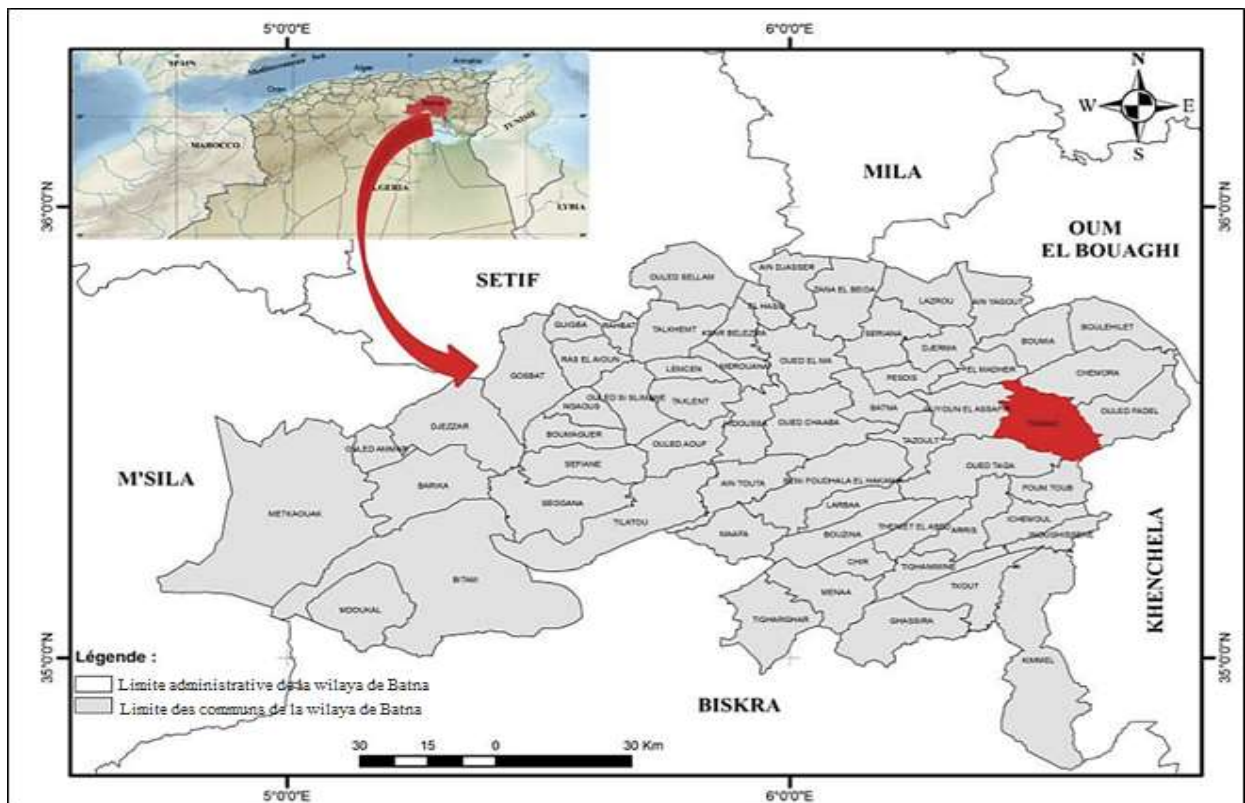


Figure 14. Situation géographique de la zone d'étude, wilaya de Batna, Algérie (Kherrou et al., 2020).

I.2.3.1. Critères de diagnostic

Le diagnostic de l'hypothyroïdie primaire s'est fait par des endocrinologues spécialistes en fonction de plusieurs paramètres dont les principaux sont les symptômes, l'échographie cervicale et les dosages hormonaux (TSH et FT4).

Globalement, la plage normale du niveau de TSH n'est pas bien définie dans notre échantillonnage à cause de différence régionale (différents laboratoires) ainsi que l'âge des participants, pour cette raison, nous nous sommes basés sur le guide de ATA/AACE (*Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association*) (Garber et al., 2012).

I.2.3.2. Critères d'exclusion

Les critères sur lesquels nous nous sommes basés pour exclure les 92 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.
- ✓ Femmes enceintes.

- ✓ Personnes nouvellement diagnostiquées par des perturbations au niveau des anticorps anti-TPO mais présentant un fonctionnement thyroïdien normal.
- ✓ Personnes ont subi une thyroïdectomie partielle avec un fonctionnement thyroïdien normal (TSH normal, sans traitement).
- ✓ Personnes ayant une hypothyroïdie congénitale ou autres types des maladies thyroïdiennes comme l'hyperthyroïdie.
- ✓ Personnes résidant hors de la wilaya de Batna.
- ✓ Personnes ayant un carcinome de la thyroïde.
- ✓ Personnes possédant des troubles psychologiques ou cognitifs.

I.2.4. Élaboration du questionnaire

Formulation et validation

Pour le recueil des données, un interrogatoire minutieux a été élaboré et cela en plusieurs étapes, une version préliminaire (32 questions) (**Annexe 1**) issue des recommandations actuelles et de la littérature a été rédigé pendant la première année de doctorat, suivi d'une restructuration et une validation interne par deux endocrinologues spécialistes en l'occurrence : Dr. Mallem Noureddine et Dr. Heddar Noureddine. Après cette première étape, une deuxième validation externe a été menée auprès de 50 patients suivis. Suite aux résultats obtenus par le biais de cette dernière étude préliminaire sur terrain, certaines modifications ont été apportées à l'interrogatoire. Celles-ci ont permis d'orienter adéquatement la confection de la version finale du questionnaire (comportait 20 questions) (**Annexe 2**).

Les sujets ont été invités à joindre à l'étude lorsqu'ils se présentaient aux cliniques pour une consultation. Le recueil de données et le remplissage du questionnaire étaient réalisés par moi-même à l'aide des infirmières, formées au préalable. Les interrogatoires non dûment complétés ont été exclus de l'étude.

La version finale du questionnaire est portée sur les :

a- Variables sociodémographiques : comprenaient : l'âge, le sexe, la profession, le statut matrimonial [célibataire, marié(e) ou veuf (ve)] et le lieu de résidence.

b- Variables anthropométriques : nous avons pris des mesures anthropométriques pour calculer les indices anthropométriques adéquats. Le poids et la taille sont effectués selon la norme standard de l'Organisation Mondiale de la Santé (**OMS 2006**). La taille et le poids de chaque sujet ont été mesurés selon la procédure recommandée en vêtements d'intérieur,

sans les chaussures. Le poids a été obtenu grâce à un pèse-personne électronique neuf avec précision de 0.1 Kg et la taille a été mesurée à l'aide d'une toise avec une précision de 0.1 cm.

Nous avons calculé indice de masse corporelle (IMC) selon la formule suivante :
 $IMC = [\text{poids (Kg)} / (\text{taille (m)})^2]$ (**Tableau 6**).

Tableau 6. Catégories de l'indice de masse corporelle(OMS 2006).

Catégories	IMC
Insuffisance pondérale	15-19.9
Poids normal	20-24.9
Surpoids	25-29.9
Classes de l'obésité	
Obésité de classe I	30-34.9
Obésité de classe II	35-39.9
Obésité de classe III	≥ 40

c- Variables de comorbidité : elles sont les suivantes

✓ **Antécédents personnels aux chirurgies de la thyroïde :** la chirurgie est le traitement recommandé pour plusieurs troubles de la glande thyroïde. Ceux-ci peuvent inclure l'un des éléments suivants : grand goitre thyroïdien ou multi-nodulaire provoquant des symptômes obstructifs de difficultés respiratoires ou de déglutition, adénome thyroïdien à nodule solitaire (une tumeur bénigne), cancer de la thyroïde, maladie de Basedow (hyperthyroïdie ou thyrotoxicose) et kyste thyroïdien récurrent où le type de nodule n'est pas clair (**Vitti et Latrofa 2012**).

✓ **Prise en charge médicale :** les médicaments qui peuvent provoquer une hypothyroïdie peuvent être des médicaments normalement utilisés pour traiter l'hyperthyroïdie ou d'autres types comme des médicaments psychique, cardiaque et pilules contraceptives.... (**Rizzo et al., 2017**).

✓ **Antécédents personnels des maladies auto-immunes :** l'hypothyroïdie auto-immune peut s'associer avec d'autres problèmes auto-immuns, notamment le diabète sucré de type 1, la maladie d'Addison (insuffisance surrénale), le vitiligo (perte de pigment de certaines zones de la peau), le lupus érythémateux disséminé, l'anémie pernicieuse, la maladie cœliaque, la maladie inflammatoire de l'intestin, la sclérose en plaques et la polyarthrite rhumatoïde (**American Thyroid Association 2010**).

✓ **Antécédents familiaux des maladies thyroïdiennes :** les antécédents familiaux sont les indicateurs les plus importants d'un risque augmenté de

l'hypothyroïdie en particulier s'ils appartiennent au premier degré : la mère, le père, les frères et les sœurs et les grands-parents.

d- Style de vie : y inclus le tabagisme avec ses deux types (actif et passif), étant donné que la majorité des patients sont des femmes. Le paramètre important sur lequel nous sommes concentrés est l'exposition à la fumée du tabac.

e- Variables cliniques : les patients ont été spécifiquement interrogés sur la présence ou l'absence des symptômes communs associés à l'hypothyroïdie, notamment l'asthénie physique, la prise du poids, la constipation, la chute et la rugosité des cheveux, la dépression et l'anxiété, les ongles cassants, la diminution de la concentration mentale, les troubles amnésiques, les crampes musculaires, la sensation de froid, la sécheresse et la pâleur de la peau, l'anorexie, la migraine, les fourmillements et les antécédents d'irrégularités menstruelles (Khandelwal et Tandon 2012 ; Carlé et al., 2015).

f- Variables paracliniques : il s'agissait des valeurs de la concentration sanguine de la TSH, de la FT4, de la FT3 et des anticorps anti-TPO, qui ont été prises d'après des fiches de consultation de chaque malade.

1.2.5. Analyses statistiques

Les analyses statistiques de l'étude transversale ont été effectuées à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics pour Windows, Version 20.0. (Armonk, NY: IBM Corp). Les valeurs de $P \leq 0.05$ ont été considérées comme statistiquement significatives. La taille d'échantillons attendue (N=408 patients) ne repose sur aucun calcul du nombre de sujets nécessaires mais sur la disponibilité des données recueillies sur une période déterminée.

Les variables saisies dans le logiciel sont subdivisées en deux types. Les variables qualitatives comme : le genre (femme/homme), la fonction de la thyroïde (hypothyroïdie, euthyroïdie), la forme de l'hypothyroïdie (fruste, franche), les tranches d'âge, les étiologies, les symptômes, les antécédents familiaux, le tabagisme, les contraceptifs hormonaux, la région de résidence. Alors que, les variables quantitatives incluses : l'indice de masse corporelle (IMC), les bilans hormonaux (TSH, FT4) et le bilan immunologique (Anti-TPO).

La concentration de TSH a été déterminée par deux méthodes. La première méthode est basée sur la forme de l'hypothyroïdie ($5.0 \mu\text{IU/mL} \leq \text{TSH} \leq 10.0 \mu\text{IU/mL}$, pour la forme fruste) et ($\text{TSH} > 10.0 \text{ mUI/mL}$ pour la forme franche) (Meng et al., 2015). La deuxième méthode, la TSH a été divisée en fonction des quartiles (Q1 < 5.090000, Q2 [5.090000 – 6.840000], Q3 [6.840000 – 11.630000], Q4 ≥ 11.630000) (Meng et al., 2015).

Pour l'analyse descriptive, les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et de pourcentages. Les variables quantitatives ne sont pas normalement distribuées même après plusieurs transformations logarithmiques, ont été exprimées en médiane (25^e-75^e percentile). Pour l'analyse comparative, nous avons réalisé le test Khi-2 d'indépendance et le test Mann Whitney pour comparer la différence entre les groupes.

Une corrélation de Spearman (r) a été effectuée pour évaluer les liens entre les paramètres étudiés (poids, IMC et TSH, FT4, anti-TPO et l'âge). Pour déterminer les facteurs associés au survenu de l'hypothyroïdie selon le genre, l'âge, la région de résidence et les étiologies et même les facteurs associés aux symptômes de l'hypothyroïdie, une modélisation à partir d'un modèle de régression logistique a été utilisée et les odds-ratio (OR) et l'intervalle de confiance (IC) à 95 % ont été présentés.

I.2.6. Considérations éthiques

Le consentement verbal ou oral des participants a été obtenu avant leur inclusion dans le projet. Tous les intervieweurs ont été préalablement informés que les données recueillies sont utilisées pour la réalisation d'un projet de thèse de doctorat. La confidentialité des données a été maintenue avec respect de l'anonymat.

I.3. Étude moléculaire (cas-témoin)

Pour atteindre nos objectifs, nous avons effectué une deuxième étude analytique cas-témoin, qui a été menée dans le Laboratoire d'Analyse Génétique des Troubles Thyroïdiens du Département de Biologie Médicale de la Faculté de Médecine, Split, Croatie sous la direction du professeur Vesna Boraska Perica.

Cinq polymorphismes ont été ciblés dans notre étude, il s'agit de rs12944194 (localisé 206 kb près du gène *SDK2*), rs791903 (de gène *IP6K3*), rs75201096 (de gène *GNA14*), rs7537605 (de gène *VAV3*) et rs2866512 (de gène *SEPS1*). Le choix de ces polymorphismes a été basé sur des études d'associations pangénomiques récentes (**Santose et al., 2014 ; Oryoji et al., 2015 ; Li et al., 2015 ; Brčić et al., 2019**)

I.3.1. Population d'étude

La population ciblée dans cette partie du projet était constituée par des consultants de trois cliniques d'endocrinologies privées : El Balsem el Chafy de la wilaya de Khenchela, la clinique d'endocrinologie de Dr Mallem et celle de Dr Heddar de la wilaya de Batna.

Deux cent vingt-six (226) sujets, d'origine ethnique arabo-berbère, étant des femmes (n= 177) et des hommes (n=49) sont inclus aléatoirement dans cette étude cas-témoins, qui a duré deux ans (2 ans), entre janvier 2016 et février 2018. Ces sujets ont été répartis en deux groupes : le premier est constitué de cent patients (100) atteints de la thyroïdite de Hashimoto avec un médian d'âge égal à 39.5 ans et recevant de la levothyroxine sodique dont 96 patients d'entre eux ayant un diagnostic d'hypothyroïdie.

Le second groupe comprenait cent vingt-six (126) volontaires avec un médian d'âge de 33 ans, issus d'une population sans aspects cliniques de maladies thyroïdiennes et avec un bilan hormonal thyroïdien normal (Anti-TPO [>34 UI / mL], TSH [0.27 – 4.7 μ IU/mL] et FT4 [12 et 22 pmol/L]). Tous les témoins ont été recrutés du service de la transfusion sanguine du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Batna. Ces témoins sont inclus dans notre étude après avoir éliminer toute pathologie thyroïdienne ou auto-immune personnelle et familiale.

Pour le groupe malade, les critères d'inclusion étaient l'âge adulte (≥ 18 ans), l'atteinte d'une hypothyroïdie primaire et acquise dont l'étiologie est la thyroïdite de Hashimoto ainsi l'obtention d'un consentement éclairé pour chaque patient. Le diagnostic de ces deux pathologies a été établi par des endocrinologues spécialistes et selon le guide *European thyroid association (ETA) guidelines : Management of Subclinical Hypothyroidism (Pearce et al., 2013)* et celui de *American Association of Clinical Endocrinologists et the American Thyroid Association (AACE/ATA)*.

Ce diagnostic est reposé sur un faisceau d'arguments cliniques, échographique, hormonal (dosage de la TSH et la FT4) et immunologique (dosage des anticorps anti-TPO). Les critères d'exclusion pour ce groupe malade étaient le refus du malade, la présence d'autres maladies auto-immunes comme le diabète type 1, le vitiligo, la maladie coéliqua, l'atteinte d'une hypothyroïdie d'étiologie autre que la thyroïdite de Hashimoto et la femme enceinte hypothyroïdienne.

I.3.2. Dosage et génotypage de l'ADN

I.3.2.1. Collecte du sang et extraction de l'ADN

Afin de faciliter la collecte des prélèvements sanguins, nous avons collaboré avec quatre laboratoires d'analyses médicales privés au niveau de la wilaya de Batna et Khenchela, ils s'agissaient des laboratoires de Saad Laoud et de Nezar de la daïra de Batna, le laboratoire

d'Ibn Sina de Merouana et un quatrième laboratoire associé à la clinique El Balsem el Chafy de la wilaya de Khenchela.

Le sang veineux prélevé de chaque patient a été recueilli dans des tubes d'EDTA (Éthylène Diamine Tétra Acétique) de 4 ml, acheminés sous froid dans une glacière au laboratoire de Biotechnologie des Molécules Bioactives et de la Physiopathologie Cellulaire (LBMBPC) pour les conserver dans le congélateur à -80°C jusqu'à une extraction ultérieure de l'ADN leucocytaire.

Pour effectuer le génotypage, nous avons transporté les tubes congelés dans de la carboglace à -78°C au Laboratoire d'Analyse Génétique des Troubles Thyroïdiens du Département de Biologie Médicale de la Faculté de Médecine, Split, Croatie. Ces analyses ont été réalisées par l'équipe de recherche en endocrinologie sous la direction du professeur Vesna Boraska Perica, en aveugle par rapport aux données cliniques et biologiques à partir du sang total.

Pour l'extraction de l'ADN génomique, nous avons utilisé un kit commercial (QIAamp DNA Blood Mini kit ; Qiagen, Hilden, Allemagne) conformément aux instructions du fabricant mais avec quelques modifications réalisées par l'équipe de **Vesna Boraska Perica (Brčić et al., 2016 ; Brčić et al., 2017)**. Ce kit fournit des méthodes simples et rapides pour la purification de l'ADN total pour une PCR fiable avec du sang total, frais ou congelé et du sang qui a été traité avec du citrate, de l'héparine ou de l'EDTA. En effet, l'extraction d'ADN par ce kit ne nécessite pas la séparation préalable des leucocytes et aussi ne nécessite aucune extraction au phénol/chloroforme, ni précipitation à l'alcool. Par ailleurs, l'ADN purifié a une taille allant jusqu'à 50 kb avec des fragments d'environ 20 à 30 kb prédominants.

Le protocole du kit d'extraction (QIAamp DNA Blood Mini kit) se fait en quatre étapes qui sont les suivantes :

- D'abord, pour effectuer la lyse des cellules sanguines, nous avons mélangé rigoureusement dans un microtube, 200 μl du sang total avec 20 μl de Protéase QIAGEN (QP) (cette enzyme permet de fragmenter les protéines et elle conserve son activité en présence de différents agents comme l'EDTA) et 200 μl de tampon de lyse (AL) qui contient du chlorhydrate de guanidine. Ce mélange est incubé de 15 min à 20 min à 56°C dans un thermomixeur et cela après une agitation au vortex pendant 1min. Une homogénéisation à 8000 tr/min pendant 15 secs a été effectuée à température de 25°C .

- Ensuite, pour assurer la fixation de l'ADN génomique à la membrane de la colonne de centrifugation QIAamp Mini, 200 µl d'éthanol (96 -100%) ont été rajoutés au mélange suivi d'une agitation au vortex pendant 1min. Puis nous avons transféré le lysat vers une colonne de centrifugation QIAamp Mini et centrifugé 2 min à 8000 tr/min à température de 25°C. La colonne permet de recueillir l'ADN sur la membrane de gel de silice.

- Puis, plusieurs lavages ont été effectués avec différents tampons pour purifier l'ADN fixé sur la membrane. Initialement, suite à une première centrifugation, 500 µl de tampon de lavage 1 (AW1) (contient du chlorhydrate de guanidine) ont été ajoutés à la colonne et centrifugé à 8000rpm pour 2 minutes. Ensuite, la colonne a été transférée dans un nouveau tube collecteur de 2 ml (pour éviter l'accumulation d'éthanol). Un volume de 500 µl de tampon de lavage 2 (AW2) a été ajouté à la colonne est centrifugée 4 minutes à une vitesse maximale de 14000 tr/min.

- Enfin, pour éluer l'ADN, la colonne a été transférée dans un microtube de 1.5 ml où 200µl de tampon AE ont été ajoutés. Les microtubes ont été incubés pendant 5 min à la température de 25°C, pour bien concentrer l'ADN, puis une centrifugation pendant 2 min à 8000 tr/min a été performée. Finalement, tous les microtubes ont été mis dans un agitateur rotatif (Bibby Scientific™ SB3) pendant 30 min. Les différentes étapes de l'extraction de l'ADN sont présentées sous forme d'un schéma (**Annexe 3**).

I.3.2.2. Contrôle de pureté et du dosage de la concentration de l'ADN

La concentration de l'ADN a été mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre Nanodrop ND-1000 (ND-1000, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) avec une absorbance à 260 nm. Le spectrophotomètre couplé à un logiciel (NanoDrop) spécial exécuté à partir d'un ordinateur avec un système d'exploitation Microsoft Windows XP.

La pureté de chaque échantillon est contrôlée en mesurant la densité optique (DO) à 260 et à 280 nm et en effectuant le rapport DO 260 nm/DO 280 nm. L'ADN est considéré pure si le rapport d'absorbance A260/A280 est autour de 1.80 (+/- 0.1). Si le rapport est sensiblement inférieur à 1.80, cela peut indiquer la présence de protéines, de phénol ou d'autres contaminants qui absorbent fortement à ou près de 280 nm. Concernant le rapport 260/230, il s'agit d'une mesure secondaire de la pureté des acides nucléiques. Les valeurs de 260/230 pour l'acide nucléique « pur » sont souvent supérieures aux valeurs de 260/280. Ils sont généralement de l'ordre de 1.8 à 2.2. Si le rapport est sensiblement inférieur, cela peut indiquer la présence de contaminants co-purifiés.

La concentration finale de l'ADN isolé était variée entre [11.56 ng/μl - 58.66 ng/μl] pour 200 μl du sang total.

Le génotypage de cinq polymorphismes rs12944194 (localisé 206 kb près du gène *SDK2*), rs791903 (*IP6K3*), rs75201096 (*GNAI4*), rs7537605 (*VAV3*) et rs2866512 (*SEPS1*) a été réalisée par la technique de la réaction polymérase en chaine (PCR) en temps réel à l'aide du système de détection de séquence ABI PRISM 7500 et des tests de génotypage *SNP TaqMan pré-développés*.

A. Principe des tests de génotypage *SNP TaqMan pré-développés*

La PCR en temps réel est basée sur la recherche et la quantification d'un marqueur fluorescent au cours de la réaction d'amplification. Le signal fluorescent est proportionnel à la quantité de l'ADN générée par la PCR. La quantification des produits amplifiés est mesurée pendant la phase exponentielle. En fait, les produits amplifiés peuvent être détectés selon deux principes : par marquage non spécifique avec des agents se liant à l'ADN double brin (Sybr Green I) et par un marquage spécifique du produit de PCR à l'aide des sondes fluorescentes (Sondes TaqMan) (Le Morvan et al., 2005).

Dans la présente étude, nous avons utilisé la technologie de TaqMan avec deux sondes discriminantes, VIC et FAM. La technologie Taqman est basée sur l'activité 5'-exonucléase de la Taq polymérase pour hydrolyser une sonde hybridée à la séquence cible sur l'amplicon durant l'étape d'hybridation/extension de la PCR. Dans ce cas, la PCR nécessite deux amorces oligonucléotidiques pour amplifier la séquence de l'ADN cible et deux sondes TaqMan : l'une s'hybridant à l'allèle sauvage, l'autre à l'allèle variant. Chaque sonde TaqMan porte un fluorochrome à l'extrémité 5' (tel que FAM : 6- carboxyfluorocéin, VIC : 4,7,2'-trichloro-7'-phényl-6-carboxyfluorescéine) et un inhibiteur de la fluorescence (quencher) [(NFQ) liant avec Minor Groove Binder (MGB)] à l'extrémité 3' qui inhibe la fluorescence des sondes intactes (Figure 15).

Lors de la réaction de la PCR, les étapes de dénaturation, d'hybridation et d'élongation se produisent comme dans une PCR ordinaire à la différence que, lors de l'étape d'hybridation, non seulement les amorces vont s'hybrider à la matrice d'ADN mais également la sonde qui est parfaitement complémentaire à la séquence d'ADN cible. Au cours de l'élongation, la Taq ADN Polymérase (AmpliTaq Gold®) va synthétiser un brin complémentaire à la matrice d'ADN cible à partir de l'amorce. Lorsqu'elle va arriver à la sonde, elle va la dégrader au fur et à mesure qu'elle avance (activité 5' exonucléase de Taq

ADN Polymerase) libérant ainsi le fluorochrome propre à la sonde qui est alors libre d'émettre sa fluorescence vu son éloignement du quencher à l'extrémité 3'.

La discrimination allélique sera ensuite réalisée à l'aide d'un programme qui mesure la fluorescence à chaque cycle de la PCR et qui permet la discrimination entre les deux allèles présents dans les échantillons testés. Par exemple, si la sonde VIC est spécifique de l'allèle muté, une augmentation de la fluorescence VIC indiquera une homozygotie pour l'allèle variant, une augmentation de FAM révélera de la présence d'un homozygote sauvage, et une augmentation des 2 signaux de fluorescence repérera la présence d'un individu hétérozygote présentant chacun des deux allèles recherchés.

Les sondes TaqMan (TaqMan® SNP Genotyping Assays) utilisées pour le génotypage de chacun des cinq polymorphismes ont été choisies à partir du site Web officiel de *Thermo Fisher Scientific* [<https://www.thermofisher.com/dz/en/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-assays/snp-genotyping-taqman-assays.html?cid=fl-wel110676>], et sont présentées dans le tableau ci-dessous (**Tableau 7**).

Tableau 7. Sondes utilisées dans l'étude

SNPs	Sonde [VIC/FAM]
rs12944194	AAAGTCAGTGCAAGGGTCACAGGCA[C/T]AGGCTGGAATGCCCTTCTAGAGAGT
rs791903	GCATCCCAAGCCCTGTCCCAGGCCT[C/G]AGGGTCCCGCCATCCTCCTTGGCTT
rs75201096	CTAGAATTCAATACCCAGACAAATA[C/T]TGATCAAGTCTAAGGGCAGAA TAAG
rs7537605	TATTAGTGATGCTGAACATTTTTTC[G/A]TATAAATATTAGCCATCTGTATGTC
rs28665122	GCGCGCCCGGACGCGGTCGTGGTCC[C/T]GGCCAATCGCAGGCCGACCCCGCCC

Allèle 1 = colorant VIC™, Allèle 2 = colorant FAM™

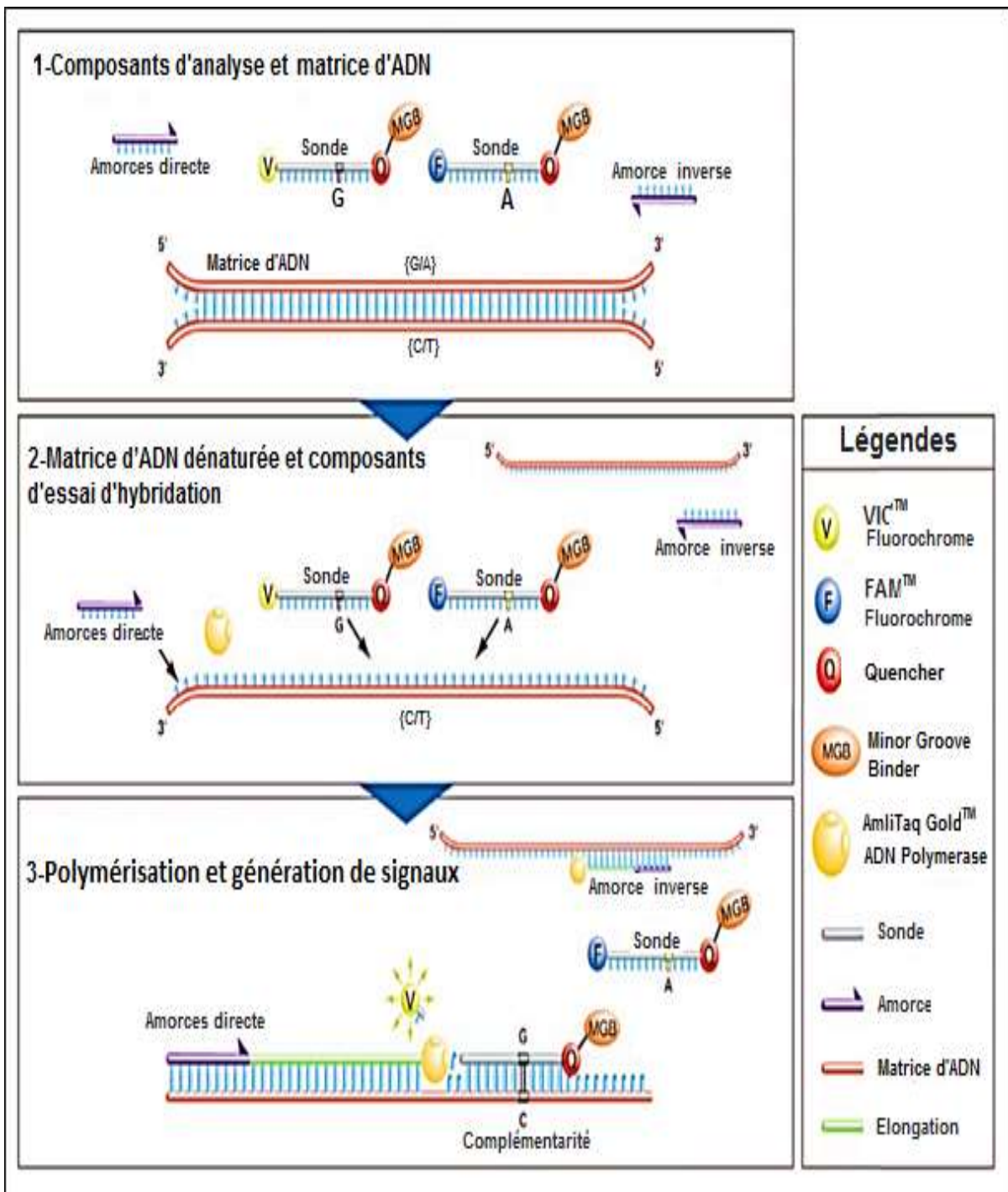


Figure 15. Explication schématique du principe de la sonde fluorescente TaqMan® SNP Genotyping Assays pré-développé (Schleinitz et al., 2011)

(1) Composants du test et matrice d'ADN : amorces directes et inverses pour amplifier la séquence polymorphe d'intérêt, deux sondes marquées par un colorant au site 5' pour une détection spécifique à l'allèle. La fluorescence est éteinte par un NFQ au site 3'. Un liant de petit sillon à l'extrémité 3' stabilise le complexe sonde/matrice. (2) Modèle dénaturé et composants de l'essai d'hybridation. (3) Polymérisation et génération de signal : la Taq polymérase commence à synthétiser un nouveau brin et rencontre la sonde hybridée. Le colorant fluorescent lié en 5' de la sonde appropriée est séparé (activité exonucléase 5'→3' de la Taq polymérase). Le signal de fluorescence n'est plus éteint et peut maintenant être détecté avec une excitation laser.

B. Description du protocole

Le mélange réactionnel pour le génotypage des trois SNPs (rs12944194, rs791903, rs75201096) est constitué de 5 µl de Master Mix universel, 0.125 µl du mélange de sondes TaqMan pour chacun des SNPs, 0.125 µl de tampon Tris-EDTA, 4.25 µl d'eau distillée pour la dilution. 0.5 µl d'ADN génomique ajouté à chaque puits de plaque et 0.5 µl d'eau distillée ajoutée au premier et au dernier puits au lieu de l'ADN génomique (considéré comme un contrôle négatif).

Tandis que, les concentrations du mélange réactionnel pour le génotypage des deux SNPs (rs7537605 et rs28665122) ont été les mêmes mentionnées auparavant pour le Master Mix universel, les sondes et le tampon Tris-EDTA à l'exception de 3.75 µl d'eau distillée pour la dilution, 1 µl d'ADN génomique et 1 µl d'eau distillée (pour le contrôle négatif). Par la suite, après l'ajout du mélange dans la plaque de 96 puits. Cette dernière a été fermée par un film optique et centrifugé brièvement pendant 1 min. Ensuite, la plaque préparée est introduite dans l'appareil de la PCR en temps réel (7500 Real Time PCR System). Concernant le programme de la PCR est le même pour les 5 SNPs. Les conditions de la réaction d'amplification comportent deux principales phases :

1- La phase d'incubation a pour but l'activation de l'enzyme de l'ADN polymérase, elle se déroule dans les conditions suivantes : 60°C pendant 1 min et 95°C pendant 10 min.

2- La phase de dénaturation, d'hybridation et d'élongation (de 40 cycles) se succèdent dans les conditions suivantes : 92°C pendant 15 secs et 60°C pendant 1min.

C. Lecture et analyse des plaques

Les signaux fluorescents sont lus automatiquement à l'aide d'un système de détection de séquence ABI PRISM 7500 v2.0.6 (Windows XP) (Applied Biosystems, Foster City, USA) destiné à l'instrumentation PCR en temps réel.

Le graphique de discrimination allélique ci-dessous représente un exemple du résultat de génotypage de SNP rs12944194 de notre étude, soit l'allèle C est représenté par VIC, tandis que l'allèle T est représenté par FAM (**Figure 16**).

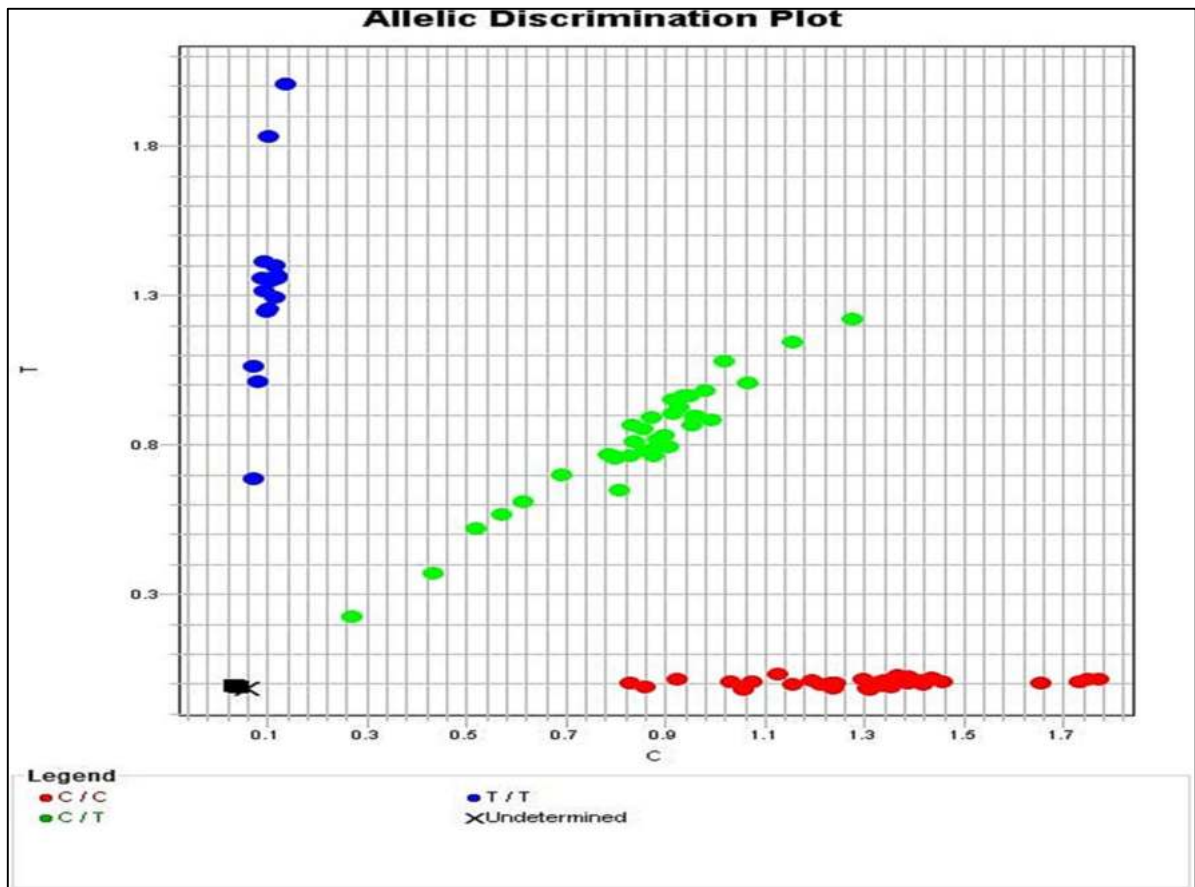


Figure 16. Diagramme de discrimination allélique du polymorphisme rs12944194 localisé 206 kb près du gène *SDK2*.

I.3.3. Analyses statistiques

L'étude statistique de cette partie de notre étude a été effectuée par le logiciel Plink version 1.07 (Purcell *et al.*, 2007) et par IBM SPSS Statistics pour Windows, version 20.0. (Armonk, NY: IBM Corp). Une analyse d'association préalable nous a permis de vérifier la conformité des génotypes de cinq polymorphismes étudiés à l'équilibre de Hardy-Weinberg (EHW) en utilisant un test exact (Wigginton *et al.*, 2005).

Les données de notre étude sont présentées sous trois formes : la moyenne \pm écart-type pour les variables quantitatives avec une distribution normale comme dans le cas : la TSH et la FT4. La médiane avec un intervalle interquartile (25^e-75^e percentile) pour les variables quantitatives qui ne suivent pas la loi normale telles que l'âge, l'IMC et les anti-TPO. L'effectif et les pourcentages pour les variables qualitatives (genre et différents types allélique et génotypique).

Le test χ^2 d'indépendance a été utilisé pour évaluer les différences entre les groupes pour les variables catégorielles. Le test t de Student pour les échantillons indépendants après avoir testé la normalité par le test de Kolmogorov-Smirnov et l'homogénéité de la distribution

des variances par le test de Levene. Pour les variables quantitatives qui ne suivent pas une loi normale même après plusieurs transformations, nous avons utilisé le test Mann–Whitney.

L'association allélique et génotypique des cinq polymorphismes avec l'hypothyroïdie ainsi qu'avec la thyroïdite de Hashimoto a été testée par le modèle de la régression logistique ajusté pour l'âge. Les odds ratios (OR) et les intervalles de confiance (IC) à 95% ont été calculés à l'aide de l'analyse de régression logistique binaire pour déterminer les associations entre les génotypes et le risque de l'hypothyroïdie et de la thyroïdite Hashimoto.

En outre, l'association allélique de ces polymorphismes avec les paramètres biologiques (TSH, FT4 et anti-TPO) a été testée par l'utilisation d'un modèle de la régression linéaire ajustée pour l'âge chez les femmes hypothyroïdiennes seulement. Les différences de moyennes de TSH et de FT4 entre les porteurs des trois génotypes des 5 polymorphismes ont été calculées par ANOVA suivies du test de Tukey tandis que la différence de médiane des anti-TPO a été analysée par le test de kruskal Wallis.

La confiance dans les résultats sera généralement plus faible si elle est effectuée dans le cadre d'une analyse de comparaison multiple, plutôt que d'une analyse de comparaison unique. Par conséquent, pour résoudre le problème des comparaisons multiples, une correction de Bonferroni a été appliquée aux comparaisons.

I.3.4. Considérations éthiques

Le consentement écrit pour une éventuelle analyse moléculaire des gènes impliqués dans la thyroïdite de Hashimoto a été recueilli pour chacun des malades et pour les témoins (**Annexes 4 et 5**) et l'étude a été menée conformément aux principes de la déclaration d'Helsinki.

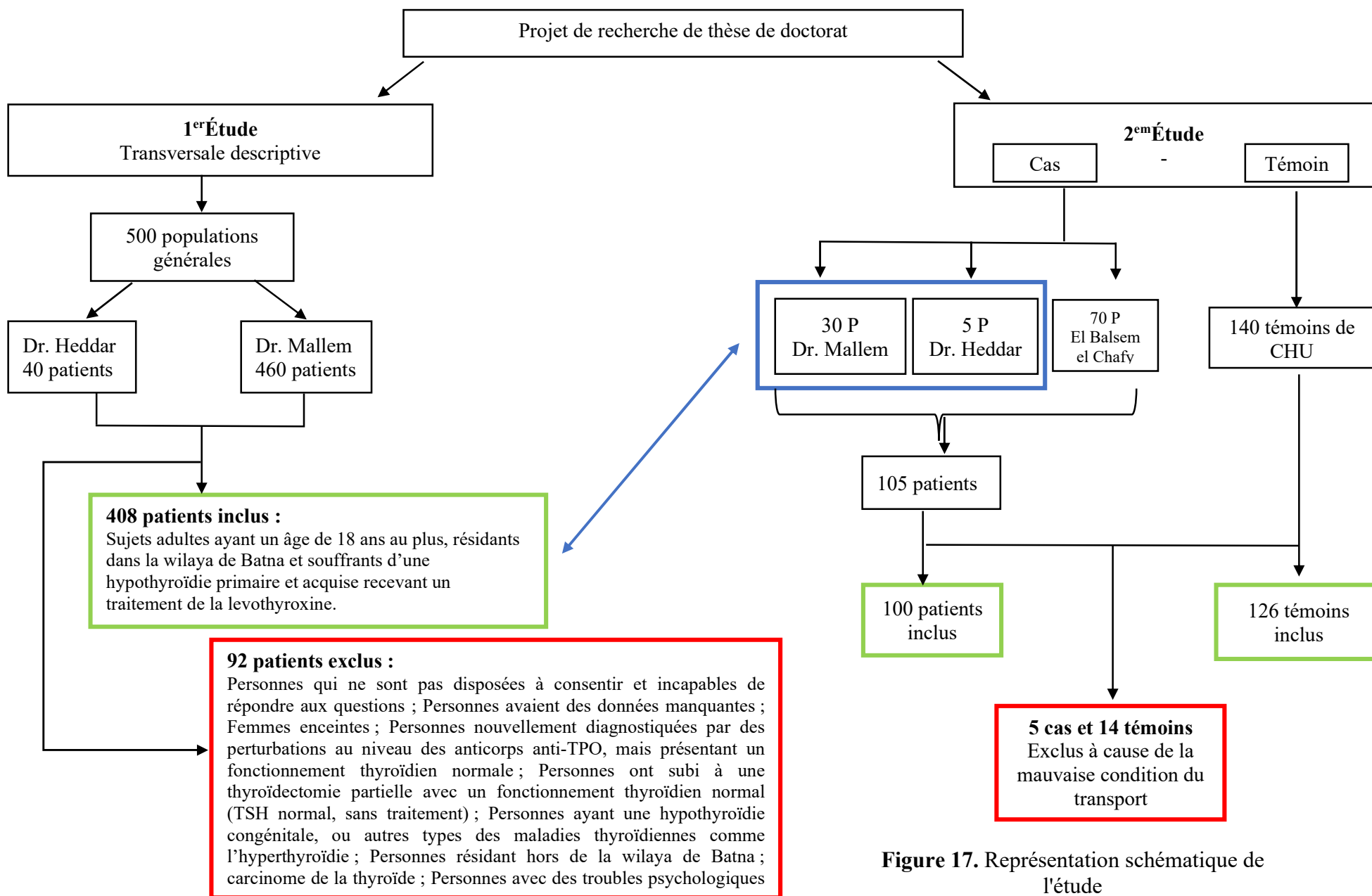


Figure 17. Représentation schématique de l'étude

Chapitre II

RESULTATS ET DISCUSSION

II.1. Étude transversale

II.1.1. Caractéristiques des participants

Les données démographiques (le genre, l'âge et la région de la résidence) ainsi que les données étiologiques, cliniques et paracliniques (les symptômes et les bilans thyroïdiens et immunologiques) et certains facteurs comme (le tabagisme, la pilule contraceptive et les antécédents familiaux) des patients colligés sont rapportées dans le tableau ci-dessous (**Tableau 8**).

Du janvier 2016 au février 2018, nous avons pu recueillir quatre cent huit (408) sujets atteints d'hypothyroïdie primaire répondant aux critères de notre étude. La fréquence des patients ayant développé une euthyroïdie par rapport à l'ensemble des sujets recrutés était quatre-vingt-seize (96) cas (**Tableau 8**)

II.1.2. Répartition des patients selon les variables sociodémographiques

Dans notre questionnaire, nous avons ciblé cinq variables sociodémographiques suivantes : l'âge, le genre, le lieu de résidence, la profession et le statut matrimonial. Cependant, les deux dernières variables ont été retirées de l'étude en raison de manque d'informations pour tous nos patients.

II.1.2.1. Répartition des patients selon l'âge et le genre

Les patients recrutés dans cette étude avaient un âge qui varie entre 18 ans et 84 ans avec une médiane de 39 ans [31-50 ans]. Il est à noter que les malades âgés de moins de 18 ans ne sont pas pris en considération. La répartition de nos malades selon l'âge indique que l'âge compris entre [30-39 ans] représente la tranche d'âge la plus touchée par l'hypothyroïdie primaire et acquise avec un effectif de 123 cas (30.1%), suivi par les tranches d'âge [18-29 ans] et [40-49ans] ayant un même effectif de 87 cas (21.3%) (**Tableau 8**).

De plus, la lecture du tableau ci-dessous (**Tableau 8**) nous a permis de révéler que la quasi-totalité des patients recrutés dans cette étude étaient de sexe féminin avec un pourcentage de (95.1%) et un sexe-ratio (homme : femme) égal à [1 :19.4]. Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature (**Canaris et al., 2000 ; Åsvold et al., 2013 ; Biryukova et al., 2020 ; Joshi et al., 2020**).

Tableau 8. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude.

	N° total	Fréquence
Genre		
Hommes	20	(4.9%)
Femmes	388	(95.1%)
Fonction thyroïdienne		
Euthyroïdie	96	(23.5%)
Hypothyroïdie	312	(76.5%)
Formes de l'hypothyroïdie		
Fruste	218	(69.9%)
Franche	94	(30.1%)
Âge (ans)		
[18-29]	87	(21.3%)
[30-39]	123	(30.1%)
[40-49]	87	(21.3%)
[50-59]	77	(18.9%)
[≥60]	34	(8.3%)
Etiologies		
Thyroïdites de Hashimoto	265	(64.95%)
Thyroïdites de post-partum	37	(9.07%)
Causes iatrogènes	83	(20.34%)
Causes idiopathiques	23	(5.64%)
Symptômes		
Oui	327	(80.9%)
Non	77	(20.8%)
Antécédents familiaux		
Oui	268	(65.8%)
Non	139	(34.2%)
Tabagisme		
Oui	141	(35.2%)
Non	259	(64.8%)
Pilules contraceptives		
Oui	103	(26.1%)
Non	292	(73.9%)
Région de résidence		
Zone des plaines	192	(47.1%)
Zone de montagnes	172	(42.2%)
Zone des parcours	36	(10.8%)
Paramètres paracliniques		
	Médiane	25^e-75^e percentile
IMC (Kg/m²)	26.8	(23.5- 30.8)
TSH (µIU/mL)	6.8	(5.09- 11.6)
FT4 (pmol/L)	13.5	(10.9- 15.9)
Anti-TPO (UI/mL)	334.26	(152.25-597.14)

Les données qualitatives présentées en pourcentages (%) ; les données quantitatives présentées par une médiane avec un intervalle interquartile (25^e-75^e percentile). IMC : indice de masse corporelle.

Saha et al., (2007), ont trouvé que l'hypothyroïdie est plus répandue dans la tranche d'âge de [36-45ans] avec un pourcentage de 40.5%. D'ailleurs, **Unnikrishnan et al., (2013)** ont signalé que la prévalence de l'hypothyroïdie est plus élevée chez les patients âgés de [46 à 54 ans] avec une prédominance féminine (54.70%). **Cyriac et al., (2015)** ont rapporté que la prévalence de l'hypothyroïdie est plus élevée chez les sujets ayant un âge de [18 à 30 ans] avec une fréquence de (48.6%). L'âge moyen de cette population étudiée était 31.8±7.8 ans.

Cette différence entre les études peut être attribuée aux différents facteurs comme les origines ethniques, géographiques et environnementaux des malades (Aryal *et al.*, 2010).

Pour étudier les associations entre les facteurs notamment : les symptômes, les antécédents familiaux, la région de résidence et les paramètres biologiques comme la TSH, la FT4 et les anti-TPO et la survenue de l'hypothyroïdie selon le genre et l'âge, un modèle de la régression logistique a été réalisé et les résultats obtenus sont présentés dans les **tableaux 9, 10 et 11**.

Selon le genre, nous n'avons pas détecté des associations statistiquement significatives entre le risque de survenue de l'hypothyroïdie et les facteurs étudiés (l'âge, les symptômes, les antécédents familiaux, la région de résidence, la TSH et la FT4) (**Tableau 9**).

Tableau 9. Résultats d'analyse de la régression logistique des risques de survenue l'hypothyroïdie par rapport au genre.

Facteurs	Hommes		Femmes	
	OR (IC 95%)	Valeur P	OR (IC 95%)	Valeur P
Âge (ans)				
[18-29]	0.396 (0.090–1.741)	0.220	2.525 (0.574–11.097)	0.220
[30-39]	0.993 (0.372–2.647)	0.988	1.007 (0.378–2.686)	0.988
[40-49]	1.624 (0.605–4.359)	0.335	0.616 (0.229–1.652)	0.335
[50-59]	1.463 (0.515–4.156)	0.475	0.684 (0.241–1.942)	0.475
[≥60]	0.566 (0.073–4.364)	0.585	1.766 (0.229–13.614)	0.585
Symptômes	0.413 (0.159–1.075)	0.070	2.421 (0.931–6.301)	0.070
Antécédents familiaux				
1 ^{er} degré	1.335 (0.541–3.293)	0.531	0.749 (0.304–1.849)	0.531
2 ^{em} degré	1.420 (0.576–3.505)	0.447	0.704 (0.285–1.738)	0.447
Statut tabagique				
Tabagisme actif	—	—	—	—
Tabagisme passif	2.885 (1.150–7.234)	0.024	10.833 (5.997–19.569)	<0.001
Région de résidence				
Zone des plaines	0.732 (0.293–1.829)	0.504	1.367 (0.547–3.418)	0.504
Zone de montagnes	1.118 (0.453–2.759)	0.810	0.895 (0.362–2.209)	0.810
Zone des parcours	1.579 (0.443–5.630)	0.481	0.633 (0.178–2.258)	0.481
TSH (µIU/mL)				
Quartile 1	Référence		Référence	
Quartile 2	1.362 (0.455–4.075)	0.581	0.734 (0.245–2.197)	0.581
Quartile 3	0.653 (0.179–2.387)	0.519	1.531 (0.419–5.597)	0.519
Quartile 4	0.327 (0.064–1.658)	0.177	3.062 (0.603–15.551)	0.177
FT4 (pmol/L)				
≥ 12	Référence		Référence	
< 12	0.378 (0.083–1.721)	0.208	2.645 (0.581–12.046)	0.208
Anti-TPO (UI/mL)				
Négative	Référence		Référence	
Positive	0.057 (0.030–0.108)	<0.001	17.500 (9.253–33.098)	<0.001

*Les données sont présentées OR (IC à 95%); les statistiques ont été réalisées à l'aide de la régression logistique ; la classification de la zone de résidence est classée selon (ANDI 2013) ; la TSH a été présentée par les quartiles : Q1 < 5.090000, Q2 [5.090000 – 6.840000], Q3 [6.840000 – 11.630000], Q4 ≥ 11.630000 ; Anti-TPO négative (5-34 UI/mL).

D'après les résultats obtenus dans notre étude, nous avons remarqué que parmi les 408 malades, uniquement 141 cas (35.2%) ont été exposés à la fumée de tabac (tabagisme passif) (**Tableau 8**). De plus, nous avons trouvé que le tabagisme passif est un facteur puissant pour l'apparition de l'hypothyroïdie chez les deux sexes mais son effet chez les femmes [OR (IC95%) : 10.833 (5.997–19.569), $P < 0.001$] était huit fois plus élevé que chez les hommes [OR (IC95%) : 2.885 (1.150–7.234), $P = 0.024$] (**Tableau 9**). L'interprétation de nos résultats dans ce côté est difficile car la plupart des études réalisées dans ce contexte sont fondées sur le tabagisme actif.

Il est présumé que le tabagisme est associé au développement de nombreuses maladies auto-immunes notamment : la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la sclérose en plaques, la maladie de Basedow et la cirrhose biliaire primitive (**Prummel et Wiersinga 1993 ; Karlson et al., 1999 ; Parikh-Patel et al., 2001**). De plus, il a été signalé que l'exposition à la fumée de tabac avait des effets variables sur la fonction thyroïdienne (**Kim et al., 2019**).

Une méta-analyse de 273 études publiée en 2002 n'a pas pu trouver une association entre le tabagisme et l'hypothyroïdie (**Vestergaard 2002**). Une décennie plus tard, de nombreuses études ont fourni des preuves solides que le tabagisme a une action protectrice contre l'hypothyroïdie (**Asvold et al., 2007 ; Cho et al., 2010 ; Mehran et al., 2012 ; Wiersinga 2013**).

Un grand nombre d'études ayant utilisé un questionnaire pour évaluer le statut tabagique ont montré que les fumeurs avaient des taux d'hormones thyroïdiennes plus élevés que les non-fumeurs (**Fisher et al., 1997 ; Knudsen et al., 2002 ; Jordeet et Sundsfjord 2006**) mais des résultats obtenus à partir d'autres études n'ont pas montré cet effet (**Nyström et al., 1993 ; Vestergaard et al., 2002**). En outre, d'autres études ont révélé que les fumeurs présentaient des taux d'anticorps anti-TPO plus faibles que les non-fumeurs, ce qui suggère une prévalence plus faible de l'hypothyroïdie auto-immune chez les fumeurs que chez les non-fumeurs (**Strieder et al., 2003 ; Belin et al., 2004**).

Une étude longitudinale suédoise menée sur une zone suffisamment iodée, a rapporté une association positive entre le tabagisme et l'hypothyroïdie (**Nyström et al., 1993**) mais l'augmentation de l'incidence de l'hypothyroïdie dans cette étude n'a apparemment été trouvée que chez les ex-fumeurs. Par contre, d'autres études réalisées dans des zones où l'iode est insuffisant, n'ont pas pu détecter une association entre le tabagisme et l'hypothyroïdie (**Bartalena et al., 1989 ; Ericsson et Lindgärde 1991 ; Prummel et Wiersinga 1993**).

Les résultats de l'étude de **Knudsen et al., (2002)** ont révélé que la prévalence de l'hypothyroïdie a été réduite d'environ de 50% chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs où les fumeurs avaient des taux de TSH sérique significativement plus faibles.

En effet, plusieurs études ont clairement démontré que le tabagisme a un pouvoir protecteur contre l'hypothyroïdie auto-immune dont quatre études rapportent une prévalence plus faible des anticorps thyroïdiens chez les fumeurs. Dans la cohorte d'Amsterdam basée sur les maladies auto-immunes thyroïdiennes, cette étude a montré que 25% de fumeurs ayant des anticorps anti-TPO, tandis que, 52% des non-fumeur possédant ces anticorps (**Strieder et al., 2003**). En plus, dans l'étude de NHANES III, les anti-TPO étaient présents chez 11% des fumeurs contre 18% chez les non-fumeurs [OR (IC 95%) : 0.57 (0.48-0.67)] (**Belin et al., 2004**). Des résultats similaires ont été obtenus au Danemark et à Téhéran (où l'association était plus forte pour l'anti-Tg que pour l'anti-TPO) (**Pedersen et al., 2008 ; Mehran et al., 2012**).

Au cours du suivi de la cohorte d'Amsterdam sur les maladies thyroïdiennes auto-immunes, l'arrêt du tabagisme chez les sujets n'ayant pas d'anticorps thyroïdiens au départ a augmenté le risque de développer les anti-TPO et/ou les anti-Tg (**Effraimidis et al., 2009**). Ces résultats ont été confirmés par l'étude de **Carlé et al., (2012)**. Le risque accru de développer une hypothyroïdie auto-immune lors de l'arrêt du tabac était cependant transitoire où il supprimait la production de l'oxyde nitrique synthase inductible et de la cyclooxygénase-2 par les macrophages (**Caturegli et al., 2012**).

Le mécanisme de l'effet protecteur du tabagisme sur l'hypothyroïdie n'est pas clair. Certaines chercheurs ont indiqué que la nicotine pourrait avoir un rôle dans cette protection (**Huang et al., 2019**). Il est supposé que la nicotine augmentait la suppression immunitaire des lymphocytes médiées par les Tregs via le récepteur nicotinique de l'acétylcholine $\alpha 7$ ($\alpha 7$ nAChR) (**Wang et al., 2010**). De même, il est suggéré que l'exposition au tabagisme inhibe la production de cytokines de type Th1 et peut conduire à une amélioration de la réponse Th2 (**Arnson et al., 2010**).

Étant donné que la thyroïdite de Hashimoto était principalement considérée comme une maladie causée par une production accrue de Th1, alors que la maladie de Basedow peut être causée par l'amélioration de la réponse Th2, l'effet suppressif du tabagisme sur la réponse Th1 et l'amélioration résultante de la réponse Th2 peuvent expliquer la diminution du risque de l'hypothyroïdie et le risque accru d'hyperthyroïdie chez les fumeurs (**Sawicka-Gutaj et al., 2014**). L'effet du tabagisme sur l'hyperthyroïdie et l'hypothyroïdie est intéressant et des

recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents.

Dans notre étude, nous avons trouvé que la relation entre le tabagisme passif et l'hypothyroïdie présente plusieurs limites notamment le manque d'informations suffisantes concernant l'exposition des malades à la fumée de la cigarette, la durée et le nombre de fois. De plus, notre étude est une étude transversale où c'est difficile de mettre en évidence une relation entre la fumée de tabac et l'hypothyroïdie dans notre population.

Concernant les anti-TPO, nos résultats ont montré que les femmes ayant un risque 17 fois d'avoir un bilan positif des anti-TPO par rapport aux hommes [OR (IC95%) : 17.500 (9.253–33.098), $P < 0.001$]. En outre, nous avons signalé que la médiane d'anti-TPO était également plus élevée chez les femmes que chez les hommes (335.80 vs 322.60 UI/mL) (**Figure 18**).

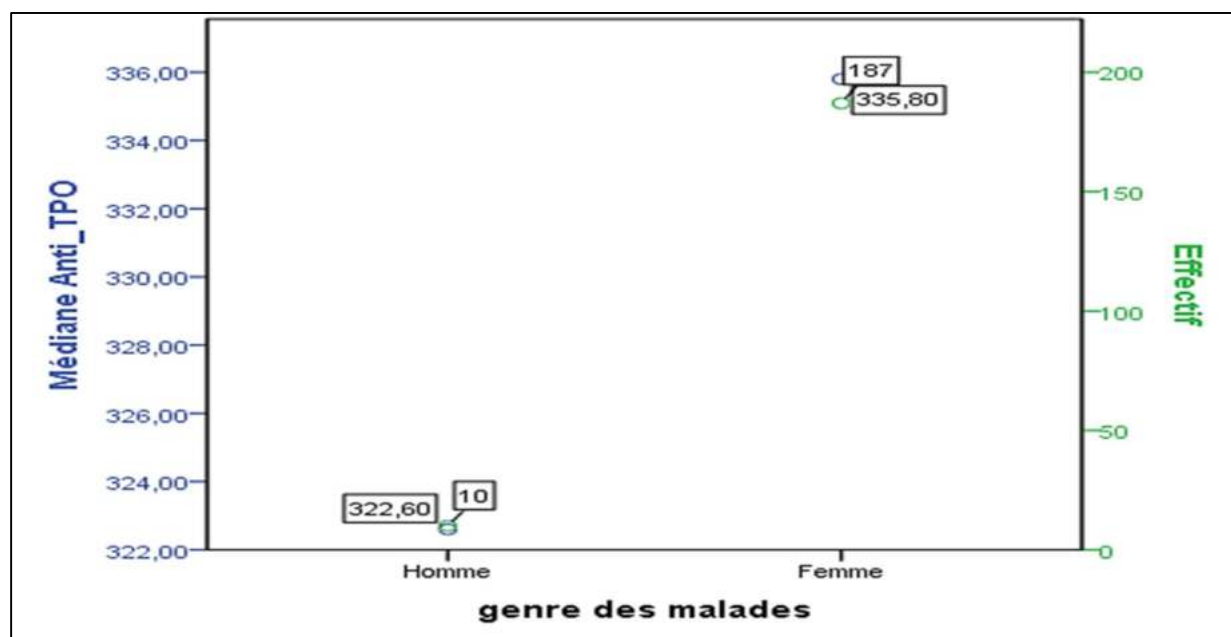


Figure 18. Représentation graphique de la médiane des anti-TPO des femmes et des hommes.

Concernant les résultats des anti-TPO, nos observations sont cohérentes avec les conclusions d'autres études (Unnikrishnan *et al.*, 2013 ; Dhakal *et al.*, 2017 ; Tipu *et al.*, 2018). D'ailleurs, une étude prospective réalisée en Iran (ville de Téhéran) dans le but d'analyser la prévalence et l'incidence de l'auto-immunité thyroïdienne et l'évolution naturelle des anticorps anti-TPO sur 5783 malades, 742 malades entre eux (12.8%) présentaient un bilan positif pour les anti-TPO avec une prévalence plus élevée chez les femmes que chez les hommes (16.0 vs 8.5%, $P = 0.001$) (Amouzegar *et al.*, 2017).

D'ailleurs, l'étude de **Shrestha et al., (2019)** réalisée en Népal (ville de Katmandu) indiquait que sur les 768 échantillons analysés pour l'étude, 79.9% étaient des femmes et 20.1% étaient des hommes. Un total de 205 patients (26.7%) étaient positifs pour les anticorps anti-TPO dont 83.4% étaient des femmes et 16.6% étaient des hommes (**Shrestha et al., 2019**). La moyenne des anticorps anti-TPO était également plus élevée chez les femmes que chez les hommes (61.01 vs 48.20 UI/mL) (**Shrestha et al., 2019**).

En fait, les anticorps anti-TPO présents dans près de 90 % des thyroïdites d'Hashimoto (**Wiersinga 2018**) et les raisons de l'augmentation de sa prévalence chez les femmes par rapport aux hommes sont détaillées dans le paragraphe suivant.

Les femmes ont des réponses immunitaires humorales et cellulaires plus fortes et des taux de lymphocytes T CD4⁺ plus élevés après l'immunisation (**Fairweather et al., 2008**). L'une des raisons des différences observées (entre les femmes et les hommes) pourrait être les effets modulateurs immunitaires importants des œstrogènes où les cellules immunitaires portent des récepteurs pour les œstrogènes, la testostérone et la progestérone (**Zandman-Goddard et al., 2007**).

À des concentrations élevées (pendant la grossesse), les œstrogènes inhibent les voies pro-inflammatoires Th-1 (dont TNF α , IL-1 β et IL-6) et stimulent les voies anti-inflammatoires Th-2 (dont IL-4, IL-10 et TGF β). À l'inverse, à de faibles niveaux (observé après la ménopause), les œstrogènes stimulent les voies pro-inflammatoires (dont le TNF α et l'IL1- β) (**Ngo et al., 2014 ; Straub 2007**). En général, la progestérone agit de manière anti-inflammatoire en inhibant l'activation des macrophages, la production d'oxyde nitrique et la production d'IFN- γ par les cellules NK (**Ngo et al., 2014**).

En plus, chez la femme, l'un des deux chromosomes X est inactivé dans chaque cellule, habituellement le rapport d'inactivation est de 50 :50 pour les chromosomes X paternels et maternels. Cependant, chez certaines femmes, on observe une inactivation asymétrique qui pourrait conduire à des niveaux insuffisamment élevés d'antigènes spécifiques pour induire l'auto-tolérance. La corrélation entre l'inactivation asymétrique du chromosome X et le taux d'anticorps anti-TPO était plus forte chez les jumeaux dizygotés que chez les jumeaux monozygotés, ce qui confirme l'hypothèse selon laquelle l'inactivation est plus importante pour la manifestation de la maladie que les gènes eux-mêmes (**Fröhlich et Wahl 2017**).

Les tableaux 10 et 11 présentent les résultats obtenus à la suite de l'analyse de la régression logistique des facteurs de risque liés à l'hypothyroïdie selon l'âge

Tableau 10. Résultats d'analyse de la régression logistique des facteurs de risques liés à l'hypothyroïdie par rapport à l'âge.

Facteurs	[18-29]		[30-39]		[40-49]	
	OR (IC 95%)	Valeur <i>P</i>	OR (IC 95%)	Valeur <i>P</i>	OR (IC 95%)	Valeur <i>P</i>
Genre						
Homme	0.396 (0.090–1.741)	0.220	0.993 (0.372–2.647)	0.988	1.624 (0.605–4.359)	0.335
Femme	2.525(0.574–11.097)	0.220	1.007 (0.378–2.686)	0.988	0.616 (0.229–1.652)	0.335
Symptômes	0.674 (0.382–1.192)	0.175	1.192 (0.685–2.073)	0.535	1.167 (0.627–2.173)	0.626
Tabagisme	1.045 (0.636–1.719)	0.861	0.811 (0.516–1.274)	0.363	1.725 (1.061–2.803)	0.028
Région de résidence						
Zone des parcours	1.007 (0.462–2.193)	0.986	1.327 (0.679–2.593)	0.408	0.715 (0.306–1.670)	0.438
Zone des plaines	1.408 (0.875–2.266)	0.158	0.784 (0.512–1.200)	0.263	0.737 (0.456–1.191)	0.213
Zone de montagnes	0.698 (0.427–1.140)	0.151	1.145 (0.747–1.754)	0.535	1.523 (0.946–2.451)	0.083
Étiologies						
Causes iatrogènes	0.533 (0.274–1.036)	0.064	1.312 (0.762–2.260)	0.328	0.994 (0.552–1.792)	0.985
Thyroïdites auto-immunes	1.886 (0.969–3.671)	<u>0.062</u>	0.766 (0.445–1.319)	0.337	1.010 (0.560–1.820)	0.974
TSH (μIU/mL)						
Quartile 1	Référence		Référence		Référence	
Quartile 2	2.987 (1.351–6.604)	0.007	0.864 (0.468–1.594)	0.640	1.109 (0.590–2.082)	0.748
Quartile 3	2.385 (1.061–5.362)	0.035	1.200 (0.664–2.170)	0.546	0.751 (0.386–1.461)	0.399
Quartile 4	3.943 (1.807–8.604)	0.001	1.129 (0.621–2.054)	0.690	0.544 (0.267–1.106)	0.093
FT4 (pmol/L)						
≥ 12	Référence		Référence		Référence	
< 12	1.508 (0.884–2.573)	0.132	0.936 (0.564–1.551)	0.797	0.887 (0.491–1.602)	0.691
Anti-TPO (UI/mL)						
Négative	Référence		Référence		Référence	
Positive	0.702 (0.148–3.333)	0.656	0.729 (0.190–2.795)	0.645	1.555 (0.447–5.409)	0.487

*Les données sont présentées OR (IC à 95%) ; les statistiques ont été réalisées à l'aide de la régression logistique ; la classification de la zone de résidence est classée selon (ANDI 2013) ; la TSH a été présentée par les quartiles : Q1 < 5.090000, Q2 [5.090000 – 6.840000], Q3 [6.840000 – 11.630000], Q4 ≥ 11.630000 ; Anti-TPO négative (5-34 UI/mL).

Tableau 11. Résultats d'analyse de la régression logistique des facteurs de risques liés à l'hypothyroïdie par rapport à l'âge (suite).

Facteurs	[50-59]		[≥60]	
	OR (IC 95%)	Valeur <i>P</i>	OR (IC 95%)	Valeur <i>P</i>
Genre				
Homme	1.463 (0.515–4.156)	0.475	0.566 (0.073–4.364)	0.585
Femme	0.684 (0.241–1.942)	0.475	1.766 (0.229–13.614)	0.585
Symptômes	1.489 (0.744–2.979)	0.261	0.572 (0.253–1.290)	0.178
Tabagisme	0.697 (0.400–1.213)	0.201	1.054 (0.503–2.212)	0.889
Région de résidence				
Zone des parcours	0.692 (0.281–1.707)	0.425	1.570 (0.573–4.303)	0.380
Zone des plaines	1.180 (0.718–1.937)	0.514	1.279 (0.633–2.585)	0.493
Zone de montagnes	0.958 (0.580–1.584)	0.868	0.626 (0.297–1.321)	0.219
Etiologies				
Causes iatrogènes	1.845 (1.028–3.310)	0.040	1.938 (0.870–1.320)	0.106
Thyroidites auto-immunes	0.544 (0.303–0.976)	0.041	0.490 (0.219–1.099)	0.084
TSH (μIU/mL)				
Quartile 1	Référence		Référence	
Quartile 2	0.585 (0.295–1.160)	0.125	0.469 (0.169–1.302)	0.146
Quartile 3	0.669 (0.343–1.306)	0.239	0.553 (0.208–1.466)	0.234
Quartile 4	0.516 (0.254–1.046)	0.066	0.652 (0.255–1.671)	0.373
FT4 (pmol/L)				
≥ 12	Référence		Référence	
< 12	0.884 (0.462–1.690)	0.709	0.632 (0.228–1.754)	0.379
Anti-TPO (UI/mL)				
Négative	Référence		Référence	
Positive	1.075 (0.224 –5.166)	0.927	–	–

*Les données sont présentées OR (IC à 95%) ; les statistiques ont été réalisées à l'aide de la régression logistique ; la classification de la zone de résidence est classée selon (ANDI 2013) ; la TSH a été présentée par les quartiles : Q1 < 5.090000, Q2 [5.090000 – 6.840000], Q3 [6.840000 – 11.630000], Q4 ≥ 11.630000 ; Anti-TPO négative (5-34 UI/mL).

Nous avons constaté que les malades dont l'âge est compris entre [18 et 29 ans], avaient un risque multiplié deux à trois fois d'avoir des quartiles de TSH augmenté [2^{em} quartile : OR (IC95%) : 2.987 (1.351–6.604), $P=0.007$], [3^{em} quartile : OR (IC95%) : 2.385 (1.061–5.362), $P=0.035$] et [4^{em} quartile : OR (95%) : 3.943 (1.807–8.604), $P=0.001$] respectivement (**Tableau 10**). En outre, le tabagisme augmente le risque d'avoir l'hypothyroïdie pour la tranche d'âge [40-49 ans] [OR (95%) : 1.725 (1.061–2.803), $P=0.028$] (**Tableau 10**).

Le mode de vie est associé à diverses maladies endocriniennes notamment les maladies thyroïdiennes, dans ce contexte, les chercheurs se sont intéressés à la relation entre le mode de vie et l'hypothyroïdie (**Wu et al., 2021**). Par rapport à une durée de sommeil de 7 à 8 heures, une durée de sommeil plus longue était associée à un risque accru de l'hypothyroïdie fruste (**Kim et al., 2019**). Les personnes sédentaires avaient des taux de TSH plus élevés que celles qui faisaient de l'exercice régulièrement (**Ravaglia et al., 2001**) et aussi l'hypothyroïdie était associée à une diminution de la tolérance à l'exercice (**Tanriverdi et al., 2019**). En fait, il existe peu d'études sur la façon dont le mode de vie affecte la fonction thyroïdienne dans l'hypothyroïdie.

Selon **Wu et al., (2021)**, l'analyse de corrélation de Spearman a montré que dans le groupe des patients avaient une hypothyroïdie, la TSH était corrélée négativement avec l'exercice ($r= -0.309$, $P < 0.001$). De plus, la capacité sécrétoire de la thyroïde était positivement corrélée selon les facteurs suivants : rester éveillé tard le week-end ($r=0.163$, $P= 0.040$), l'exercice ($r=0.197$, $P=0.013$), le tabagisme ($r=0.196$, $P=0.013$) et l'excès d'iode ($r=0.216$, $P=0.006$) et négativement corrélée à la consommation des aliments riches en iode ($r= -0.164$, $P=0.039$).

Par ailleurs, **Wu et al., (2021)** ont rajouté qu'après l'utilisation de la régression logistique, les personnes ayant une mauvaise qualité de sommeil globale évaluée par l'échelle d'indice de qualité du sommeil de Pittsburgh présentaient un risque accru de l'hypothyroïdie fruste [OR : 2.138, IC à 95 % (1.176–3.886), $P= 0.013$], ceux qui dormaient tard pendant la semaine avaient un risque plus faible de ce type de dysfonctionnement thyroïdien [OR : 0.284, IC à 95 % (0.170–0.473), $P < 0.001$] et ceux qui prenaient beaucoup d'iode, avaient un risque plus élevé de développer l'hypothyroïdie fruste (OR : 2.117, IC à 95 % (1.008–4.444), $P= 0.047$).

Des études antérieures ont montré que le manque de sommeil peut affecter la fonction de l'axe hypothalamus-hypophyse-thyroïde (**Kuhs et al., 1996**). La TSH est la principale hormone affectée par le rythme circadien dans cet axe (l'axe hypothalamus-hypophyse-

thyroïde). La TSH est sécrétée instantanément entre 20h00 et 03h00 et atteint un pic entre 02h00 et 03h00, puis elle diminue progressivement (**Russell et al., 2008**). La relation entre l'hypothyroïdie et la qualité du sommeil peut s'expliquer par l'effet inhibiteur du sommeil sur la sécrétion de la TSH où le manque de sommeil est associé à une augmentation de près de deux fois du niveau de la TSH pendant la nuit, ce qui suggère qu'un sommeil adéquat et de qualité peut inhiber les niveaux de la TSH (**Ikegami et al., 2019**).

Nous avons également signalé que les causes iatrogènes de l'hypothyroïdie (la thyroïdectomie) étaient l'étiologie la plus fréquente chez les patients ayant un âge à partir de 50 ans. Mais le risque était significativement plus élevé dans la tranche [50-59ans] [OR (95%) : 1.845 (1.028–3.310), $P=0.040$] (**Tableau 11**).

La thyroïdectomie peut être provoquée par un certain nombre d'affections bénignes et malignes, notamment les nodules thyroïdiens, l'hyperthyroïdie, le goitre, le cancer différencié (papillaire ou folliculaire), le cancer médullaire de la thyroïde, le cancer anaplasique de la thyroïde, le lymphome primitif de la thyroïde (la chirurgie est limitée à l'obtention d'une biopsie tissulaire) et les métastases de la thyroïde provenant d'un cancer primitif extrathyroïdien (le plus souvent un cancer des cellules rénales et du poumon) (**Biello et al., 2021**).

En Algérie à Sidi Bel Abbes, l'étude de cohorte rétrospective de **Bendouida et al., (2016)** a estimé que l'incidence des maladies thyroïdiennes (le goitre, le nodule solitaire et les goitres nodulaires) était plus fréquente chez les femmes que chez les hommes avec un ratio femme/homme de (12.03:1) et la tranche d'âge la plus souvent touchée était de [41 à 60 ans], et la thyroïdectomie est utilisée comme un traitement de ces maladies.

D'ailleurs, au Nigéria, **Ayandipo et al., (2018)** ont mentionné que la thyroïdectomie totale soit la première option dans la prise en charge chirurgicale des patients atteints d'hyperthyroïdie. Les mêmes auteurs ont constaté que sur 652 patients, 149 (22.8 %) étaient touchés par l'hyperthyroïdie comprenant 16 hommes (15.9 %) et 133 femmes (84.1 %) et ayant subi la thyroïdectomie totale (**Ayandipo et al., 2018**).

La thyroïdectomie est une approche efficace et sûre, basée sur des preuves de plus en plus nombreuses. Pour prévenir la prévalence difficile à réduire des complications permanentes des traitements récidivants (comme la thérapie par l'iode radioactif) pour les maladies thyroïdiennes récidivantes, les médecins préfèrent la thyroïdectomie comme un

traitement initial de la maladie de Basedow et du goitre multinodulaire lorsque les deux lobes sont impliqués (Hu et al., 2016).

En outre, le principe fondamental de toute prise en charge chirurgicale des maladies thyroïdiennes est "une seule opération d'un seul côté" et ce principe devrait être largement diffusé pour faire comprendre que la véritable essence de la thyroïdectomie est la sécurité des nerfs laryngés récurrents et de la glande parathyroïde. Par conséquent, en réponse à l'augmentation rapide des maladies thyroïdiennes dans les régions moins développées, la thyroïdectomie peut être considérée comme le traitement de choix le plus raisonnable pour les patients souffrant de troubles thyroïdiens (Hu et al., 2016).

II.1.2.2. Répartition des patients selon la zone géographique (lieu de résidence)

Durant notre période d'étude de 2 ans, nous avons interrogé 408 patients qui résident au niveau de trois zones géographiques différentes à savoir : **la zone des plaines** [Aïn Djasser, Seriana, Batna, Ras El Aioun, Chemora, Timgad, Tazoult], **la zone des montagnes** [El Madher, Aïn Touta, Merouana, Arris, T'Kout, Bouzina, Teniet El Abed, Ichmoul, Menaâ] et **la zone des parcours** [N'Gaous, Barika]. Il ressort de notre étude que l'hypothyroïdie est très fréquente dans les zones des plaines et des montagnes avec un pourcentage de 47.1% (n=192) et 42.2% (n=172) respectivement. Cependant, la faible fréquence de cette maladie était trouvée dans la zone des parcours [10.8%, n=36] (**Tableau 8**).

En plus, il résulte de la présentation graphique que l'effectif des malades habitant à Batna était 96 malades (23.53%), Merouana était 78 malades (19.12%), Aïn Touta était 42 malades (10.29%), Seriana était (6.62%), Barika était 22 malades (5.39%), N'Gaous était 20 malades (4.90%), Aïn Djasser et Tazoult était 18 malades (4.41%), El Madher et Timgad étaient 16 malades (3.92%), Arris était 15 malades (3.68%), Ras El Aioun était 12 malades (2.94%), T'Kout était 7 malades (1.72%), Chemora était 6 malades (1.47%), Bouzina et Teniet El Abed étaient 5 malades (1.23%), Ichemoul était 4 malades (0.98%) et Menaâ 1 malade (0.25%) (**Figure 19**).

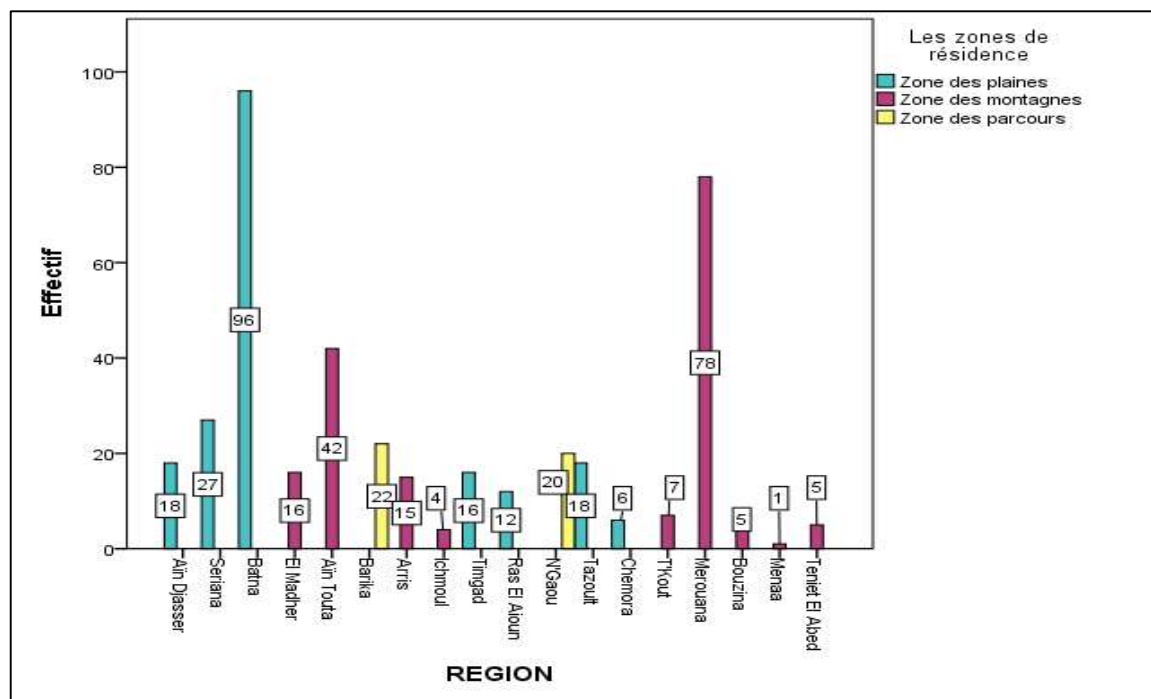


Figure 19. Présentation graphique de la répartition des malades dans les régions de résidence.

Nous avons détecté que l’effectif des femmes était plus élevé dans la zone des plaines (n=185), suivi par la zone des montagnes (n=164), tandis que, la zone des parcours ne représente que (n=39). Nous avons également constaté que les malades ayant une hypothyroïdie fruste étaient les plus fréquents dans les plaines avec un effectif de (n=106), puis la zone des montagnes représentait un effectif de (n=87), alors que, la zone de parcours le nombre des malades ayant cette forme était (n=25) (**Tableau 12**).

La même chose pour les étiologies où nous avons trouvé que la thyroïdite auto-immune est l’étiologie la plus fréquente par rapport à l’étiologie iatrogène dans les trois zones de résidence : (n=146) dans la zone des plaines, (n=130) dans la zone des montagnes et (n=26) dans la zone des parcours. De plus, il ressort du **tableau 12** que la médiane de la TSH des malades était plus élevée dans la zone des parcours (7.27 μ IU/mL) par rapport aux autres zones : (6.84 μ IU/mL) dans la zone des montagnes et (6.78 μ IU/mL) dans la zone des plaines.

Tableau 12. Caractéristiques générales des zones de résidence

	Zone des plaines	Zone des parcours	Zone des montagnes
Genre			
Femmes	185 (95.9%)	39 (92.9%)	164 (94.8%)
Hommes	8 (4.1%)	3 (7.1%)	9 (5.2%)
Formes de l'hypothyroïdie			
Fruste	106 (54.9%)	25 (59.5%)	87 (50.3%)
Franche	40 (20.7%)	10 (23.8%)	44 (25.4%)
Euthyroïdie	47 (24.4%)	7 (16.7%)	42 (24.3%)
Etiologies			
Auto-immune	146 (75.6%)	26 (61.9%)	130 (75.1%)
Iatrogène	35 (18.1%)	14 (33.3%)	34 (19.7%)
Cause idiopathique	12 (6.2%)	2 (4.8%)	9 (5.2%)
Médiane			
TSH (µIU/mL)	6.78 (5.08–12.15.00)	7.27 (5.83–12.19)	6.84 (5.00–10.86)
FT4 (pmol/L)	13.50 (11.40–16.00)	14.25 (11.06–15.90)	13.48 (10.76–15.97)
Anti-TPO (UI/mL)	322.00 (135.00–520.00)	313.10 (108.95–506.05)	329.98 (135.00–600.00)

Les données qualitatives présentées en pourcentages (%) ; les données quantitatives présentées par une médiane avec un intervalle interquartile (25°–75° percentile).

Les analyses de la régression logistique montrent que :

- Dans la zone des plaines, la thyroïdite auto-immune est plus fréquente à Aïn Djasser, Seriana et Batna [OR=4.667, IC95% (1.341–16.239)], [OR=2.571, IC95% (1.074–6.156)] et [OR=5.357 IC96% (3.028–9.479)] respectivement (**Tableau 13**).

- Dans la zone des montagnes, la thyroïdite auto-immune est plus fréquente à El Madher, Aïn Touta, Merouana et Arris [OR=4.333, IC95% (1.235–15.206)], [OR=8.500, IC95% (3.016–23.953)], [OR=3.111, IC95% (1.829–5.291)], [OR=3.667, IC95% (1.023–13.143)] respectivement (**Tableau 13**).

- Tandis qu'aucun risque des étiologies n'a été enregistré dans les régions de la zone des parcours (**Tableau 13**).

À notre connaissance, notre étude est la première du genre en ce qui concerne l'évaluation de la survenue de l'hypothyroïdie au niveau de trois zones géographiques (la zone des plaines, la zone des montagnes et la zone de parcours) dans la wilaya de Batna.

Dans les régions où le taux d'iode est en excès ou en carence, la majorité des dysfonctionnements thyroïdiens sont dus à une auto-immunité thyroïdienne ; des données provenant de l'Europe et d'autres pays du monde ont révélé l'influence de la variation du statut en iode et l'impact de la supplémentation en iode sur l'épidémiologie des dysfonctionnements thyroïdiens (Zimmermann 2009 ; Garmendia Madariaga et al., 2014 ; Taylor et al., 2014).

Tableau 13. Résultats d'analyse de la régression logistique des daïras de la wilaya de Batna avec un risque accru de l'hypothyroïdie, selon les étiologies.

Daïras	Etiologies			Valeur P
	Thyroïdites auto-immunes	Causes iatrogènes	OR (IC 95%)	
La zone des plaines				
Aïn Djasser	14 (82.4%)	3 (17.6%)	4.667 (1.341–16.239)	0.015
Seriana	18 (72.0%)	7 (28.0%)	2.571 (1.074–6.156)	0.034
Batna	75 (84.3%)	14 (15.7%)	5.357 (3.028–9.479)	<0.001
Ras El Aioun	8 (66.7%)	4 (33.3%)	2.000 (0.602–6.642)	0.258
Chemora	3 (60.0%)	2 (40.0%)	1.500 (0.251–8.977)	0.657
Timgad	15 (100%)	0 (0.0%)	—	—
Tazoult	13 (72.2%)	5 (27.8%)	2.600 (0.927–7.293)	0.069
La zone des montagnes				
El Madher	13 (81.2%)	3 (18.8%)	4.333 (1.235–15.206)	0.022
Aïn Touta	34 (89.5%)	4 (10.5%)	8.500 (3.016–23.953)	<0.001
Merouana	56 (75.7%)	18 (24.3%)	3.111 (1.829–5.291)	<0.001
Arris	11 (78.6%)	3 (21.4%)	3.667 (1.023–13.143)	0.046
T'Kout	7 (100%)	0 (0.0%)	—	—
Bouzina	1 (20.0%)	4 (80.0%)	0.250 (0.028–2.237)	0.215
Teniet El Abed	4 (80.0%)	1 (20.0%)	4.000 (0.447–35.788)	0.215
Ichmoul	3 (75.0%)	1 (25.0%)	3.000 (0.312–28.841)	0.341
Menaâ	1 (100%)	0 (0.0%)	—	—
La zone de parcours				
N'Gaous	14 (70.0%)	6 (30.0%)	2.333 (0.897–6.072)	0.082
Barika	12 (60.0%)	8 (40.0%)	1.500 (0.613–3.670)	0.374

*Les données sont présentées OR (IC à 95%) ; les statistiques ont été réalisées à l'aide de la régression logistique ; la classification de la zone de résidence est classée selon (ANDI 2013) ; la modalité de référence est : les causes iatrogènes.

En Algérie, la carence en iode reste un réel problème de santé publique car il a déjà été signalé qu'une forte prévalence de goitre (30–70%) dans les régions rurales / montagneuses du Nord qui sont considérées comme des zones d'endémie goitreuse (Chaouki et al., 1988).

Suite à l'appel mondial en faveur de l'iodation universelle du sel pour lutter contre les troubles dus à une carence en iode, l'Algérie a remplacé le décret par une loi nationale obligatoire en 1990 (Réglementation | Ministère du Commerce Algérie). Selon le décret exécutif N° 90-40 du 30 janvier 1990, la quantité d'iode recommandée doit d'être [(40 mg/kg) : 30 mg/kg < 40 mg/kg < 50 mg/kg] et d'iodate de potassium dans le sel doit être pour [(67.40 mg/kg) : 50.55 mg/kg < 67.40 mg/kg < 84.25 mg/kg]. La carence en iode persiste encore dans certaines régions montagneuses et côtières car la couverture des besoins du sel iodé peut être incomplète si la teneur du sel en iode n'est pas contrôlée régulièrement. Depuis 1994, aucune étude sur le statut iodé en Algérie n'a été rapportée dans la littérature et l'impact de l'introduction de l'iodation du sel est resté inconnu (Akdader-Oudahmane et al., 2020).

Une étude menée par **Rih (2019)** sur le contrôle de l'iodation du sel alimentaire dans la région de Sidi Bel Abbes a révélé que parmi les 738 échantillons de sel alimentaire analysés, 358 proviennent du secteur étatique (l'entreprise nationale du sel ENASEL) soit 48.51% qui sont représentés par cinq marques (CHEMS, OR –BLANC, CHEMSI, RAFI'E et la marque SIM) alors que 380 échantillons proviennent du secteur privé soit 51.49% qui sont représentés par les 38 marques. La totalité des échantillons de l'entreprise étatique ENASEL (358 échantillons) est conforme aux normes alors que parmi les 380 échantillons des fabricants privés, seulement 34 échantillons sont conformes aux normes et les 346 échantillons ne sont pas conformes (278 avec une absence totale d'iode et 61 échantillons avec une teneur faible et 7 échantillons avec une teneur élevée par rapport aux normes fixées par la législation algérienne).

La couverture en sel iodé variait seulement de 10% entre les ménages ruraux et urbains (61% et 71%, respectivement). Pourtant, la facture socio-économique était beaucoup plus prononcée avec une couverture allant de 82% chez les plus riches à seulement 54% chez les ménages pauvres (**Rapport MICS4 (2012-2013)**). En 2013, l'UNICEF estimait qu'environ les deux tiers des ménages (67.3%) consommaient du sel iodé en Algérie, allant de 24% dans les hauts plateaux du centre à 85% dans les régions du centre-nord (**Rapport MICS4 (2012-2013)**).

En 1997, **Szabolcs et al., (1997)** ont étudié l'effet de différents niveaux d'iode sur la prévalence des dysfonctionnements thyroïdiens où ils ont réalisé une enquête dans le nord de la Hongrie (le taux médian d'iode urinaire 72 $\mu\text{g/g}$ de créatinine), en Slovaquie (le taux médian d'iode urinaire 100 $\mu\text{g/g}$ de créatinine) et dans l'est de la Hongrie (le taux médian d'iode urinaire 513 $\mu\text{g/g}$ de créatinine). Cette enquête a montré que la prévalence de l'hypothyroïdie (d'origine auto-immune) dans les trois régions étudiées a été augmentée et elle était de 0.8 %, 1.5 % et 7.6 % respectivement où la prévalence de l'hypothyroïdie subclinique était de 4.2 %, 10.4 % et 23.9 % (**Szabolcs et al., 1997**).

En 1998, au Danemark **Laurberg et al., (1998)** ont rapporté qu'une population âgée vivait dans une région où le taux d'iode est relativement élevé (le taux médian d'iode urinaire 150 $\mu\text{g/L}$) avait une TSH sérique plus élevée que celle vivait dans une région à faible taux d'iode (le taux médian d'iode urinaire 38 $\mu\text{g/L}$).

Notamment, deux villes danoises ont été identifiées comme des zones de carence en iode modérée et légère (Aalborg, le taux médian d'iode urinaire est de 45 $\mu\text{g/L}$ et Copenhague, le taux médian d'iode urinaire est de 61 $\mu\text{g/L}$). Bien que le taux médian d'iode

urinaire a été relativement similaire pour Aalborg et Copenhague, les différences d'incidence de l'hypothyroïdie franche étaient importantes (26.5/100000 et 40.1/100000 par an, respectivement) (**Bülow Pedersen et al., 2002**). Même 6 ans après, l'introduction de l'iodation universelle du sel au Danemark, le taux d'incidence global de l'hypothyroïdie a augmenté au cours de la période d'étude (38.3 / 100 000 à 47.2 / 100 000 par an), survenant principalement chez les sujets jeunes et d'âge moyen ayant déjà eu une carence en iode modérée (**Pedersen et al., 2007**).

De plus, les personnes atteintes de thyroïdite auto-immune étaient plus sensibles à l'iode excessif. En 1998, **Reinhardt et al., (1998)** ont rapporté que lorsque les patients atteints de thyroïdite de Hashimoto prenaient un supplément d'iode de 250 µg par jour (le taux médian d'iode urinaire est passé de 72 µg/g de créatinine à 268 µg/g de créatinine), l'apparition du dysfonctionnement thyroïdien dans le groupe thyroïdite était significativement plus élevée que dans le groupe témoin.

Kahaly et al., (1997) ont réalisé un essai en double aveugle évaluant l'efficacité et la tolérabilité de la supplémentation en iode à faible dose chez les adultes atteints de goitre euthyroïdien, diffus et endémique. Soixante-deux participants ont reçu au hasard un supplément d'iode (0.2 mg/jour) ou un placebo pendant 12 mois. Une fois l'essai est terminé, des dysfonctionnements thyroïdiens et une auto-immunité ont été observés chez près de 10% des sujets (**Kahaly et al., 1997**).

Des résultats similaires ont été observés chez les enfants grecs et les sri-Lankais. Après iodation universelle du sel, la prévalence de la thyroïdite auto-immune chez les enfants grecs était trois fois plus élevée qu'elle ne l'était 7 ans auparavant (**Zois et al., 2003**). La prévalence des anticorps anti-thyroglobulines positifs chez les jeunes femmes sri-Lankaises a nettement été augmentée, allant de 14.3% (11 ans) à 69.7% (16 ans) (**Premawardhana et al., 2000**).

Ainsi, en l'absence d'un véritable contrôle de qualité de sel, les problèmes d'apport en iode subsisteront et les conséquences sont graves pour la santé humaine. Il serait donc nécessaire d'envisager des stratégies de contrôle du sel iodé et donc de limiter les perturbations causées par sa carence ou son abondance.

Les effets d'une ingestion élevée du fluorure par le biais de l'eau potable, du thé vert et de la pollution atmosphérique ambiante sur les hormones thyroïdiennes ont été étudiés chez l'homme et l'animal (**KheradPisheh et al., 2016 ; Kheradpisheh et al., 2018**). Certaines études ont signalé que le fluorure peut induire une réduction des taux de T4 et de T3 ainsi

qu'une augmentation anormale des taux de TSH (Gas'kov et al., 2005 ; Susheela et al., 2005 ; Li et al., 2012 ; Zeng et al., 2012).

Le fluorure peut pénétrer dans l'eau potable par le biais des ressources humaines mais son principal vecteur est les ressources naturelles, telles que les minéraux ainsi que les moyens géothermiques et atmosphériques (Kheradpisheh et al., 2018). La croûte terrestre contient 0.3 g/kg de fluorure tandis que l'atmosphère en contient environ 3 ng/m³ (Ozsvath 2009 ; Mesdaghinia et al., 2010). De très nombreux pays, tels que l'Algérie, ont des eaux naturellement riches en fluor. La teneur est en général supérieure à 1 mg/l alors que les normes de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) fixent à 0.8 mg/L, la concentration maximale de fluorure autorisée pour l'eau de distribution publique (OMS 2006 ; Sekkoum et al., 2012). Ce problème persiste à la fois dans les pays du tiers monde et dans les pays développés en raison du manque d'informations appropriées sur les effets potentiels du fluorure sur la santé humaine (Kheradpisheh et al., 2018).

Les agents environnementaux interfèrent, aussi, avec la fonction thyroïdienne à plusieurs niveaux, notamment la synthèse des hormones thyroïdiennes, leur métabolisme et leur excrétion ainsi que leur action (Brucker-Davis 1998 ; Brent et al., 2007 ; Pearce et Braverman 2009). Actuellement, les facteurs environnementaux tels que les polluants atmosphériques sont considérés comme une cause importante de la maladie auto-immune thyroïdienne (Rádková et al., 2008). Une vaste étude à long terme menée en Slovaquie a mesuré l'exposition aux biphényles polychlorés chez les adultes et a trouvé une association entre une exposition plus élevée et une augmentation du volume de la thyroïde, de la TSH et des auto-anticorps thyroïdiens, en particulier chez les femmes (Langer et al., 2007). L'exposition aux biphényles polyhalogénés et aux oxydes de biphényles polyhalogénés chez les ouvriers d'usine a été associée à une incidence accrue d'anticorps thyroïdiens microsomaux et d'hypothyroïdie (Bahn et al., 1980). Les polluants organiques, tels que les hydrocarbures polyaromatiques ont également été associés au goitre et aux maladies thyroïdiennes (Burek et Talor 2009).

II.1.3. Répartition des patients selon la forme de l'hypothyroïdie

Les résultats concernant les caractéristiques de base des participants selon les formes de l'hypothyroïdie sont représentés dans le **tableau 14**.

Tableau 14. Caractéristiques des participants selon la forme de l'hypothyroïdie

Facteurs	Formes de l'hypothyroïdie		Valeur <i>P</i>
	Hypothyroïdie fruste (n= 218)	Hypothyroïdie franche (n= 94)	
Genre			0.186
Hommes	12 (5.5%)	2 (2.1%)	
Femmes	206 (94.5%)	92 (97.9%)	
Âge (ans)			0.481
[18-29]	49 (22.5%)	29 (30.9%)	
[30-39]	66 (30.3%)	30 (31.9%)	
[40-49]	48 (22.0%)	17 (18.1%)	
[50-59]	38 (17.4%)	13 (13.8%)	
[≥60]	17 (7.8%)	5 (5.3%)	
Symptômes			0.732
Oui	170 (78.7%)	74 (80.4%)	
Non	46 (21.3%)	18 (19.6%)	
Antécédents familiaux			0.116
Oui	142 (65.4%)	70 (74.5%)	
Non	75 (34.6%)	24 (25.2%)	
Tabagisme			0.147
Oui	80 (37.2%)	26 (28.6%)	
Non	135 (62.8%)	65 (71.4%)	
Pilules contraceptives			0.325
Oui	54 (25.6%)	28 (31.1%)	
Non	157 (74.4%)	62 (68.9%)	
Région de résidence			
Zone des plaines	105 (48.2%)	40 (42.6%)	0.324
Zone de montagnes	87 (39.9%)	44 (46.8%)	0.257
Zone des parcours	26 (11.9%)	10 (10.6%)	0.831
Etiologies			
Thyroïdite de Hashimoto	141 (64.7%)	75 (79.8%)	0.008
Thyroïdite post-partum	19 (8.7%)	8 (8.5%)	0.953
Causes iatrogènes	46 (21.1%)	7 (7.4%)	0.003
Causes idiopathiques	12 (5.5%)	4 (4.3%)	0.646
TSH (µIU/mL)	7.26 (5.83–10.07)	14.87 (8.32–57.10)	<0.001
FT4 (pmol/L)	14.84 (13.08–16.98)	9.26 (6.40–10.53)	<0.001
Anti-TPO (UI/mL)	316.60 (120.00–600.00)	342.00 (200.00–600.00)	0.478

Les données qualitatives présentées en pourcentages (%); les données quantitatives présentées par une médiane avec un intervalle interquartile (25^e–75^e percentile); *P* significatif quand ≤ 0.05 est déterminé par le test Khi-2 d'indépendance (pour variables qualitatives), et le test Mann Whitney (pour les variables quantitatives).

Il ressort du tableau ci-dessus que parmi les 408 sujets inclus dans cette étude, 218 sujets (69.9%) entre eux ont une hypothyroïdie fruste et 94 sujets (30.1%) ont une hypothyroïdie franche avec une médiane d'âge 38 (31-50) ans et 37 (28-45) ans respectivement où nous n'avons pas constaté une différence significative entre la distribution

de l'âge des deux groupes de l'hypothyroïdie ($P=0.116$), ce qui signifie que l'âge n'est pas un facteur déterminant pour les formes de cette maladie dans notre population.

Ces résultats sont cohérents pratiquement avec toutes les grandes études rapportées sur la prévalence de l'hypothyroïdie comme celles de (**Deshmukh et al., 2013 ; Du et al., 2014 ; Guo et al., 2016 ; Shan et al., 2016**). Par contre, nos résultats sont en contradiction avec les résultats obtenus par **Jayashankar et al., (2015)** où ils ont trouvé que la forme franche (28 patients) est plus fréquente par rapport à la forme fruste (22 patients), la raison de la différence est due à la petite taille de l'échantillon.

Le diagnostic de l'hypothyroïdie fruste est basé sur une concentration légèrement élevée de la TSH et une FT4 normale, cependant l'hypothyroïdie franche est caractérisée par une concentration de la TSH élevée et une FT4 diminuée (**Khandelwal et Tandon 2012**). A partir de ces données, nous avons trouvé une différence significative dans la distribution de la médiane de la TSH [7.26 (5.83–10.07), 14.87 (8.32–57.10), $P<0.001$], et la FT4 [14.84 (13.08–16.98), 9.26 (6.40–10.53), $P<0.001$] chez les sujets ayant une hypothyroïdie fruste et franche respectivement (**Tableau 14**).

En fait, en moyenne de 2% à 28% des patients atteints d'hypothyroïdie fruste évoluent vers une hypothyroïdie franche selon l'âge, le sexe et la présence d'anticorps antithyroïdiens (**Lee et Youn 2013**). Cependant, il a été démontré que la concentration de la TSH est le facteur le plus important associé à la progression vers l'hypothyroïdie franche (**Huber et al., 2002 ; Díez et Iglesias 2004**). L'étude prospective de **Díez et Iglesias (2004)** a rapporté que le taux d'hypothyroïdie franche était d'environ 10 % chez toute la population étudiée mais elle était de (2%), (20%) et (73%) chez les patients dont les concentrations initiales de la TSH étaient respectivement de (5.0-9.9 mU/L), (10.0-14.9 mU/L) et (15.0-19.9 mU/L).

Par ailleurs, dans une étude de suivi de l'enquête de Whickham (**Vanderpump et al., 1995**), c'est une étude menée dans le nord de l'Angleterre où les femmes présentant à la fois des concentrations élevées de la TSH sérique et d'anticorps antithyroïdiens ont développé une hypothyroïdie franche à un taux annuel de 4.3% contre 2.6 % et 2.1 % chez les femmes qui ne présentaient que des concentrations élevées de la TSH sérique ou des concentrations élevées d'anticorps antithyroïdiens, respectivement.

Tableau 15. Résultats d'analyse de la régression logistique des facteurs de risque liés au taux de la TSH et de la FT4

Facteurs	Antécédents familiaux		Tabagisme		Pilules contraceptives	
	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P	OR (IC95%)	P
5.0 μ IU/ml \leq TSH \leq 10.0 μ IU/mL	0.689 (0.408–1.163)	0.163	0.946 (0.559–1.602)	0.837	0.872 (0.485–1.569)	0.649
TSH > 10.0 μ IU/mL	0.714 (0.403–1.266)	0.249	1.228 (0.685–2.201)	0.490	0.726 (0.388–1.3614)	0.318
[FT4] < 12pmol/L	0.623 (0.370–1.050)	0.076	1.480 (0.880–2.490)	0.139	0.826 (0.485–1.407)	0.482

*Les données sont présentées OR (IC à 95%); les statistiques ont été réalisées à l'aide de la régression logistique; la modalité de référence pour la TSH : TSH < 5.0 μ IU/ml; la modalité de référence pour la FT4: [FT4] \geq 12pmol/l.

Dans le but d'identifier les facteurs de risque (les antécédents familiaux, le tabagisme et la pilule contraceptive) associés à l'augmentation des concentrations de la TSH et la diminution des concentrations de la FT4, nous avons réalisé une régression logistique dont les résultats sont présentés dans le **tableau 15**. Dans ce contexte, nous n'avons signalé aucun facteur (les antécédents familiaux, le tabagisme et les pilules contraceptives) d'être associé avec la différence dans les concentrations de la TSH et de la FT4 chez les patients (**Tableau 15**). Ces observations sont en contradiction avec celles de **Al Eidan et al., (2018)** où ils ont mentionné que les taux de la TSH sont significativement plus élevés ($P = 0.047$) chez les personnes ayant des antécédents familiaux de la maladie thyroïdienne.

De plus, nous avons signalé dans les deux formes de l'hypothyroïdie, que la tranche d'âge comprise entre 30 ans et 39 ans était la tranche d'âge la plus fréquente avec un effectif de 66 malades (30.3%) pour l'hypothyroïdie fruste et de 30 malades (31.9%) pour l'hypothyroïdie franche (**Tableau 14**). Par contre, plusieurs études ont mentionné que la prévalence des deux formes augmente avec l'âge (**Khandelwal et Tandon 2012**; **Abu-Helalah et al., 2019**). Et, cette contradiction est due au nombre insuffisant de l'échantillonnage inclus dans notre étude.

Il est important de noter, dans notre étude, que le pourcentage des femmes dans les deux groupes de l'hypothyroïdie (fruste et franche) est presque similaire (94.5%, 97.9% respectivement), si bien qu'aucune différence significative n'a été observée dans la distribution du genre entre les deux formes de l'hypothyroïdie dans notre population. Ces résultats sont similaires avec la plupart des études de (**Du et al., 2014**; **Guo et al., 2016**; **Shan et al., 2016**) et même avec les études de (**Khan et al., 2017**; **Krishna et Kishan 2019**).

Concernant la répartition des symptômes, nous avons détecté que l'hypothyroïdie fruste représente un plus grand nombre des patients ayant des symptômes avec un effectif de 170 patients tandis que dans le groupe de l'hypothyroïdie franche, seulement 74 patients ayant des symptômes. Au vu de ces résultats, nous n'avons pas trouvé de différence significative dans la distribution des symptômes entre les formes fruste et franche (**Tableau 14**). Donc, ces résultats indiquent que la forme fruste de l'hypothyroïdie, dans notre population, peut être, est une forme symptomatique.

En fait, les données publiques concernant la manifestation clinique de l'hypothyroïdie fruste chez les adultes sont incohérentes car la plupart des articles indiquent que cette forme de l'hypothyroïdie est asymptomatique, mais il y a des preuves qui selon lesquelles, cette forme est associée à des symptômes dont l'approche décrite par (**Surks et al., 2004**).

Luboshitzky et al., (2002) ont comparé 57 femmes souffrant d'hypothyroïdie fruste avec 34 patients témoins en bonne santé, en mesurant la pression artérielle, l'indice de masse corporelle, les niveaux de la TSH, de la FT4, les anticorps thyroïdiens, le cholestérol total, le HDL, le LDL et les triglycérides à jeun. Ces chercheurs ont trouvé que les femmes souffrant d'hypothyroïdie fruste avaient une incidence plus élevée d'hypertension diastolique, d'hypertriglycéridémie, de HDL élevé et de LDL élevé (**Luboshitzky et al., 2002**). D'autres chercheurs comme **Ayala et Wartofsky (1997)**, **Cooper (2001)**, **Mya et Aronow (2002)** et **Mya et Aronow (2003)** ont confirmé que la forme fruste de l'hypothyroïdie est une forme symptomatique et surtout observée chez les personnes âgées. Cependant, ces symptômes peuvent être affectés par l'âge, le sexe, le tabagisme, la durée du dysfonctionnement thyroïdien et la concentration sérique de la TSH (**Lee et Youn 2013**).

En ce qui concerne l'hérédité, nous n'avons remarqué aucune différence statistiquement significative entre les formes de l'hypothyroïdie et la présence des antécédents familiaux chez nos patients ($P= 0.116$) (**Tableau 14**). En fait, aucune étude spéciale n'a été menée pour savoir s'il existe vraiment une relation entre le développement des formes de l'hypothyroïdie et les antécédents familiaux aux maladies thyroïdiennes à l'exception de l'étude réalisée par **Such et al., (2016)** dont les résultats sont cohérents avec ceux que nous avons obtenus.

De plus, nos résultats ont montré que la forme fruste est plus répandue dans la zone des plaines avec un pourcentage de 48.2% (n=105), suivie par la zone des montagnes 87 (39.9%) et la zone des parcours 26 (11.9%) tandis que la forme franche est plus fréquente dans la zone des montagnes 46.8% (n=44) et la zone des plaines 42.6% (n=40) alors que la zone des parcours ne représente qu'un faible pourcentage de 10.6% (n=10) (**Tableau 14**). D'après ces

résultats, il apparaît que la région n'a pas un effet significatif sur les différentes formes de l'hypothyroïdie chez notre population d'étude. Notre étude est la première du genre à se concentrer sur la détermination des caractéristiques de la distribution des formes de l'hypothyroïdie dans la wilaya de Batna en particulier.

Il était clair que les causes de l'hypothyroïdie fruste sont les mêmes que celles de l'hypothyroïdie franche et comprennent la thyroïdite de Hashimoto et les causes iatrogènes, mais la distribution de ces deux étiologies est significativement élevée chez les personnes souffrant une hypothyroïdie fruste $P= 0.008$, et $P=0.003$ par rapport à l'hypothyroïdie franche. Il ressort de notre étude qu'il n'a pas également de différence significative dans la médiane des anticorps anti-TPO ($P= 0.478$) entre les deux formes de l'hypothyroïdie (**Tableau 14**).

Les résultats de **Teng et al., (2006)** suggèrent la présence d'un lien entre l'augmentation de l'apport en iode et l'hypothyroïdie fruste causée par la thyroïdite de Hashimoto. Des résultats similaires ont été rapportés dans des études épidémiologiques comparatives à petite échelle de **Szabolcs et al., (1997)** et **Laurberg et al., (1998)** par contre, aucune différence significative n'a été observée entre l'incidence de l'hypothyroïdie franche et l'augmentation de la consommation d'iode dans les trois études (**Szabolcs et al., 1997 ; Laurberg et al., 1998 ; Teng et al., 2006**).

II.1.4. Répartition des patients selon les étiologies

D'après notre enquête, nous avons constaté que l'origine de 64.95% d'hypothyroïdie diagnostiquée dans la présente étude était la thyroïdite de Hashimoto avec un effectif de 265 cas, suivi par les causes iatrogènes 20.34% (83 cas) et la thyroïdite post-partum avec 9.07% (37 cas). Néanmoins, les causes idiopathiques ont été révélées chez 23 cas (5.64%) (**Tableau 8**). Ces observations restent proches à celles décrites par plusieurs auteurs (**Kostoglou-Athanassiou et Ntalles 2010 ; Almandoz et Gharib 2012 ; Tognini et al., 2012 ; Chiovato et al., 2019**).

Carlé et al., (2006) ont révélé que les causes les plus fréquentes de l'hypothyroïdie sont les suivantes : la thyroïdite de Hashimoto (84.4%), suivie de la thyroïdite post-partum (4.7%) et de l'hypothyroïdie induite par l'amiodarone (un médicament antiarythmique) (4.0%). Cependant, les étiologies les moins fréquentes étaient la thyroïdite subaiguë (1.8%), l'irradiation ou une chirurgie de la glande thyroïde (1.8%) et l'insuffisance thyroïdienne associée au lithium (1.6 %).

Les résultats de l'étude de **Joshi et al., (2020)** ont montré que sur 1000 patients hypothyroïdiens, 0.6% (n=6) ayant subi une thérapie par l'iode radioactif, 0.4 % (n=4) ont eu une thyroïdectomie totale et 50 % (n=500) ont eu une hypothyroïdie auto-immune tandis que 36.3% (n=363) ont eu une hypothyroïdie due à des causes idiopathiques.

Une étude réalisée sur 1300 patients Ghanéens, entre 2004 et 2010, a montré une prédominance de la thyroïdectomie totale et subtotale avec des fréquences de 47.6% et de 32.8% respectivement. Toutefois, la thyroïdite de Hashimoto est représentée seulement chez 2.2% des malades (**Der et al.,2013**).

Les étiologies trouvées par **Djrolo et al., (2002)**, d'après une étude rétrospective effectuée sur 480 patients hypothyroïdiens, étaient respectivement : l'iatrogène avec un effectif plus élevé de 72%, la thyroïdite de Hashimoto avec 11% dont 4.7% associée à une polyendocrinopathie auto-immune et finalement l'hypothyroïdie post-partum avec 1.2%.

Effectivement, plusieurs facteurs environnementaux influencent sur l'incidence et la progression de la thyroïdite auto-immune (**Prummel et al., 2004**). L'exposition à un excès d'iode, la carence en sélénium, le stress, certains médicaments, certaines maladies infectieuses et divers polluants ont été impliqués dans le développement de la thyroïdite auto-immune (**Prummel et al., 2004**). Le rôle des facteurs environnementaux reste cependant mal compris. Donc, il est urgent de poursuivre des recherches pour clarifier l'influence de ces facteurs sur le développement de la thyroïdite auto-immune (**Davies 2007**).

Nous avons constaté que les résultats des études épidémiologiques concernant les étiologies de l'hypothyroïdie divergent d'une étude à une autre. Cette hétérogénéité, probablement, est liée à des facteurs géographiques, environnementaux (le statut d'iode), les facteurs génétiques et les différentes techniques utilisées pour mesurer le taux des hormones thyroïdiennes et la rareté relative des données d'incidence (**Brent 2010 ; Unnikrishnan et al., 2013 ; Taylor et al.,2018 ; Aljabri et al., 2019**).

Toutes les associations entre les facteurs de risque (le genre, l'âge, le tabagisme, la pilule contraceptive, les antécédents familiaux, la région de résidence, la TSH, la FT4, les anti-TPO) et les étiologies de l'hypothyroïdie (les thyroïdites auto-immunes, les causes iatrogènes) sont présentées dans le **tableau 16**. Pour étudier le lien entre les étiologies et les facteurs cités auparavant, nous avons réalisé une analyse de modélisation (régression logistique). Les résultats obtenus de cette analyse sont représentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 16. Associations entre les facteurs de risques et les étiologies de l'hypothyroïdie

Facteurs	Modèle 1		Modèle 2	
	Thyroïdites auto-immunes		Causes iatrogènes	
	OR (IC 95%)	Valeur <i>P</i>	OR (IC 95%)	Valeur <i>P</i>
Genre				
Homme	0.815 (0.287–2.313)	0.701	1.231 (0.434–3.491)	0.696
Femme	1.226 (0.432–3.479)	0.701	0.813 (0.286–2.305)	0.696
Âge (ans)				
[18-29]	1.886 (0.969–3.671)	0.062	0.533 (0.274–1.036)	0.064
[30-39]	1.312 (0.762–2.260)	0.328	0.766 (0.445–1.319)	0.337
[40-49]	1.010 (0.560–1.820)	0.974	0.994 (0.552–1.792)	0.985
[50-59]	0.544 (0.303–0.976)	0.041	1.845 (1.028–3.310)	0.040
[≥60]	0.490 (0.219–1.099)	0.490	1.938 (0.870–4.320)	0.106
Tabagisme	0.772 (0.468–1.272)	0.310	1.302 (0.790–2.146)	0.300
Pilules contraceptives	1.840 (0.979–3.455)	0.050	0.546 (0.291–1.026)	0.060
Antécédents familiaux				
1^{er} degré	1.300 (0.796–2.121)	0.295	0.775 (0.475–1.264)	0.307
2^{em} degré	1.648 (1.001–2.710)	0.049	0.611 (0.372–1.005)	0.052
Régions géographiques				
Zone des parcours	2.000 (1.053–3.799)	0.034	0.500 (0.263–0.950)	0.034
Zone des plaines	4.143 (2.864–5.992)	<0.001	0.241 (0.167–0.359)	<0.001
Zone de montagnes	3.794 (2.600–5.536)	<0.001	0.264 (0.181–0.385)	<0.001
TSH (µIU/ml)				
Quartile 1	Reference		Reference	
Quartile 2	2.222 (1.129–4.376)	0.021	0.457 (0.232–0.899)	0.023
Quartile 3	1.816 (0.945–3.492)	0.073	0.559 (0.291–1.074)	0.081
Quartile 4	2.906 (1.429–5.911)	0.003	0.349 (0.172–0.710)	0.004
FT4 (pmol/l)				
≥ 12	Reference		Reference	
< 12	3.135 (1.421–6.912)	0.005	0.321 (0.146–0.708)	0.005

*Les données sont présentées OR (IC à 95%); les statistiques ont été réalisées à l'aide de la régression logistique; la classification de la zone de résidence est classée selon (ANDI 2013); la TSH a été présentée par les quartiles: Q1 < 5.090000, Q2 [5.090000 – 6.840000], Q3 [6.840000 – 11.630000], Q4 ≥ 11.630000; Modèle 1: modalité de référence de causes iatrogènes; Modèle 2: modalité de référence thyroïdites auto-immunes.

En se basant sur les résultats de la régression logistique (**Tableau 16**), nous avons constaté que les contraceptifs oraux et les antécédents familiaux de 2^{ème} degré ont augmenté presque deux fois (OR : 1.840, 1.648 respectivement, $P \leq 0.050$) le risque de développer une thyroïdite auto-immune. De plus, nous avons remarqué dans notre étude que 103 (26.1%) femmes hypothyroïdiennes utilisaient les contraceptifs hormonaux (**Tableau 8**). En outre, nous avons également signalé que parmi les 408 patients inclus dans notre étude, 268 malades (65.8%) présentant des antécédents familiaux (**Tableau 8**).

D'autre part, les patients ayant des thyroïdites auto-immunes avaient un risque deux à trois fois d'avoir des concentrations élevées de la TSH [2^{ème} quartile (OR = 2.222, $P = 0.021$), 4^{ème} quartile (OR = 2.906, $P = 0.003$)], de FT4 inférieure à 12 (pmol/l) [OR = 3.135, $P = 0.005$] et une augmentation du taux des anti TPO (OR = 2.021, $P < 0.001$), ce qui signifie que les

thyroïdites peuvent augmenter le risque d'évoluer l'hypothyroïdie fruste vers l'hypothyroïdie franche (**Biondi et Cooper 2008**).

Les pilules contraceptives se sont développées rapidement et elles ont été largement utilisées par un nombre croissant de femmes en âge de procréer depuis leur introduction (**Benagiano et al., 2006**). L'utilisation de contraceptifs oraux diminuait avec l'âge : 54% des utilisatrices de contraceptifs ayant moins de 20 ans, 35 % avaient entre 20 et 40 ans et seulement 11% avaient entre 40 et 45 ans (**Jones et al., 2012**).

Au fil du temps, les pilules contraceptives n'ont pas seulement permis de prévenir les grossesses non désirées mais elles sont également utilisées comme traitement contre les saignements utérins anormaux, de l'endométriose, des troubles menstruels et hormonaux (**Christin-Maitre 2013**). En outre, l'utilisation à long terme de la pilule contraceptive (≥ 10 ans) pourrait réduire considérablement le risque de cancer de l'ovaire et de l'endomètre (**Michels et al., 2018**). Cependant, elles pourraient également entraîner de nombreux effets indésirables, notamment un risque accru d'hypertension, d'accidents thromboemboliques, de cancer du sein, de maladies auto-immunes et surtout de dysfonctionnements liés au système endocrinien (**Benagiano et al., 2019 ; Serfaty 2019**).

Concernant les résultats obtenus en se basant sur cette variable, nos résultats sont partiellement en accord avec les résultats acquis par de nombreux auteurs (**Strieder et al., 2003 ; Manji et al., 2006**). **Strieder et al., (2003)** ayant rapporté que l'utilisation de contraceptifs était possiblement associée à l'hypothyroïdie (risque relatif [RR] : 4.232 ; intervalle de confiance à 95 % [IC 96%] : 0.552 à 32.425) dans une étude cas-témoin portant sur 29 cas. Toutefois, il a été signalé que l'utilisation de contraceptifs oraux était associée à un risque plus faible chez les femmes souffrant de la maladie de Basedow mais pas de goitre nodulaire toxique ni d'hypothyroïdie auto-immune (**Vestergaard et al., 2002**).

Une revue a résumé deux études et a rapporté que l'utilisation de pilules contraceptives était associée à un risque potentiellement plus élevé d'hypothyroïdie (**Williams 2017**). Une observation similaire a été confirmée par **Qiu et al., (2021)** dans leur étude portant sur 5116 femmes où ils ont trouvé que la prévalence la plus élevée d'hypothyroïdie a été rencontrée chez les femmes ayant déjà pris des pilules contraceptives (17.7 % contre 14.1 % ; $P=0.003$). En plus, la régression logistique a démontré qu'il y a une association significative entre les antécédents de prise de pilules contraceptives pendant plus de 10 ans et l'hypothyroïdie (OR : 3.837 ; IC à 95 % : 1.402-10.500 ; $P= 0.009$) (**Qiu et al., 2021**).

Mok et Lau (2003) ont expliqué que le sur-risque des contraceptifs oraux dans la survenue d'hypothyroïdie auto-immune (la thyroïdite de Hashimoto) sous l'action des œstrogènes sur le système immunitaire. Ces hormones favorisent la réponse immunitaire humorale par un effet régulateur sur la lymphopoïèse (les lymphocytes T et les lymphocytes B) illustrée par une prolifération des lymphocytes B et des lymphocytes helper (Th2) en induisant ainsi une production de certaines lymphokines (IL-4, IL-5 et IL-6) et des anticorps.

Les œstrogènes et la progestérone pourraient également influencer l'absorption de l'iode (**Taylor et al., 2018**). De plus, les œstrogènes peuvent augmenter la sensibilité des femmes aux maladies thyroïdiennes en activant la voie de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) dans les cellules folliculaires thyroïdiennes (**Antico-Arciuch et al., 2010**).

Les récepteurs des œstrogènes sont exprimés dans la majorité des cellules immunitaires et ils peuvent induire l'apoptose des cellules thyroïdiennes, ce qui peut jouer un rôle dans l'incidence élevée des auto-anticorps thyroïdiens et des maladies thyroïdiennes auto-immunes (**Wang et al., 2000**). La progestérone peut réguler l'augmentation de l'expression de l'ARNm de la thyroglobuline, de la thyroperoxydase et du symporteur de sodium-iodure *in vitro* (**Bertoni et al., 2015**).

En fait, les antécédents familiaux positifs sont un facteur de risque important pour le développement de l'hypothyroïdie auto-immune. **Chabchoub et al., (2006)** ont rapporté que les antécédents familiaux des maladies auto-immunes ont été retrouvés dans 19% des cas (n=206) dominés par les pathologies thyroïdiennes dans 83% des cas (n=171) et le diabète type I dans 17% des cas (n=35).

D'ailleurs, **Manji et al., (2006)** ont montré que chez les femmes ayant la thyroïdite, le côté maternel était plus affecté par la maladie par rapport au côté paternel [39.2%, (n =134) vs. 18.1% (n= 62), $P = 0.001$]. Les résultats de l'étude faite par **Joshi et al., (2020)** ont révélé que sur 1000 patients hypothyroïdiens, 119 (11.9%) parmi eux avaient des antécédents familiaux d'hypothyroïdie.

L'agrégation familiale dans la thyroïdite de Hashimoto a déjà été signalée par quelques études à petite échelle. Au total, environ quatre articles ont documenté le regroupement de la maladie parmi les membres de la famille : une étude de cohorte multicentrique avec 400 patients atteints de la thyroïdite de Hashimoto (**Manji et al., 2006**), deux études avec 39 cas chacune (**Dittmar et al., 2011 ; Kust et Matesa 2020**) et une étude américaine avec 24 cas atteints de la thyroïdite de Hashimoto (**Villanueva et al.,2003**).

Dans l'étude de **Kust et Matesa (2020)**, 43.59% des patients ayant des antécédents familiaux positifs de la thyroïdite de Hashimoto ont développé eux-mêmes cette thyroïdite, ce qui, en fait, un facteur prédictif très fort de la maladie. De plus, les risques familiaux concordants pour la thyroïdite de Hashimoto étaient de (*Ratio standardise d'incidence (RSI)* : 3.85 et RSI : 4.75), plus élevés chez les hommes que chez les femmes (RSI : 6.68, RSI : 4.36). En outre, les risques familiaux étaient très élevés (RSI : 22.06) pour la thyroïdite de Hashimoto lorsque l'un des parents et un frère ou une sœur étaient tous deux atteints par cette maladie (**Thomsen et al., 2020**).

Thomsen et al., (2020) ont rajouté que les risques entre frères et sœurs étaient plus élevés que les risques entre les parents pour le développement la thyroïdite de Hashimoto, ce qui suggère que des effets génétiques récessifs ou des effets environnementaux partagés pendant l'enfance peuvent influencer la causalité de la maladie. De plus, les risques très élevés dans les familles multiplexes (parents et frères et sœurs affectés) impliquent le rôle de gènes à pénétration relativement élevée (**Thomsen et al., 2020**).

Il est connu que des facteurs génétiques et environnementaux peuvent contribuer à l'agrégation familiale d'une maladie. Plusieurs résultats de l'étude menée par **Kim et al., (2021)** ont montré que les variantes génétiques sont les moteurs prédominants de l'agrégation familiale dans la thyroïdite de Hashimoto. Le risque familial de la thyroïdite de Hashimoto augmente avec le degré de parenté génétique avec des ratios de risque d'incidence (RRI) allant de 5.53 avec des parents affectés, 7.8 avec des frères et sœurs affectés et 102.71 avec des jumeaux affectés. De plus, les mêmes chercheurs ont constaté que les jumeaux de même sexe (RRI =121) étaient plus susceptibles de développer une thyroïdite de Hashimoto que les jumeaux de sexe opposé (RRI= 12) (**Kim et al., 2021**).

Il ressort du **tableau 16**, aussi que les patients ayant un âge de [50 à 59 ans] ont un risque presque deux fois plus [OR (IC95%) : 1.845 (1.028–3.310), $P=0.040$] de présenter une hypothyroïdie d'origine iatrogène. Nos résultats sont en accord avec ceux obtenus par d'autres études notamment **Thomusch et al., (2000)** et **Erbil et al., (2009)** et sont en contradiction avec ceux de **Cipolla et al., (2019)**.

Nous avons également constaté que dans les trois zones de résidence, le risque de développer des thyroïdites auto-immunes a été plus élevé par rapport aux causes iatrogènes chez nos patients (**Tableau 16**). De plus, nous avons mentionné que les trois zones enregistraient des risques différents où la zone des plaines a rapporté un risque de [OR=4.143, IC95% (2.864–5.992), $P<0.001$] suivie par la zone des montagnes [OR=3.794, IC95%

(2.600–5.536), $P < 0.001$] et la zone des parcours [OR=2.000, IC95% (1.053–3.799), $P = 0.034$]. Ces résultats peuvent être dus aux facteurs environnementaux.

Concernant les étiologies des causes iatrogènes les plus courantes chez nos malades, nous avons suggéré que la thyroïdectomie est la plus fréquente $n=70$ (87.50%) par rapport à la thérapie par l'iode radioactif $n=9$ (11.25%) et les causes médicamenteuses $n=1$ (1.25%) (**Figure 20**).

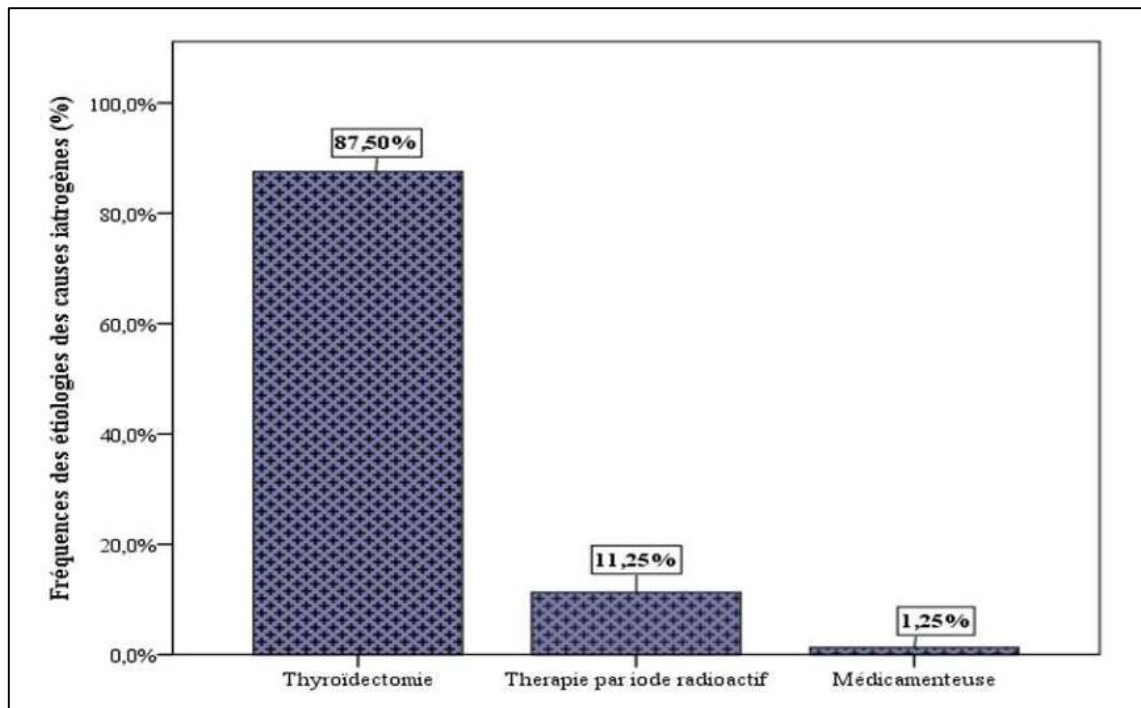


Figure 20. Étiologies des causes iatrogènes de l'hypothyroïdie.

En effet, la thérapie par l'iode radioactif semble être la thérapie préférée dans certains pays (Ross *et al.*, 2016 ; Wu *et al.*, 2017 ; Joshi *et al.*, 2020). Les résultats de l'étude réalisée par Joshi *et al.*, (2020) ont révélé que sur 1000 patients hypothyroïdiens, 0.6% avaient subi une thérapie par l'iode radioactif et 0.4% avaient une thyroïdectomie totale. Les mêmes observations ont été signalées par Ross *et al.*, (2016) et Wu *et al.*, (2017).

Cependant, des recherches ont montré que la thyroïdectomie était équivalente à la thérapie par l'iode radioactif pour la qualité de vie à long terme et certaines institutions américaines desservant des patients à faible statut socio-économique utilisent la chirurgie comme modalité de traitement préférée (Abraham-Nordling *et al.*, 2005 ; Jin *et al.*, 2012 ; Elfenbein *et al.*, 2015).

L'hypothyroïdie après une thyroïdectomie complète est connue pour être immédiate, tandis que l'hypothyroïdie due à un traitement à l'iode radio actif survient généralement dans les 3 à 6 mois (Sheehan et Doi 2016). Étant donné que la dose complète de remplacement de

l'hormone thyroïdienne peut commencer immédiatement après l'intervention, c'est une explication possible de nos résultats (87.50% des patients subissent une thyroïdectomie).

II.1.5. Caractéristiques cliniques des patients

Selon les résultats présentés dans le **tableau 8**, nous avons observé que 80.9% (n=327) des patients présentant des symptômes. Les différents types des symptômes de l'hypothyroïdie avec leur fréquence sont présentés dans le **tableau 17**.

Tableau 17. Fréquence des symptômes de l'hypothyroïdie dans la population étudiée.

Symptômes	Effectif	Pourcentage
Asthénie physique	311	(77%)
Prise du poids	268	(65.7%)
Humeur dépressive	260	(64.4%)
Fourmillements	216	(53.5%)
Sécheresse cutanée	213	(52.7%)
Migraine	201	(49.8%)
Trouble de mémoire	201	(49.8%)
Constipation	131	(32.4%)
Anorexie	102	(26.3%)
Frilosité	93	(26.6%)
Problèmes de cycle	72	(25.4%)
Crampes musculaires	56	(14.4%)

Les données qualitatives présentées en effectif (pourcentages %).

Les symptômes les plus courants chez les patients hypothyroïdiens inclus dans la présente étude étaient l'asthénie physique (77%), la prise du poids (65.7), l'humeur dépressive (64.4%), les fourmillements (53.5%), la sécheresse cutanée (52.7%), la migraine et le manque de concentration (49.8%). Concernant le problème du cycle (dérèglement du cycle menstruel), seulement 25.4% des femmes ayant une hypothyroïdie souffrant de ce problème. La peau sèche a été observée chez 27.2 % des patients hypothyroïdiens (**Tableau 17**).

De nombreuses études ont été réalisées sur les symptômes de l'hypothyroïdie, uniquement celle qui a été menée par **Heitman et Irizarry (1995)** a rapporté que la fatigue, la faiblesse musculaire, la léthargie et la prise du poids sont les plus souvent fréquentes chez les patients hypothyroïdiens. De plus, dans une étude réalisée par **Canaris et al., (1997)**, ont constaté que les symptômes les plus fréquents étaient la voix rauque (17%), la peau sèche

(71%), la constipation (17%), la mauvaise mémoire (18%), l'intolérance au froid (51%), les irrégularités menstruelles (30%) et la fatigue (40%).

Une autre étude réalisée par **Darshan et al., (2016)** a révélé que les symptômes de l'hypothyroïdie les plus fréquents étaient la fatigue (83.6%), la prise de poids (66.7%), la diminution de l'appétit (49.8%), le changement de voix (45.4%) , l'intolérance au froid (41.3%), la ménorragie (31.5%) et la peau sèche a été observée chez 27.2% des patients hypothyroïdiens.

Pour déterminer la relation entre les 12 symptômes de l'hypothyroïdie de nos patients et les différents facteurs (le genre, l'âge, le tabagisme, la pilule contraceptive, la région de résidence, les étiologies, la TSH, la FT4 et les anti-TPO), nous avons réalisé un modèle de régression logistique où les résultats ont été présentés dans les tableaux ci-dessous (**Tableaux 18, 19 et 20**).

En fait, notre étude est la première qui s'est concentrée à déterminer la relation entre les symptômes de l'hypothyroïdie et certains facteurs de risque comme (le genre, l'âge, le tabagisme, la pilule contraceptive, la région et les paramètres biochimiques) chez les patients résidant dans la wilaya de Batna.

Pour l'asthénie physique, aucune relation n'a été détectée entre les facteurs étudiés et l'asthénie physique chez nos malades. Mais il est notable que ce symptome soit significativement moins fréquente chez les patients âgés de 60 ans et plus [OR (IC95%) : 0.400 (0.190–0.846), $P=0.016$] (**Tableau 18**).

Tableau 18. Résultats d'analyse de la régression logistique déterminant la relation entre certains facteurs de risques et les symptômes de l'hypothyroïdie

Facteurs	Asthénie physique		Migraine		Humeur dépressive		Trouble de mémoire	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
Genre								
Homme	0.536 (0.207–1.385)	0.198	0.415 (0.156–1.104)	0.078	0.663 (0.268–1.639)	0.373	0.320 (0.114–0.897)	0.030
Femme	1.866 (0.722–4.823)	0.198	2.407 (0.906–6.396)	0.078	1.509 (0.610–3.732)	0.373	3.128 (1.115–8.776)	0.030
Âge (ans)								
[18-29]	0.924 (0.529–1.612)	0.780	0.825 (0.512–1.327)	0.427	0.689 (0.424–1.118)	0.131	0.875 (0.544–1.406)	0.580
[30-39]	1.233 (0.735–2.068)	0.428	0.968 (0.633–1.480)	0.880	1.566 (0.989–2.480)	0.054	1.168 (0.763–1.787)	0.474
[40-49]	1.002 (0.570–1.761)	0.994	1.577 (0.976–2.550)	<u>0.063</u>	1.001 (0.610–1.642)	0.998	1.400 (0.868–2.257)	0.168
[50-59]	1.405 (0.746–2.645)	0.292	0.833 (0.505–1.374)	0.474	0.875 (0.523–1.465)	0.612	0.949 (0.576–1.563)	0.836
[≥60]	0.400 (0.190–0.846)	0.016	1.158 (0.562–2.387)	0.691	0.917 (0.435–1.934)	0.819	0.502 (0.235–1.070)	0.074
Tabagisme	1.352 (0.819–2.232)	0.238	1.484 (0.981–2.243)	<u>0.062</u>	1.247 (0.808–1.924)	0.319	1.134 (0.751–1.712)	0.549
Pilules contraceptives	1.329 (0.761–2.321)	0.317	1.254 (0.798–1.971)	0.327	1.205 (0.746–1.944)	0.446	1.112 (0.708–1.746)	0.645
Région de résidence								
Zone des parcours	1.304 (0.582–2.925)	0.519	1.011 (0.534–1.916)	0.973	1.637 (0.796–3.364)	0.180	0.734 (0.385–1.398)	0.346
Zone des plaines	0.798 (0.502–1.269)	0.340	0.887 (0.600–1.311)	0.546	0.920 (0.612–1.383)	0.689	1.268 (0.857–1.875)	0.234
Zone de montagnes	1.146 (0.715–1.837)	0.572	1.126 (0.759–1.671)	0.556	0.914 (0.605–1.378)	0.667	0.883 (0.595–1.310)	0.536
Etiologies								
Autre étiologie	0.848 (0.482–1.491)	0.566	0.847 (0.519–1.381)	0.505	0.655 (0.398–1.077)	0.095	0.676 (0.413–1.108)	0.121
Auto-immunes	1.175 (0.668–2.066)	0.577	1.189 (0.729–1.940)	0.488	1.519 (0.924–2.498)	0.099	1.469 (0.896–2.409)	0.127
TSH (µIU/mL)								
Quartile 1	Référence		Référence		Référence		Référence	
Quartile 2	0.723 (0.379–1.381)	0.326	0.853 (0.490–1.486)	0.575	0.824 (0.462–1.472)	0.514	0.820 (0.471–1.430)	0.485
Quartile 3	1.375 (0.681–2.776)	0.374	0.889 (0.513–1.540)	0.674	0.878 (0.494–1.563)	0.659	0.855 (0.493–1.481)	0.575
Quartile 4	0.744 (0.390–1.419)	0.369	0.757 (0.436–1.316)	0.324	0.971 (0.541–1.740)	0.920	0.758 (0.436–1.317)	0.326
FT4 (pmol/L)								
≥ 12	Référence		Référence		Référence		Référence	
< 12	1.104 (0.624–1.955)	0.734	0.706 (0.438–1.139)	0.154	0.699 (0.429–1.139)	0.150	0.532 (0.328–0.861)	0.010
Anti-TPO (UI/mL)								
Négative	Référence		Référence		Référence		Référence	
Positive	3.488 (0.782–15.554)	0.101	1.380 (0.553–3.441)	0.490	1.465 (0.564–3.810)	0.433	2.217 (0.853–5.758)	0.102

*Les données sont présentées OR (IC à 95%) ; les statistiques ont été réalisées à l'aide de la régression logistique ; la classification de la zone de résidence est classée selon (ANDI 2013) ; la TSH a été présentée par les quartiles : Q1 < 5.090000, Q2 [5.090000 – 6.840000], Q3 [6.840000 – 11.630000], Q4 ≥ 11.630000 ; Anti-TPO négative (5-34 pmol/L).

Tableau 19. Résultats d'analyse de la régression logistique déterminant la relation entre certains facteurs de risques et les symptômes de l'hypothyroïdie (suite)

Facteurs	Constipation		Fourmillements		Sécheresse cutanée		Crampes musculaires	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
Genre								
Homme	0.220 (0.050–0.961)	0.044	0.451 (0.176–1.155)	0.097	0.146 (0.042–0.507)	0.002	1.049 (0.297–3.703)	0.941
Femme	4.553 (1.040–19.924)	0.044	2.218 (0.866–5.681)	0.097	6.839 (1.972–23.721)	0.002	0.953 (0.270–3.366)	0.941
Âge (ans)								
[18-29]	1.054 (0.637–1.745)	0.838	0.723 (0.449–1.164)	0.182	1.134 (0.704–1.826)	0.606	0.561 (0.255–1.238)	0.153
[30-39]	1.200 (0.766–1.880)	0.426	1.087 (0.710–1.66)	0.700	1.135 (0.741–1.738)	0.561	1.366 (0.753–2.478)	0.305
[40-49]	0.803 (0.477–1.350)	0.407	1.029 (0.639–1.656)	0.906	1.008 (0.627–1.621)	0.975	0.968 (0.486–1.927)	0.925
[50-59]	1.027 (0.603–1.747)	0.923	1.750 (1.043–2.935)	0.034	0.996 (0.604–1.641)	0.986	1.371 (0.694–2.706)	0.364
[≥60]	0.675 (0.295–1.546)	0.352	0.570 (0.273–1.187)	0.133	0.676 (0.327–1.400)	0.292	0.639 (0.187–2.183)	0.475
Tabagisme	1.089 (0.704–1.685)	0.702	1.439 (0.949–2.183)	0.086	1.172 (0.775–1.771)	0.451	0.638 (0.338–1.205)	0.166
Pilules contraceptives	1.265 (0.787–2.032)	0.331	1.550 (0.977–2.458)	<u>0.062</u>	1.265 (0.803–1.992)	0.311	0.774 (0.381–1.572)	0.478
Région de résidence								
Zone des parcours	0.384 (0.166–0.889)	0.025	0.953 (0.502–1.806)	0.882	1.220 (0.640–2.326)	0.545	0.595 (0.204–1.738)	0.343
Zone des plaines	1.316 (0.867–1.998)	0.197	1.215 (0.821–1.799)	0.330	1.012 (0.684–1.497)	0.952	1.486 (0.841–2.627)	0.173
Zone de montagnes	1.026 (0.673–1.563)	0.905	0.835 (0.562–1.240)	0.372	0.916 (0.617–1.360)	0.664	0.793 (0.443–1.421)	0.436
Etiologies								
Autre étiologie	1.057 (0.622–1.794)	0.839	1.060 (0.650–1.728)	0.816	0.948 (0.581–1.547)	0.831	0.992 (0.495–1.986)	0.982
Auto-immune	0.951 (0.560–1.615)	0.853	0.950 (0.583–1.549)	0.838	1.062 (0.651–1.733)	0.810	1.012 (0.506–2.027)	0.973
TSH (µIU/mL)								
Quartile 1	Référence		Référence		Référence		Référence	
Quartile 2	1.214 (0.677–2.177)	0.515	0.822 (0.471–1.435)	0.491	0.699 (0.400–1.221)	0.208	1.038 (0.476–2.263)	0.925
Quartile 3	0.715 (0.389–1.315)	0.281	1.083 (0.622–1.886)	0.777	0.961 (0.552–1.671)	0.888	0.553 (0.229–1.332)	0.186
Quartile 4	1.176 (0.657–2.105)	0.585	0.789 (0.454–1.373)	0.403	0.729 (0.419–1.269)	0.263	1.162 (0.544–2.483)	0.699
FT4 (pmol/L)								
≥ 12	Référence		Référence		Référence		Référence	
< 12	0.896 (0.538–1.491)	0.672	0.756 (0.470–1.217)	0.250	0.870 (0.541–1.398)	0.564	0.622 (0.294–1.314)	0.213
Anti-TPO (UI/mL)								
Négative	Référence		Référence		Référence		Référence	
Positive	3.377 (1.342–8.498)	0.010	1.087 (0.439–2.691)	0.856	2.321 (0.893–6.030)	0.084	2.876 (0.932–8.876)	0.066

*Les données sont présentées OR (IC à 95%) ; les statistiques ont été réalisées à l'aide de la régression logistique ; la classification de la zone de résidence est classée selon (ANDI 2013) ; la TSH a été présentée par les quartiles : Q1 < 5.090000, Q2 [5.090000 – 6.840000], Q3 [6.840000 – 11.630000], Q4 ≥ 11.630000 ; Anti-TPO négative (5-34 pmol/L).

Tableau 20. Résultats d'analyse de la régression logistique déterminant la relation entre certains facteurs de risques et les symptômes de l'hypothyroïdie (suite)

Facteurs	Frilosité		Prise du poids		Anorexie		Problèmes de cycle	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
Genre								
Homme	0.502 (0.143–1.764)	0.283	0.328 (0.131–0.823)	0.018	0.931 (0.330–2.630)	0.893	—	—
Femme	1.992 (0.567–6.998)	0.283	3.047 (1.215–7.640)	0.018	1.074 (0.380–3.033)	0.893	—	—
Âge (ans)								
[18-29]	0.654 (0.355–1.202)	0.171	0.392 (0.242–0.637)	<0.001	1.249 (0.732–2.132)	0.415	0.783 (0.426–1.440)	0.432
[30-39]	1.178 (0.706–1.965)	0.531	1.247 (0.793–1.961)	0.340	0.969 (0.591–1.590)	0.901	1.210 (0.705–2.076)	0.490
[40-49]	1.123 (0.633–1.990)	0.692	1.057 (0.640–1.746)	0.828	1.135 (0.663–1.944)	0.645	1.125 (0.610–2.073)	0.706
[50-59]	1.412 (0.787–2.533)	0.247	1.497 (0.864–2.593)	0.150	0.983 (0.551–1.756)	0.955	0.574 (0.123–2.685)	0.481
[≥60]	0.552 (0.204–1.491)	0.241	2.606 (1.052–6.452)	0.038	0.408 (0.139–1.200)	0.103	0.580 (0.067–5.051)	0.622
Tabagisme	0.864 (0.524–1.424)	0.566	0.712 (0.464–1.092)	0.119	1.654 (1.038–2.635)	0.034	0.913 (0.520–1.601)	0.750
Pilules contraceptives	1.364 (0.793–2.347)	0.263	1.057 (0.656–1.702)	0.820	1.061 (0.624–1.803)	0.828	1.075 (0.608–1.899)	0.804
Région de résidence								
Zone des parcours	0.639 (0.284–1.439)	0.279	1.050 (0.534–2.066)	0.888	1.466 (0.738–2.910)	0.274	0.708 (0.277–1.809)	0.471
Zone des plaines	1.338 (0.832–2.152)	0.230	0.926 (0.615–1.394)	0.711	0.859 (0.545–1.353)	0.511	1.266 (0.741–2.164)	0.388
Zone de montagnes	0.883 (0.545–1.431)	0.614	1.063 (0.702–1.608)	0.774	0.994 (0.629–1.571)	0.979	0.889 (0.516–1.532)	0.673
Etiologies								
Autre étiologie	0.714 (0.412–1.240)	0.232	0.879 (0.524–1.472)	0.623	0.847 (0.492–1.459)	0.549	0.790 (0.395–1.581)	0.506
Auto-immune	1.407 (0.810–2.442)	0.225	1.149 (0.686–1.924)	0.598	1.186 (0.689–2.043)	0.538	1.273 (0.636–2.546)	0.495
TSH (µIU/ml)								
Quartile 1	Référence		Référence		Référence		Référence	
Quartile 2	2.118 (1.050–4.273)	0.036	0.724 (0.399–1.316)	0.290	0.804 (0.426–1.518)	0.501	0.549 (0.258–1.168)	0.119
Quartile 3	1.721 (0.856–3.458)	0.128	0.586 (0.325–1.057)	0.076	0.803 (0.428–1.506)	0.494	0.554 (0.257–1.194)	0.132
Quartile 4	1.499 (0.736–3.051)	0.265	0.673 (0.370–1.221)	0.193	0.729 (0.385–1.380)	0.332	0.612 (0.289–1.295)	0.199
FT4 (pmol/l)								
≥ 12	Référence		Référence		Référence		Référence	
< 12	0.809 (0.457–1.433)	0.468	0.822 (0.507–1.332)	0.425	1.046 (0.605–1.810)	0.872	0.739 (0.386–1.417)	0.363
Anti-TPO (UI/mL)								
Négative	Référence		Référence		Référence		Référence	
Positive	3.417 (1.198–9.744)	0.022	2.347 (0.793–6.943)	0.123	0.639 (0.177–2.308)	0.495	0.758 (0.200–2.871)	0.683

*Les données sont présentées OR (IC à 95%) ; les statistiques ont été réalisées à l'aide de la régression logistique ; la classification de la zone de résidence est classée selon (ANDI 2013) ; la TSH a été présentée par les quartiles : Q1 < 5.090000, Q2 [5.090000 – 6.840000], Q3 [6.840000 – 11.630000], Q4 ≥ 11.630000 ; Anti-TPO négative (5-34 pmol/L).

Chez les personnes saines, cette période de vie [≥ 60 ans] s'accompagne souvent d'une asthénie physique due à une perte d'agilité ou encore à la prise de différents médicaments, néanmoins, nos résultats montrent le contraire. L'explication possible de ces résultats peut être due à plusieurs facteurs, notamment le nombre réduit des personnes âgées faisant partie de notre étude et l'effet positif de traitement utilisé pour l'hypothyroïdie qui apparaît lorsqu'on compare les 25^e percentiles de la TSH et de la FT4 entre les tranches d'âge [≥ 60 ans] et [18-59ans] (**Tableau 21**).

Tableau 21. Caractéristiques paracliniques des patients selon la tranche d'âge

Tranche d'âge [Ans]	N (%)	TSH	FT4	Anti-TPO
		Médiane (25 ^e –75 ^e percentile)	Médiane (25 ^e –75 ^e percentile)	Médiane (25 ^e –75 ^e percentile)
[18-59]	292 (78.5)	6.875 (5.200–11.655)	13.550 (10.927–15.952)	329.350 (133.925–598.570)
[≥ 60]	19 (59.4)	6.690 (3.000–10.885)	13.380 (12.300–17.870)	308.000 (164.850–455.5000)

Les données qualitatives présentées en pourcentages (%) ; les données quantitatives présentées par une médiane avec un intervalle interquartile (25^e–75^e percentile).

Concernant la migraine, malgré la très faible valeur significative statistique proche à 0.05 ($P=0.06$), notre résultat montre que les personnes hypothyroïdiennes exposées aux fumées de tabac ont un risque multiplié de 1.484 d'avoir une migraine par rapport aux malades non exposés [OR : 1.484, IC95% (0.981–2.243)] (**Tableau 18**). De plus, il est important de noter que la fumée de tabac augmente également le risque d'avoir une anorexie chez nos patients [OR (IC 95%) : 1.654 (1.038–2.635), $P=0.034$] (**Tableau 20**).

La migraine est une pathologie qui affecte des millions de personnes à travers le monde pour diverses raisons sur laquelle, on ne s'est pas attardé (**Le et al., 2011 ; Winter et al., 2011**) car nous l'avons traité comme un symptôme de l'hypothyroïdie.

En 2017, **Lima Carvalho et al., (2017)** ont observé, dans une population de 213 patients atteints d'hypothyroïdie (dont 133 patients ayant une hypothyroïdie fruste), que des céphalées se développaient chez 34 % des patients avec un phénotype migraineux prédominant (unilatéral, pulsatile, intensité modérée à sévère de durée de 4 à 72 heures avec des nausées et des vomissements). En 2019, une étude cas-témoins italienne portant sur 151 patients atteints d'hypothyroïdie fruste a rapporté que la prévalence de la migraine était plus élevée par rapport aux témoins (46% vs 13%, respectivement), sans différence statistiquement significative dans les caractéristiques cliniques de la migraine entre les 2 groupes précités (**Rubino et al., 2019**). Malheureusement jusqu'à présent, les mécanismes biologiques sous-jacents à l'association entre l'hypothyroïdie fruste et la migraine sont inconnus (**Lima Carvalho et al., 2017 ; Rubino et al., 2019 ; Spanou et al., 2019**).

Il existe quelques études analysant la relation entre le tabagisme et la migraine. En général, ces études ont identifié une forte proportion de fumeurs chez les sujets migraineux mais la plupart d'entre elles n'ont pas inclus le groupe témoin de non-fumeurs appariés (**Chen et al., 1987 ; Spierings et al., 2001 ; López-Mesonero et al., 2009**). Par contre, deux études réalisées au Danemark par **Rasmussen (1993)** et au Japon par **Takehima et al., (2004)**, n'ont pas pu confirmer l'association entre la migraine et le tabagisme.

Les mécanismes d'implication du tabagisme dans la migraine peuvent inclure un effet accru du tabagisme sur l'activité des monoamines cérébrales, une diminution de la production d'oxyde nitrique et une dépendance à la nicotine (**Littlewood et al., 1984 ; Lassen et al., 1997 ; Fowler et al., 1996**) ou la comorbidité connue de la migraine avec des troubles psychiatriques (**Fergusson et al., 2003**). Aussi, l'osmophobie liée à la cigarette pourrait également être un facteur déclenchant des crises de migraine (**Zanchin et al., 2005**).

Pour l'humeur dépressive, nous avons détecté que les patients âgés entre [30 ans et 39 ans] ayant un risque multiplié fois 1.566 d'avoir l'humeur dépressive [OR : 1.566, IC95% (0.989–2.480), $P= 0.054$] (**Tableau 18**). La raison pour laquelle ce groupe d'âge [30-39 ans] est plus susceptible d'avoir une humeur dépressive par rapport aux autres groupes, est probablement due aux nombres des échantillons (**Figure 21**).

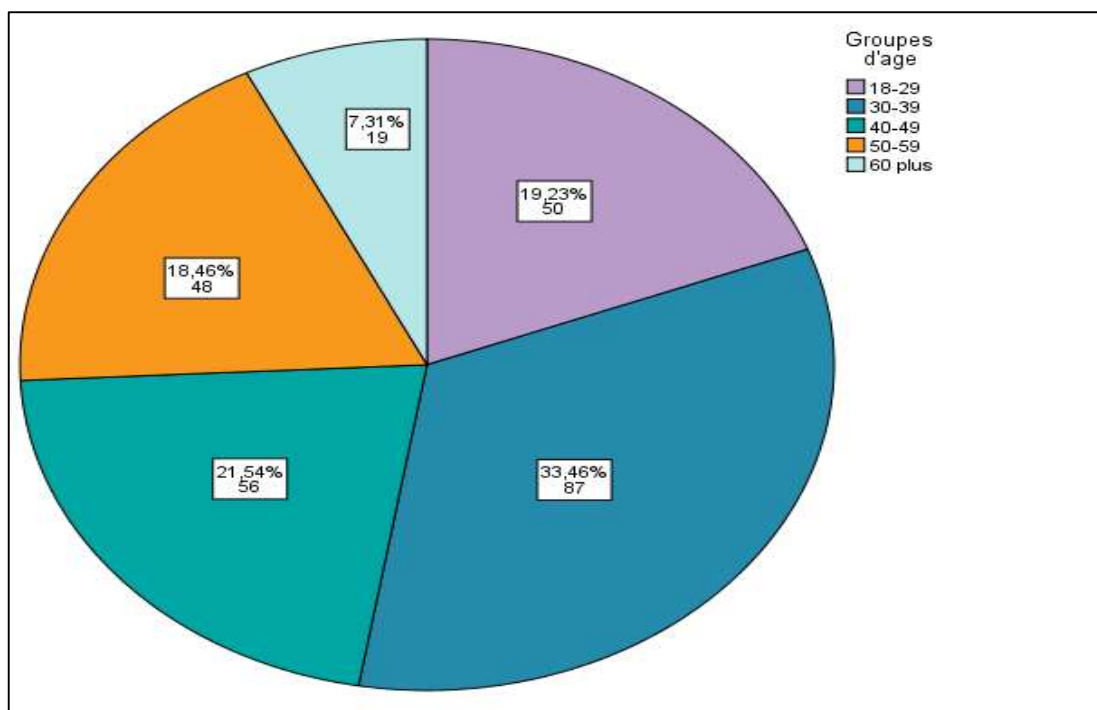


Figure 21. Fréquence de la distribution du symptôme (humeur dépressive) au sein des groupes d'âge.

La multitude des résultats obtenus lors de notre étude s'explique par la taille inappropriée de l'échantillon. Nous avons également remarqué que le trouble de mémoire est

significativement moins fréquent chez les patients ayant une hypothyroïdie franche [OR : 0.532, IC95% (0.328–0.861), $P=0.010$] (**Tableau 18**). De plus, nous avons enregistré que la constipation est moins fréquente chez les patients qui habitent dans les zones de parcours [OR : 0.384, IC95% (0.166–0.889), $P=0.025$] (**Tableau 19**). Les résultats obtenus dans cette étude ont montré que les personnes âgées entre 50 ans et 59 ans présentent un risque d'avoir des fourmillements [OR : 1.750, IC95% (1.043–2.935), $P=0.034$] (**Tableau 19**).

Dans les études épidémiologiques, la taille de l'échantillon joue un rôle primordial, même les études bien menées mais avec un effectif d'échantillons réduit ne peuvent pas soit de révéler d'effets ou d'associations significatifs ou d'interpréter ces résultats d'une manière précise (**Zodpey 2004 ; Pourhoseingholi et al., 2013**).

Concernant, le trouble de mémoire, la constipation et la sécheresse cutanée, il ressort des **tableaux 18 et 19**, que les femmes ont un risque plus élevé d'avoir ces trois symptômes par rapport aux hommes. De plus, nos résultats montrent, également, que la présence des anticorps anti-TPO augmente le risque de constipation chez les malades hypothyroïdiens [OR (IC95%) : 3.377 (1.342–8.498), $P=0.010$].

Pour la prise de poids, il apparait que ce symptôme était significativement moins fréquent dans la tranche d'âge [18-29 ans] [OR (IC95%) : 0.392 (0.242–0.637), $P<0.001$] par contre chez les personnes âgées [≥ 60 ans], la prise de poids était 2.606 fois plus élevée [OR (IC95%) : 2.606 (1.052–6.452), $P=0.038$]. De plus, nos résultats ont montré que les femmes ont un risque trois fois d'avoir la prise de poids par rapport aux hommes [OR (IC95%) : 3.047 (1.215–7.640), $P=0.018$] (**Tableau 19**).

Après l'utilisation de la corrélation de Spearman, nous avons également décelé des corrélations négatives statistiquement significatives entre les anti-TPO et le poids ($r=-0.196$, $P=0.006$) et anti-TPO et l'IMC ($r=-0.186$, $P=0.009$) et des corrélations positives statistiquement significatives entre l'âge et le poids ($r=0.104$, $P=0.036$) et l'âge et l'IMC ($r=0.176$, $P<0.001$) (**Tableau 22**).

Tableau 22. Corrélation de la TSH, la FT4 et les anti-TPO avec d'autres phénotypes cliniques (poids, IMC)

		Poids (Kg)	IMC (Kg/m ²)
TSH (μIU/ml)	r	-0.053	-0.039
	p	0.141	0.217
FT4 (pmol/l)	r	-0.014	-0.020
	p	0.396	0.357
Anti-TPO (UI/mL)	r	-0.196	-0.186
	p	0.006	0.009
Âge (ans)	r	0.104	0.176
	p	0.036	<0.001

r :le coefficient de corrélation de rang (coefficient de Spearman) ; P : valeur-P.

L'obésité et l'hypothyroïdie sont deux affections cliniques courantes qui sont étroitement liées entre elles. Ce lien est devenu plus pertinent dans le contexte d'une augmentation sans précédent de la prévalence de l'obésité dans le monde mais l'impact de l'obésité sur l'hypothyroïdie et les maladies auto-immunes thyroïdiennes n'a pas été clairement caractérisé et peu de données sont disponibles (**Sanyal et Raychaudhuri 2016**).

Le dysfonctionnement de la thyroïde est associé à des modifications du poids et de la composition corporelle, de la température corporelle et de la dépense énergétique au repos et indépendamment de l'activité physique (**Biondi 2010**).

Wang et al., (2018) ont déclaré que, chez les participants âgés de 65 ans et plus, les femmes obèses ont un risque 2 fois plus élevé de développer une hypothyroïdie par rapport aux femmes non obèses (OR = 2.47, 95%CI (1.04-5.86), $P = 0.04$], tandis que, les hommes n'ont pas enregistré des résultats significatifs [OR : 0.84, IC95% (0.27–2.69), $P=0.78$]. De plus, dans cette tranche d'âge, la prévalence de la positivité de l'anti-Tg était plus élevée chez les patients obèses que chez les témoins non obèses (19.2 vs. 6.1 % ; OR = 4.28, 95%CI 1.09-16.78 ; $P = 0,03$) (**Wang et al.,2018**). Chez les participants âgés moins de 65 ans, il n'y avait pas de différence évidente dans la prévalence de l'hypothyroïdie entre les patients obèses et les témoins non obèses (**Wang et al., 2018**).

Les différences entre les genres dans les associations de l'obésité avec l'hypothyroïdie et les maladies auto-immunes thyroïdiennes peuvent être liées aux différences de répartition de la graisse corporelle entre les hommes et les femmes, ce qui peut entraîner des changements spécifiques au sexe dans le métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes (**Laurberg et al., 2012 ; Santini et al., 2014 ; Fontenelle et al., 2016**).

Une autre explication possible est les différences dans les effets des hormones sexuelles sur le dysfonctionnement thyroïdien et les maladies auto-immunes thyroïdiennes entre les

hommes et les femmes puisque l'œstradiol et la testostérone exercent des rôles différents dans la régulation des fonctions thyroïdiennes et de la réponse immunitaire (**Marqusee et al., 2000; Bahrami et al., 2009 ; Roberts et al., 2009 ; Laurberg et al., 2012 ; Khan et Ansar Ahmed 2015 ; Chen et al., 2017 ; Habib et al., 2018**). La carence en testostérone chez les rats déficients en iode a renforcé l'augmentation de la TSH sérique et l'hypertrophie de la thyroïde et elle a provoqué une diminution supplémentaire de la T 4 libre (**Bahrami et al., 2009**).

Les associations sexe-spécifiques de l'obésité avec l'hypothyroïdie peuvent provenir des différences d'adipokines entre les hommes et les femmes (**Wauters et Van Gaal 1999 ; Aguado et al., 2008 ; Saltevo et al., 2009**). De nombreuses adipokines, telles que la leptine et l'adiponectine jouent un rôle important dans la régulation de l'immunité et ont été considérées comme des liens essentiels entre l'obésité et les maladies liées à l'obésité (**Wilk et al., 2011 ; Fantuzzi 2013 ; Versini et al., 2014 ; Gerriets et al., 2016 ; Obeid et al., 2017**). Cependant, les mécanismes sous-jacents restent largement inconnus et des recherches supplémentaires sont nécessaires pour les découvrir.

Pour la frilosité, nos résultats indiquent le 2^{em} quartile de la TSH augmentait le risque 2.118 fois de souffrir de ce symptôme chez nos malades [OR (IC95%) : 2.118 (1.050–4.273), $P=0.036$] (**Tableau 20**).

Les patients hypothyroïdiens se plaignent fréquemment d'une sensibilité accrue au froid et d'une prise de poids involontaire, ce qui indique qu'il y a des changements dans la dépense énergétique (**Garber et al., 2012 ; Maushart et al., 2019**). L'hormone thyroïdienne joue un rôle important dans l'homéostasie énergétique humaine. Le taux métabolique de base, qui est le principal composant de la dépense énergétique humaine, est régulé par les hormones thyroïdiennes et par conséquent, il est réduit en cas d'hypothyroïdie (**Wolf et al., 1996 ; al-Adsani et al., 1997 ; Silva 2003**).

Les hormones thyroïdiennes augmentent également la production d'adénosine triphosphate (ATP) et stimulent en même temps les cycles futiles impliquant la $\text{Na}^+/\text{A}^{\text{T}}\text{Pases}$ et la $\text{Ca}^{2+}\text{ATPase}$ du réticulum sarcoplasmique (SERCA) dans le muscle, ce qui entraîne une consommation accrue d'ATP (**Maushart et al., 2019**). Elles augmentent aussi la fuite des protons à travers la membrane mitochondriale interne, ce qui entraîne une phosphorylation oxydative moins efficace et un dégagement de chaleur plus important (**Maushart et al., 2019**).

Selon **Davies et al., (2005)**, les niveaux très élevés de la TSH pourraient stimuler directement les tissus adipeux bruns, car le récepteur de la TSH est exprimé dans les adipocytes bruns et est couplé à la protéine G et à la cascade de signalisation de l'adénosine monophosphate cyclique, ce qui augmente la lipolyse et active la protéine de découplage 1 (UCP1). En effet, les souris hypothyroïdiennes présentant une mutation inactivatrice du récepteur de la TSH souffrent d'hypothermie lorsqu'elles sont exposées au froid (**Endo et Kobayashi 2008**).

II.2. Étude moléculaire

Dans la deuxième partie de notre étude, nous nous sommes intéressés à la contribution relative des cinq polymorphismes à savoir : rs7537605, rs28665122, rs12944194, rs791903, et rs75201096 des gènes *VAV3*, *SEPS1*, 206 kb près de *SDK2*, *IP6K3*, et *GNA14*, respectivement dans l'auto-immunité de la thyroïde (la thyroïdite de Hashimoto) et la génétique de l'hypothyroïdie chez une partie de la population de l'Est Algérien (la région des Aurès).

II.2.1. Caractéristiques démographiques de la population d'étude

Les caractéristiques épidémiologiques (le genre, l'âge, l'IMC, l'anti-TPO, la TSH et la FT4) des patients colligés dans l'étude génétique sont présentées dans le **tableau 23**.

Tableau 23. Caractéristiques générales de la population étudiée

Caractéristiques	Témoins (n=126)	Malades (n=100)	Valeur <i>P</i>
Genre			
Femmes%/Hommes%	64.3/35.7	96/4	<0.001
Âge (ans)^a	33 (28 – 40)	39.5 (32.5 – 47.75)	<0.001
IMC (kg/m²)^a	24.73 (23.04 – 26.68)	27.26 (24 – 30.19)	0.0001
Anti-TPO (UI/mL)^a	11.1 (7.87 – 15.0)	411.5 (245.6 – 600.0)	<0.001
TSH (μIU/ml)^b	2.44±0.08	20.68±2.54	0.0001
FT4 (pmol/l)^b	15.04±0.19	11.58±0.42	0.0001

IMC : indice de masse corporelle ; les données qualitatives présentées en pourcentages (%) ; ^a les données quantitatives ne suivent pas la loi normale présentées par une médiane avec un intervalle interquartile (25^e–75^e percentile) ; ^b les données quantitatives suivent la loi normale présentées par la moyenne ± écart-type ; *P* significatif quand ≤0.05.

Dans cette partie, nous avons comparé 100 patients éligibles atteints de la thyroïdite de Hashimoto (groupe malade) à un groupe témoin composé de 126 cas avec un profil thyroïdien. Ces sujets avaient des origines arabo-berbères. À signaler que tous les patients étaient diagnostiqués hypothyroïdiens (96 cas) d'étiologie la thyroïdite de Hashimoto au

moment du prélèvement à l'exception de quatre cas qui ont développé une euthyroïdie avec des taux normaux de la TSH et une augmentation du taux de l'anti-TPO (**Tableau 23**).

Les analyses univariées de notre étude ont mis en évidence des différences hautement significatives, en termes d'âge, du genre, de l'IMC et du profil hormonal et immunologique entre les deux groupes. À cet effet, nous avons établi que les patients du groupe malade avaient un âge plus avancé [39.5 (32.5 – 47.75) Vs 33 (28 – 40) ; $P < 0.001$], un IMC plus élevé [27.26 (24 – 30.19) Vs 24.73 (23.04 – 26.68) ; $P = 0.0001$], ainsi une augmentation des valeurs d'Anti-TPO [411.5 (245.6 – 600.0) Vs 11.1 (7.87 – 15.00) ; $P < 0.001$] de TSH [20.68±2.54 Vs 2.44±0.08 ; $P = 0.0001$] et de FT4 [11.58±0.42 Vs 15.04±0.19 ; $P = 0.0001$] par rapport au groupe témoin (**Tableau 23**).

Identiquement aux résultats de la première partie de notre projet, une prédominance féminine a été constatée chez le groupe malade (n=96) avec un sex-ratio (homme : femme) égal à [1 :24].

Concernant la différence trouvée dans le genre, les travaux de **Brčić et al., (2016 et 2017)**, ont montré que la fréquence des femmes est supérieure à celle des hommes entre les deux groupes (groupe malade et groupe témoin). Ils ont signalé que le pourcentage des femmes dans le groupe malade était de 95%, tandis que, le pourcentage était de 56% chez le groupe témoin, avec un P inférieur à 2.2×10^{-16} , ce qui est en accord avec nos résultats (**Brčić et al., 2016 ; Brčić et al., 2017**). Cette différence dans la distribution entre les hommes et les femmes dans les deux groupes (les malades et les témoins) n'a aucune implication sur nos résultats génétiques. C'est une chose soutenue par les derniers rapports scientifiques menés sur 61094 femmes et 53769 hommes où ils ont montré l'absence de différence dans la fréquence allélique des polymorphismes des chromosomes autosomiques entre les sexes (**Boraska et al., 2012**).

Nous avons signalé une différence statistiquement significative dans l'âge entre les deux groupes (malades et témoins) et cela est dû à l'échantillonnage aléatoire. En fait, la différence significative de l'âge entre les malades et les témoins dans les études génétiques cas-témoin a été rapportée par plusieurs auteurs comme : (**Bicek et al., 2009 ; Brčić et al., 2016 ; Brčić et al., 2017 ; Matana et al., 2019**). Concernant la différence statistique trouvée dans l'indice de masse corporelle, nos résultats étaient similaires aux résultats révélés dans des études réalisées par **Poplawska-Kita et al., (2014)** et de **Song et al., (2019)**.

Selon l'étude de **Poplawska-Kita et al., (2014)**, une augmentation de l'IMC a été observée chez 72 % des patients ayant la thyroïdite de Hashimoto (surpoids chez 38 % et obésité chez 35 % d'entre eux) contre 38 % dans le groupe témoin.

Les résultats des méta-analyses (inclus 22 études) réalisées par **Song et al., (2019)**, ont montré que l'obésité [personnes obèses incluses dans l'étude ont été définies comme des personnes ayant un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (dans la population occidentale) ou $IMC \geq 28 \text{ kg/m}^2$ (dans la population orientale)] était significativement associée à un risque accru d'hypothyroïdie (RR = 1.86, IC à 95% 1.63–2.11, $P < 0,001$) d'un côté et avec la thyroïdite de Hashimoto (RR = 1.91, IC à 95% 1.10 à 3.32, $P = 0.022$) d'un autre côté.

De plus, les mêmes auteurs **Song et al., (2019)** ont signalé aussi que l'obésité était liée avec la présence des anticorps anti-TPO (RR = 1.93, IC à 95% 1.31–2.85, $P = 0.001$) mais pas avec les anticorps anti-Tg.

II.2.2. Résultat d'analyse d'association allélique et génotypique des 5 polymorphismes

Les cinq polymorphismes génétiques inclus dans cette étude étaient en accord avec l'équilibre de Hardy-Weinberg ($P > 0.05/3$) pour rs12944194, rs791903 et rs75201096, et ($P > 0.05/2$) pour rs28665122 et rs7537605 et le taux de réussite du génotypage pour chaque variant était de 100% (**Tableau 24**).

Tableau 24. Caractéristiques des polymorphismes étudiés chez les malades et les témoins

SNPs	Chr	Gène	Position	A1	A2	MAF		P	
						malades ^a	témoins ^b	(EHW) malades ^c	(EHW) témoins ^d
rs12944194	17	<i>SDK2</i> (206 kb)	71846563	T	C	0.365	0.361	0.280	0.564
rs791903	6	<i>IP6K3</i>	33702645	C	G	0.455	0.496	0.072	0.076
rs75201096	9	<i>GNAI4</i>	80098900	C	T	0.025	0.011	1.0	1.0
rs28665122	15	<i>SEPSI</i>	101277522	T	C	0.255	0.234	0.433	0.458
rs7537605	1	<i>VAV3</i>	107800465	A	G	0.225	0.234	0.774	0.619

SNP : single nucleotide polymorphism ; Chr : chromosome ; A1 : allèle mineur ; A2 : allèle majeur ; ^a MAF : fréquence de l'allèle mineur des maladies ; ^b MAF : fréquence de l'allèle mineur des témoins ; ^c valeur *P* du test d'équilibre de Hardy-Weinberg des malades ; ^d valeur *P* du test d'équilibre de Hardy-Weinberg des témoins.

La distribution des fréquences alléliques et génotypiques des polymorphismes rs791903, rs12944194, rs75201096, rs7537605 et rs28665122 des gènes *IP6K3*, 206 kb près de gène *SDK2*, *GNAI4*, *VAV3* et *SEPSI* respectivement chez les patients atteints de l'hypothyroïdie, de la thyroïdite de Hashimoto et les témoins est mentionnée dans les **tableaux 25 et 26**.

Les résultats statistiques de l'expression génotypique du polymorphisme (rs791903) du gène *IP6K3* ont montré que seul le génotype CC était significativement moins fréquent chez

les patients atteints de l'hypothyroïdie (15.63% ; OR : 0.462, IC95% (0.236– 0.907) ; $P=0.024$) et de la thyroïdite de Hashimoto (16% ; OR : 0.476, IC95% (0.246– 0.921) ; $P=0.027$) par rapport aux témoins (CC : 28.57%). Toutefois, les résultats d'association allélique n'ont révélé aucune association significative de l'allèle mineur C entre les deux groupes des malades [hypothyroïdie (G= 55.20%, C= 44.80%), thyroïdite de Hashimoto (G= 54.5%, C= 45.5%)] et les témoins [(G= 50.40% et C= 49.60%), où la valeur de P était supérieure à 0.05 (**Tableau 25**).

Par ailleurs, l'analyse des combinaisons génotypiques a montré que le génotype CC est significativement moins fréquent par rapport au génotype CG+GG ($P= 0.023$, OR : 0.462) chez les patients touchés par l'hypothyroïdie, et ($P=0.025$, OR : 0.476) et les patients atteints de la thyroïdite de Hashimoto ($P=0.025$, OR : 0.476) par rapport aux témoins (**Tableau 25**). Ces données ont indiqué que les patients avec le génotype CC avaient, peut-être, une sensibilité réduite à la thyroïdite de Hashimoto et par conséquent à l'hypothyroïdie de notre population.

Concernant le SNP rs12944194 localisé à 206 kb près du gène *SDK2*, aucune association génotypique et allélique significative n'a été constatée entre les patients ayant une hypothyroïdie ou la thyroïdite de Hashimoto et le groupe témoin par les analyses de la régression logistique. Les mêmes constatations ont été observées pour les résultats des modèles génotypiques (TT+TC vs.CC) et (TT vs.TC+CC) (**Tableau 25**).

D'ailleurs, nos résultats ne montrent aucune différence significative dans les distributions des fréquences alléliques de l'allèle mineur C ($P=0.295$) et génotypiques CT ($P=0.275$) du polymorphisme rs75201096 du gène *GNA14*, entre les patients et le groupe témoin. Les mêmes observations étaient constatées pour le modèle dominant et récessif CC+CT ($P=0.296$) et CT+TT ($P=1.0$) respectivement (**Tableau 25**).

Pour le SNP rs7537605 du gène *VAV3*, les résultats de la régression logistique n'ont révélé aucune association allélique de l'allèle mineur A entre les deux groupes [l'hypothyroïdie $P= 0.957$ et la thyroïdite de Hashimoto $P=0.896$] et les témoins. Les mêmes observations ont été signalées pour les génotypes AA [l'hypothyroïdie $P=0.325$ et la thyroïdite de Hashimoto $P=0.477$] et AG [l'hypothyroïdie $P= 0.619$ et la thyroïdite de Hashimoto $P=0.752$] et les modèles génotypiques dominant [l'hypothyroïdie $P =0.952$ et la thyroïdite de Hashimoto $P=1.0$] et récessif [l'hypothyroïdie $P=0.272$ et la thyroïdite de Hashimoto $P=0.555$] (**Tableau 26**).

En ce qui concerne le polymorphisme rs28665122 de gène *SEPS1*, il n'y avait pas de différence significative dans la distribution génotypique TT [hypothyroïdie $P= 0.322$, thyroïdite de Hashimoto $P=0.230$], TC [hypothyroïdie $P= 0.737$, thyroïdite de Hashimoto $P=0.717$] et allélique de l'allèle mineur T [hypothyroïdie $P= 0.704$, thyroïdite de Hashimoto $P=0.859$], et les modèles combinés TT+TC [hypothyroïdie $P= 1.0$, thyroïdite de Hashimoto $P=1.0$], TC+CC [hypothyroïdie $P= 0.214$, thyroïdite de Hashimoto $P=0.138$] de ce polymorphisme entre les patients et les témoins (**Tableau 26**).

Tableau 25. Analyse d'association allélique et géotypique du polymorphisme rs791903, rs12944194, rs75201096 des gènes *IP6K3*, 206 kb près de gène *SDK2*, *GNAI4* chez les patients atteints de la thyroïdite de Hashimoto et les témoins

rs791903		Hypothyroïdie	OR(IC 95%)	Valeur P	Témoins	TH	OR(IC 95%)	Valeur P
Allèle n(%)	G	106 (55.20)	Référence		127 (50.40)	109(54.5)	Référence	
	C	86 (44.80)	0.859 (0.574–1.285)	0.460	125 (49.60)	91(45.5)	0.849 (0.520–1.384)	0.387
Géotypes n(%)	GG	25 (26.04)	Référence		37 (29.37)	25(25)	Référence	
	CC	15 (15.63)	0.462 (0.236–0.907)	0.024	36 (28.57)	16(16)	0.476 (0.246–0.921)	0.027
	CG	56 (58.33)	1.056 (0.725–1.538)	0.773	53 (42.06)	59(59)	1.113 (0.768–1.613)	0.570
CC+CG vs.GG		71/25	1.180 (0.650–2.141)	0.584	89/37	75/25	1.247 (0.689–2.257)	0.465
CC vs.CG+GG		15/81	0.462 (0.236–0.907)	0.023	36/90	16/84	0.476 (0.246–0.921)	0.025
rs12944194								
Allèle n(%)	C	120 (62.5)	Référence		161 (63.89)	127(63.5)	Référence	
	T	72 (37.5)	1.043 (0.697–1.561)	0.837	91 (36.11)	73(36.5)	1.016(0.623–1.654)	0.934
Géotypes n(%)	CC	40 (41.67)	Référence		53 (42.06)	43(43)	Référence	
	TT	16 (16.66)	0.849 (0.386–1.868)	0.684	18 (14.29)	16(16)	0.862 (0.390–1.904)	0.713
	TC	40 (41.67)	1.038 (0.582–1.850)	0.900	55 (43.65)	41(41)	1.108 (0.627–1.958)	0.724
TT+TC vs.CC		56/40	—	1.0	73/53	57/43	0.962(0.566–1.637)	0.887
TT vs.TC+CC		16/80	1.200 (0.576–2.497)	0.707	18/108	19/84	1.143(0.550–2.375)	0.720
rs75201096								
Allèle n(%)	T	187 (97.40)	Référence		249 (98.81)	195(97.5)	Référence	
	C	5 (2.60)	2.3(0.482–10.96)	0.295	3 (1.19)	5(2.5)	2.158(0.318–14.63)	0.300
Géotypes n(%)	TT	91 (94.79)	Référence		123 (97.62)	95(95)	Référence	
	CC	0 (0.0)	—	—	0 (0.0)	0(0.0)	—	—
	CT	5 (5.21)	0.444 (0.103–1.905)	0.275	3 (2.38)	5(5.0)	0.463 (0.108–1.988)	0.301
CC+CT vs.TT		5/91	2.252 (0.524–9.669)	0.296	3/123	5/95	2.158(0.503–9.256)	0.471
CC vs.CT+TT		0/96	—	1.0	0/126	0/100	—	1.0

TH : thyroïdite de Hashimoto ; OR : odds ratio, IC : intervalle de confiance ; P significatif quand $\leq (0.05/3)$.

Tableau 26. Analyse d'association allélique et génotypique du polymorphisme rs7537605 et rs28665122 des gènes *VAV3* et *SEPS1* chez les patients atteints de la thyroïdite de Hashimoto et les témoins

rs7537605	Hypothyroïdie	OR(IC 95%)	Valeur <i>P</i>	Témoins	TH	OR(IC 95%)	Valeur <i>P</i>	
Allèle n(%)	G	149 (77.60)	Reference	193 (76.59)	155 (77.50)	Référence		
	A	43 (22.40)	0.987 (0.611–1.594)	0.957	59 (23.41)	45 (22.50)	0.969 (0.606–1.549)	0.896
Génotypes n(%)	GG	56 (58.33)	Reference	75 (59.52)	59(59)	Reference		
	AA	3 (3.13)	1.991 (0.505–7.848)	0.325	8 (6.35)	4(4)	1.573 (0.452–5.479)	0.477
	AG	37 (38.54)	0.868 (0.496–1.518)	0.619	43 (34.13)	37(37)	0.914 (0.524–1.595)	0.752
AA+AG vs.GG	40/56	1.016 (0.593–1.742)	0.952	51/75	41/59	—	1.0	
AA vs.AG+GG	3/93	0.475 (0.122–1.843)	0.272	8/118	4/96	0.614(0.179–2.102)	0.555	
rs28665122								
Allèles n(%)	C	144(75.0)	Référence	193(76.59)	149(74.5)	Référence		
	T	48(25.0)	0.911 (0.564–1.472)	0.704	59 (23.41)	51(25.5)	0.958 (0.599–1.532)	0.859
Génotypes n(%)	CC	55 (57.30)	Référence	72 (57.14)	57(57)	Référence		
	TT	7 (7.29)	0.546 (0.164–1.812)	0.322	5 (3.97)	8 (8)	0.495 (0.154–1.594)	0.230
	TC	34 (35.41)	1.101 (0.628–1.929)	0.737	49 (38.89)	35(35)	1.108 (0.636–1.932)	0.717
TT+TC vs.CC	41/55	—	1.0	54/72	43/57	—	1.0	
TT vs.TC+CC	7/89	2.398 (0.681–8.444)	0.214	5/121	8/92	2.652(0.774–9.076)	0.138	

TH : thyroïdite de Hashimoto ; OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance ; *P* significatif quand $\leq (0.05/2)$.

II.2.3. Résultat d'analyse d'association allélique et génotypique des 5 polymorphismes avec les paramètres hormonaux (TSH, FT4) et immunologiques (Anti-TPO) chez les femmes ayant une hypothyroïdie

II.2.3.1. Résultats d'analyse d'association allélique

En se basant sur les résultats de la régression linéaire, nous avons mis en évidence une association statistiquement significative entre l'allèle mineur C de polymorphisme rs791903 et la diminution de la concentration de la TSH chez les femmes hypothyroïdiennes [β (ET) : -8.08 (4.06), $P= 0.049$]. De plus, nous avons signalé une association statistiquement significative entre l'allèle mineur T du polymorphisme rs12944194 et la concentration de FT4 [β (ET) : 1.16 (0.58), $P= 0.049$] chez les femmes hypothyroïdiennes. Alors qu'aucune association n'a été rencontrée des polymorphismes rs75201096, rs7537605 et rs28665122 avec les paramètres ciblés (**Tableau 27**).

Tableau 27. Résultat d'analyse de l'association allélique de rs791903, rs12944194, rs75201096, rs7537605 et rs28665122 avec la TSH, la FT4 et l'Anti-TPO chez les femmes ayant une hypothyroïdie

SNP	Allèle Mineur	TSH (μ IU/mL)		FT4 (pmol/L)		Anti-TPO (UI/mL)	
		β (ET)	P	β (ET)	P	β (ET)	P
rs791903	C	-8.08 (4.06)	0.049	0.71 (0.65)	0.278	-41.71 (40.81)	0.309
rs12944194	T	-4.59 (3.7)	0.217	1.16 (0.58)	0.049	-18.77 (36.81)	0.611
rs75201096	C	4.20 (11.73)	0.720	1.69 (1.86)	0.366	1.67 (116)	0.988
rs7537605	A	-4.84 (4.72)	0.308	-0.24 (0.75)	0.752	6.59 (46.95)	0.888
rs28665122	T	2.94 (4.31)	0.497	-0.19 (0.68)	0.781	3.76 (42.71)	0.929

β : coefficient de la régression linéaire ; ET : Écart-type ; P significatif quand $\leq (0.05/3)$ pour rs791903, rs12944194, rs75201096 ; P significatif quand $\leq (0.05/2)$ pour rs7537605, rs28665122.

II.3.3.2. Résultats d'analyse d'association génotypique

Les résultats de l'association génotypiques de 5 polymorphismes inclus dans la présente étude n'ont montré aucune différence statistiquement significative entre les génotypes des polymorphismes rs791903, rs12944194, rs75201096, rs7537605 et rs28665122 et les concentrations de la TSH, de la FT4 et de l'anti-TPO chez les femmes (**Tableau 28**).

Tableau 28. Résultats d'analyse de l'association génotypique de rs791903, rs12944194, rs75201096, rs7537605 et rs28665122 avec la TSH, la FT4 et l'anti-TPO chez les femmes ayant une hypothyroïdie

Paramètres		TSH (μ IU/mL)	FT4 (pmol/L)	Anti-TPO (UI/mL)
rs791903	GG	28.39 \pm 34.44	11.14 \pm 4.57	509.90 (244–654)
	CC	12.01 \pm 9.67	12.76 \pm 2.85	382 (255–574)
	CG	20.49 \pm 23.28	11.04 \pm 3.92	356 (250.40–600)
Valeur P^a		0.080	0.311	0.695
rs12944194	CC	25.29 \pm 28.95	10.58 \pm 3.99	350 (243.9–600)
	TT	16.82 \pm 15.84	12.93 \pm 3.72	311.20 (189–410)
	TC	19.39 \pm 25.65	11.43 \pm 3.97	515.95 (291.85–714.85)
Valeur P^a		0.477	0.091	0.063
rs75201096	TT	21.07 \pm 25.88	11.24 \pm 3.92	415 (250.40–600)
	CC	–	–	–
	CT	26.10 \pm 25.80	12.84 \pm 5.16	351 (244–600)
Valeur P^b		0.560	0.548	0.973
rs7537605	GG	24.58 \pm 29.23	11.22 \pm 4.31	354 (225.85–600)
	AA	27.72 \pm 28.10	7.41 \pm 2.02	455 (427–900)
	AG	16.01 \pm 19.09	11.95 \pm 3.44	410 (250.40–600)
Valeur P^a		0.634	0.067	0.485
rs28665122	CC	18.22 \pm 22.95	11.76 \pm 4.36	412.50 (255–600)
	TT	11.52 \pm 13.84	13.98 \pm 3.85	550.90 (325.70–767.20)
	TC	26.16 \pm 29.93	10.69 \pm 3.75	351(229–600)
Valeur P^a		0.612	0.726	0.930

Les données sont présentées par la moyenne \pm écart-type et par la médiane avec un intervalle interquartile (25^e–75^e percentile) ; ^a le test d'ANOVA et le test de Kruskal–Wallis ; ^b le test de t Student pour échantillon indépendant et le test de Mann–Whitney ; *P* significatif quand ≤ 0.05 .

II.2.4. Discussion

II.2.4.1. Rs791903, rs12944194, rs75201096 des gènes *IP6K3*, 206 kb près de gène *SDK2*, *GNAI4*

À l'heure actuelle, il n'y a qu'un seul article probant qui montre l'implication possible des polymorphismes rs791903, rs12944194, rs75201096 des gènes *IP6K3*, 206 kb près du gène *SDK2*, *GNAI4*, respectivement dans le cas de la thyroïdite de Hashimoto (**Brčić et al., 2019**).

Cette étude pangénomique a été effectuée sur la population de la Croatie (origine caucasienne) composée de trois parties. La première partie de découverte est composée de 405 malades et de 433 témoins, la deuxième partie de méta-analyse est composée de 708 malades et de 735 témoins et la troisième partie de réplication comporte 303 malades et 302 témoins. Cet effectif est reparti sur deux cohortes : la cohorte de la région d'Osijek comprenait 221 cas et 184 témoins et celle de la région de Split comprenait 82 cas et 118 témoins (**Brčić et al., 2019**).

Les résultats de ces deux parties (découverte et méta-analyse) de cette étude pangénomique ont montré une association des variantes génétiques rs791903, rs12944194, rs75201096 des gènes *IP6K3*, 206 kb près du gène *SDK2*, *GNAI4* avec la thyroïdite de Hashimoto chez la population de la Croatie (Brčić et al., 2019). Néanmoins, aucune association statistique ($P > 0.05$) n'a été décelée des allèles mineurs C, T et C des rs791903, rs12944194, rs75201096 respectivement avec cette maladie pour chaque cohorte (la région d'Osijek et la région de Split) (Brčić et al., 2019).

a-Polymorphisme rs791903 des gènes *IP6K3*

La variante génétique rs791903 est située dans la région intronique du gène *inositolhexaphosphate kinase 3 (IP6K3)* sur le chromosome 6 (6p21) à proximité du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Et le locus 6p21 a déjà été fortement associé à plusieurs maladies inflammatoires et auto-immunes (Laddha et al., 2012 ; Yang et al., 2014 ; Lee et al., 2015).

La famille des kinases de l'inositolhexakisphosphate (IP6K) est impliquée dans diverses signalisations cellulaires (Barker et al., 2009 ; Azevedo et al., 2011) et cette famille des IP6Ks génère du 5-diphosphoinositol pentakisphosphate (5-IP7) en pyrophosphorylant l'inositolhexakisphosphate en position 5 (Chakraborty 2018). Les fonctions signalées de 5-IP7 comprennent la régulation de la libération d'insuline (Illies et al., 2007 ; Rajasekaran et al., 2018), la pyrophosphorylation des protéines (Saiardi et al., 2004) et le métabolisme énergétique (Gu et al., 2017).

Bien que les IP6K partagent la même activité kinase, leurs fonctions varient en fonction du microenvironnement intracellulaire immédiat. L'IP6K1 régule la consommation d'énergie (Zhu et al., 2016), la transcription des gènes (Burton et al., 2013), la réponse immunitaire (Hou et al., 2018) et la fertilité masculine (Malla et Bhandari 2017 ; Fu et al., 2018). L'IP6K2 médie physiologiquement la mort cellulaire (Morrison et al., 2002 ; Morrison et al., 2009 ; Rao et al., 2014). Par contre, l'IP6K3 favorise la formation de l'apparition de la maladie d'Alzheimer (Crocco et al., 2016).

Peu de recherches ont été effectuées pour élucider la fonction de l'IP6K3 par rapport aux IP6K1 et IP6K2. En 2016, une équipe de recherche avait constaté l'expression du gène *IP6K3* dans le tissu thyroïdien mais jusqu'à présent, son rôle exact reste inconnu (Moritoh et al., 2016).

Il a été démontré que le polymorphisme rs791903 était également associé à la polyarthrite rhumatoïde (Okada et al., 2014 ; Staley et al., 2016 ; *PhenoScanner*). La polyarthrite rhumatoïde est la maladie auto-immune la plus fréquente qui coexiste avec la thyroïdite de Hashimoto et retrouvée chez 4.24% des patients atteints de la thyroïdite (Boelaert et al., 2010). Cette coexistence indique que les deux maladies peuvent avoir le même mécanisme pathogénique (Bliddal et al., 2017).

De plus, deux variantes génétiques (rs4713693 et rs9394159) situées à 115 et 84 kb de rs791903 ($r^2 = 0.0115$ et $r^2 = 0.0362$, respectivement) ont montré une association significative avec la maladie de Basedow (Nakabayashi et al., 2011). En effet, les études génétiques réalisées sur les maladies auto-immunes thyroïdiennes ont signalé l'existence d'un fond génétique commun entre la thyroïdite de Hashimoto et la maladie de Basedow et près de 74 % des SNPs liés à la maladie de Basedow ont le même effet sur la thyroïdite de Hashimoto (Zeitlin et al., 2008 ; Ban et al., 2010 ; Yang et al., 2012 ; Brčić et al., 2019).

En outre, plusieurs maladies auto-immunes qui coexistent aussi avec la thyroïdite de Hashimoto, telles que le lupus érythémateux disséminé, la maladie de Basedow (Antonelli et Benvenega 2018) ont déjà été associées à des variantes génétiques du gène *ITPR3* (Oishi et al., 2008 ; Nakabayashi et al., 2011).

Selon Oishi et al., (2008), le polymorphisme rs3748079 situé dans la région promotrice du gène *ITPR3* et à 114 kb ($D' = 0.671$, $r^2 = 0.1557$) de rs791903, polymorphisme d'intérêt, était fortement associé au lupus érythémateux disséminé dans la population japonaise. De plus, deux autres marqueurs du même gène, rs9394159 et rs4713693, ont été associés à la maladie de Basedow (Nakabayashi et al., 2011).

Le gène *ITPR3* est situé sur le chromosome 6p21, 38 kb de rs791903, il code pour le récepteur de l'inositol 1,4,5-triphosphate et c'est un second messager qui médie la libération de calcium intracellulaire (*'ITPR3 Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptor Type 3- Gene - NCBI'*). Le gène *ITPR3* appartient également à la voie de synthèse des hormones thyroïdiennes, donnant plus de crédibilité à l'implication possible du SNP identifié (rs791903) dans l'étiologie de la thyroïdite de Hashimoto (Brčić et al., 2019).

b-Polymorphisme rs12944194 localisé à 206 kb près de gène *SDK2*

Le polymorphisme rs12944194 est situé sur le chromosome 17 et se trouve à 206 kb du gène *SDK2* (sidekick celladhesion molecule 2). La protéine codée par ce gène est un membre de la superfamille des immunoglobulines et elle contient deux domaines d'immunoglobuline

et treize domaines de fibronectine de type III. Les domaines de fibronectine de type III sont présents dans les protéines extracellulaires et intracellulaires et les répétitions en tandem sont connues pour contenir des sites de liaison pour l'ADN, l'héparine et la surface cellulaire (*SDK2 sidekick cell adhesion molecule 2 - Gene - NCBI*).

Selon **McLachlan et al., (2017)** le chromosome 17 est lié au développement des anticorps anti-Tg et des anticorps anti-TPO, ce qui conduit à l'apparition d'une thyroïdite de Hashimoto chez les souris de la souche NOD.H2^{h4}. Par ailleurs, les études pangénomiques menées par **Saleh et al., (2011)** et **Ustiugova et al., (2019)** ont révélé plusieurs polymorphismes dans le chromosome 17 tels que rs3894194 et rs12709365/rs13380815 associés à des maladies auto-immunes notamment : le diabète type 1 et la polyarthrite rhumatoïde. Pour cette raison, des études supplémentaires restent nécessaires pour identifier tous les polymorphismes ayant un risque de développer des maladies auto-immunes au niveau de ce chromosome.

En 2013, une méta-analyse a mis en évidence l'association de l'allèle C du polymorphisme rs9915657 de gène *SOX9* avec une augmentation de la concentration de la TSH ($P = 7.53 \times 10^{-13}$). Ce polymorphisme est situé sur le chromosome 17 à environ 1 Mb du polymorphisme qui est l'objet de notre étude (**Porcu et al., 2013**). Une autre étude d'association du génome entier a révélé l'association de deux polymorphismes à savoir rs12795 ($P = 3 \times 10^{-3}$) et rs12938083 ($P = 9.15 \times 10^{-4}$) au risque d'apparition de l'hypothyroïdie. Ces deux polymorphismes étaient localisés à 566 kb et 576 kb respectivement du polymorphisme rs12944194 ciblé dans notre étude (**Tylee et al., 2016**).

De plus, **Lauc et al., (2013)** ont remarqué que le polymorphisme rs12451840 situé sur le chromosome 17 à 39 Kb du polymorphisme rs12944194 est associé à la glycosylation de l'IgG humain. Cette observation est intéressante car les deux anticorps (anti-TPO et anti-Tg) présents dans la thyroïdite de Hashimoto sont majoritairement de la classe d'IgG et il a été démontré que les taux de glycosylation de l'anti-Tg sont plus élevés chez les patients atteints de la thyroïdite de Hashimoto par rapport aux témoins sains (**Yuan et al., 2015**).

c- Polymorphisme rs75201096 du gène *GNA14*

Le polymorphisme intronique rs75201096 est situé dans le gène *GNA14* (G proteinsubunit alpha 14) sur le chromosome 9 et le niveau d'expression génique de ce gène est le plus élevé dans la glande thyroïde (*GNA14 G protein subunit alpha 14- Gene - NCBI*). Les variantes génétiques dans cette région génomique sont généralement associées à la

concentration de cytokine « éotaxine » circulante et à la glycosylation des IgG (**Lauc et al., 2013 ; Ahola-Olli et al., 2017**). Les deux phénotypes sont biologiquement associés à la thyroïdite de Hashimoto car les cytokines jouent un rôle extrêmement important dans la pathogenèse de la maladie thyroïdienne auto-immune alors que la glycosylation des IgG, comme mentionné précédemment, est associée aux anticorps thyroïdiens présents chez la plupart des patients atteints de la thyroïdite (**Ahola-Olli et al., 2017**).

Le gène *GNAI4* code pour un membre de la famille des protéines G (guanine nucleotide binding), qui servent de modulateurs ou de transducteurs dans divers systèmes de signalisation transmembranaires (**Bockaert et Pin 1999 ; Pierce et al., 2002**). Les mutations de *GNAI4* induisent des changements morphologiques dans les cellules et rendent les facteurs de croissance cellulaire indépendants en régulant positivement la voie MAPK (**Shen et al., 2020**).

D'ailleurs, l'étude de **Shen et al., (2020)** a confirmé que le gène *GNAI4* avec d'autres gènes comme *CHRDL1*, *GNAI1*, et *AVPRIA* sont associés au cancer de la thyroïde bien que leurs fonctions biologiques spécifiques n'ont pas été explorées par les méthodes de biologie moléculaire.

En comparant à nos résultats, l'étude de **Brčić et al., (2019)**, citée précédemment, effectuée sur un nombre d'échantillons de 708 malades et de 735 témoins a montré que le polymorphisme rs75201096 est associé avec la thyroïdite de Hashimoto avec une valeur de signification $P = 2.41 \times 10^{-5}$. En effet, nos résultats et ceux de **Brčić et al., (2019)** sont donc contradictoires et cette contradiction est due à la diminution de la fréquence de l'allèle mineur T dans notre population (MAF= 0.025 dans le groupe des malades, MAF= 0.011 dans le groupe des témoins). Pour réaliser cette étude et pour que son mécanisme soit clair et explicite, elle nécessite donc un nombre d'échantillons important.

Cependant, une étude du génome entier a montré la présence d'un autre gène intéressant au niveau chromosome 9 qui est le gène *GNAQ* (G protein subunit alpha q) situé à 232 kb du polymorphisme rs75201096, avait un lien avec les concentrations de la TSH. Cette étude a été réalisée sur un échantillon de 4300 sujets a révélé une association entre la concentration de la TSH et le polymorphisme rs10512065 situé dans le gène *GNAQ* ($P = 2.0 \times 10^{-4}$) (**Arnaud-Lopez et al., 2008**).

En se basant sur ces informations, il est évident qu'il existe actuellement des preuves suggérant l'implication de cette région génomique dans la régulation de la fonction

thyroïdienne et le processus auto-immune qui se déroule dans la thyroïdite de Hashimoto et l'hypothyroïdie. Cependant, les résultats obtenus au cours de notre étude n'ont révélé aucune association de ce polymorphisme ni avec la thyroïdite de Hashimoto ni avec l'hypothyroïdie et ceci nécessitera une étude de réplification à grande échelle avec un grand nombre d'échantillons.

II.2.4.2. Rs7537605 du gène *VAV3* et rs28665122 du gène *SEPS1*

a- Polymorphisme rs7537605 du gène *VAV3*

Le gène *VAV3* fait partie de la famille des gènes *VAV*, dont ses protéines (Vav1, Vav2, Vav3) sont des facteurs d'échange de nucléotides guanine (GEF) pour les GTPases de la famille Rho/ Rac / Cdc42 qui activent les voies menant aux réarrangements du cytosquelette de l'actine et aux altérations transcriptionnelles (Tybulewicz 2005).

Effectivement, **Movilla et Bustelo (1999)** ont indiqué que le gène *VAV3* est largement exprimé au niveau de la glande thyroïde. D'après, **Fujikawa et al., (2003)** et **Dumont et al., (2009)**, ce gène a un rôle important dans le système immunitaire où il contribue au développement des cellules lymphocytaires T et B. De plus, **Malhotra et al., (2009)** et **Sindrilaru et al., (2009)** ont rajouté que le *VAV3* est nécessaire pour la phagocytose macrophagique des neutrophiles apoptotiques, pour l'endocytose des récepteurs des cellules lymphocytaires B et la présentation des antigènes par les molécules du CMH de classe II.

Dans le but d'investiguer l'association du gène *VAV3* avec l'hypothyroïdie ainsi que la thyroïdite de Hashimoto dans notre population, nous avons effectué une étude de réplification de deux grandes études pangénomique (GWAS) qui sont les études de **Eriksson et al., (2012)** et de **Oryoji et al., (2015)**.

En réalité, ces deux études ont rapporté une association de gène *VAV3* avec l'hypothyroïdie, la concentration de la TSH ainsi que la thyroïdite de Hashimoto (**Eriksson et al., 2012 ; Oryoji et al., 2015**) mais les résultats obtenus dans la présente étude sont en contradiction avec ceux cités précédemment.

Concernant l'étude pangénomique de **Eriksson et al., (2012)** comprenant 3736 cas atteints d'une hypothyroïdie et 35546 témoins provenant de l'Europe, a démontré l'association du polymorphisme rs4915077 du gène *VAV3*, ayant un fort déséquilibre de liaison avec le rs7537605 ($r^2= 0.88$) ciblé par notre étude.

Par ailleurs, **Oryoji et al., (2015)** ont réalisé une autre étude pangénomique comparative dans le but de déterminer la base génétique qui distingue la thyroïdite de Hashimoto de la maladie de Basedow pour une meilleure compréhension des différences entre ces deux maladies auto-immunes thyroïdiennes génétiquement liées.

Dans ce contexte, ils ont fait le génotypage du polymorphisme rs7537605 pour 1363 témoins sains, 444 patients ayant la thyroïdite de Hashimoto et 546 patients atteints par la maladie de Basedow originaires du Japon. Les résultats de cette étude ont révélé que ce polymorphisme est significativement associé à la thyroïdite de Hashimoto ($P= 1.24 \times 10^{-5}$, OR : 1.60, IC à 95% 1.30–1.97) mais pas avec la maladie de Basedow ($P= 0.50$, OR : 0.94, IC à 95% 0.79–1.13), ce qui suggère que cette variante affecte spécifiquement la sensibilité à la thyroïdite de Hashimoto (**Oryoji et al., 2015**).

En plus, nos résultats sont en contradiction avec ceux obtenus par **Gudmundsson et al., (2012)** et **Kwaket al., (2014)** ayant signalé une association de rs17020124 et de rs12126655 avec l'augmentation de la concentration de la TSH dans les populations islandaise et coréenne respectivement ; rs17020124 et rs12126655 avec un fort déséquilibre de liaison ($r^2=0.86$ et $r^2=0.75$, respectivement) avec le polymorphisme rs7537605.

A l'inverse aux études de **Gudmundsson et al., (2012)** et de **Kwak et al., (2014)** nos résultats n'ont montré aucune différence statistiquement significative entre les génotypes du polymorphisme rs7537605 et la concentration de la TSH, de la FT4 et de l'anti-TPO (**Tableau 28**).

Il est possible que le polymorphisme rs7537605 du gène *VAV3*, localisé sur le chromosome 1, joue un rôle important dans la fonction thyroïdienne dont la dérégulation provoque la thyroïdite de Hashimoto dans les populations caucasiennes et asiatiques de l'Est, mais pas dans la population algérienne.

De plus, le *VAV3* est un gène candidat dans la région Idd 18.1 (insulino-dépendant diabète) qui est lié au diabète de type 1 (DT1) chez la souris (**Fraser et al., 2010**). En effet, le DT1 et les maladies auto-immunes thyroïdiennes (la thyroïdite de Hashimoto et la maladie de Basedow) surviennent fréquemment ensemble au sein des familles et chez le même individu et entant que le DT1 et la thyroïdite de Hashimoto qui sont caractérisés par une infiltration lymphocytaire et le *VAV3* pourrait être impliqué dans la migration des cellules pathogènes (**Barker 2006**).

En plus de ces études mentionnées ci-dessus, il existe plusieurs autres études qui montrent le rôle important de ce gène dans la survenue de l'hypothyroïdie auto-immune dont des études pangénomiques, des études génétiques familiales et des études de méta-analyse qui ont été réalisées sur un grand nombre des échantillons.

À l'inverse de nos travaux, **Teumer et al., (2018)** ont trouvé que le polymorphisme rs17020122 situé dans la région intronique du gène *VAV3* et localisé 14 kb de rs7537605 ($D'=0.993$, $r^2= 0.3182$) était fortement associé avec l'augmentation de la concentration de la TSH et donc avec l'hypothyroïdie.

Par ailleurs, l'analyse réalisée par **Pickrell et al., (2016)** a indiqué la présence d'un autre polymorphisme de *VAV3*, c'est le rs17020055 localisé environ de 6kb de rs7537605 ($D'= 0.834$, $r^2= 0.285$) qui a été aussi fortement associé avec l'hypothyroïdie.

Sur la base de ce qui a été mentionné ci-dessus, nous pouvons conclure qu'il existe plusieurs raisons probables des différences entre nos résultats et ceux des autres études. Premièrement, le polymorphisme rs7537605 du gène *VAV3* pourrait bien ne pas être la mutation étiologique et surtout qu'il est en déséquilibre de liaison avec d'autres polymorphismes dont plusieurs études ont prouvé leurs associations avec l'hypothyroïdie auto-immune. Deuxièmement, il est également possible que l'effet de ce polymorphisme soit réduit par d'autres gènes en interaction ou par des facteurs environnementaux. Finalement, la possibilité que la taille de notre échantillon de 226 participants ne soit pas assez importante pour détecter l'association.

b- Polymorphisme rs28665122 du gène *SEPS1*

Le gène *SEPS1* code pour un membre de la famille des sélénoprotéines S qui est largement exprimé dans de nombreux tissus notamment le tissu adipeux, les muscles et le foie (**Walder et al., 2002 ; Karlsson et al., 2004**). L'organisation du gène *SEPS1* n'est pas complexe et ne contient que 7 exons couvrant une région de 7 kb située sur le chromosome humain 15 à 15q26.3 (**Li et al., 2015**). La protéine SEPS1 est principalement située à la surface de la membrane du réticulum endoplasmique et de la membrane cellulaire et sa principale fonction biologique est de protéger les cellules des dommages causés par le stress oxydatif, de réguler la réponse inflammatoire et de dégrader les protéines associées au réticulum endoplasmique (**Gao et al., 2007**).

D'autre part, plusieurs maladies y compris des troubles inflammatoires tels que le diabète sucré insulino-dépendant, la maladie d'Alzheimer et la maladie cœliaque, se sont

avérées être liées à la région (**Field et al., 1994 ; Zamani et al., 1996 ; Susi et al., 2001 ; Blacker 2003**) par conséquent, dans le sens de la fonction et de la position pour être impliquées dans des troubles liés à l'inflammation, il est raisonnable de considérer le gène *SEPS1* comme un gène candidat potentiel pour la thyroïdite de Hashimoto.

De plus, des données de recherche récentes ont renforcé la conception du rôle joué par le sélénium dans les mécanismes de la défense antioxydante, de la fonction immunitaire et du métabolisme thyroïdien (**Drutel et al., 2013**). Nous avons émis l'hypothèse que la variation génétique du gène *SEPS1* pourrait affecter l'expression de la sélénoprotéine S et moduler les processus inflammatoires chroniques dans la thyroïde. Notre hypothèse est basée sur des données physiologiques et génétiques précédemment rapportées par **Santos et al., (2014)** et **Li et al., (2015)**.

La relation entre le gène *SEPS1* 105G/A (rs28665122) et la thyroïdite de Hashimoto a été révélée positive dans certaines populations européenne et chinoise. Par exemple, une étude cas-témoins portant sur 997 sujets dont 481 ayant une thyroïdite auto-immune chronique et 516 étaient des témoins, a montré que le statut de l'allèle A est évidemment plus fréquent chez les sujets atteints de la thyroïdite de Hashimoto que chez les témoins (46.2% vs 28.1%, $P=5.0 \times 10^7$) avec un OR (IC 95%) : 2.22 (1.67–2.97) (**Santos et al., 2014**).

Une autre étude similaire a été menée sur la population chinoise (groupe ethnique Han) sur 1013 patients atteints de la thyroïdite de Hashimoto et 2998 témoins sains, a montré que l'allèle mineur A du SNP rs28665122 du gène *SEPS1* s'est avéré corrélér à ce trouble thyroïdien avec une valeur P inférieure à 0.05 [$P=0.000518$ et OR (IC95%) : 1.28 (1.11–1.47)]. Par ailleurs, l'analyse d'association génotypique a confirmé ce résultat avec une valeur P égale à 0.002731 (**Li et al., 2015**).

De plus, en se basant sur les informations qui montrent qu'il y a un chevauchement génétique entre la maladie de Basedow, la polyarthrite rhumatoïde et la thyroïdite de Hashimoto (**Boelaert et al., 2010 ; Brčić et al., 2019**). Nos résultats sont en accord avec ceux rapportés par **Martinez et al., (2008)** et n'ont révélé aucune différence significative dans la distribution génotypique du polymorphisme rs28665122 analysé dans les cohortes espagnoles entre les patients souffrant de la polyarthrite rhumatoïde, le diabète type I et les témoins.

De plus, l'étude de **Xiao et al., (2017)** réalisée sur 701 patients atteints de la maladie de Basedow n'a repéré aucune association significative de génotype [$P=0.432$, OR(IC95%) : 1.134 (0.828–1.554)] et l'allèle [$P=0.297$, OR(IC95%) : 1.168 (0.872–1.566)] du

polymorphisme rs28665122 avec cette maladie soutenant les résultats obtenus dans notre étude.

Il y a des raisons de supposer que les besoins de la thyroïde en sélénium soient différents de ceux des autres organes car la thyroïde exprime des sélénoprotéines spécifiques comme glutathion peroxydase-3 dont la fonction consiste à éliminer l'excès de H₂O₂ produit dans le thyrocyte et donc de prévenir les lésions des cellules thyrocytaires (**Schomburg et Köhrle 2008**).

Selon **Karunasinghe et al., (2012)** l'allèle G du polymorphisme rs28665122 du gène *SEPS1* semble être nécessaire pour obtenir une activité suffisante du promoteur dans un environnement de stress, alors que l'allèle A conduit à une activité plus faible de la sélénoprotéine S. D'autre part, les mêmes auteurs **Karunasinghe et al., (2012)** ont montré que le génotype GG de ce polymorphisme est significativement corrélé avec l'activité de la thiorédoxine réductase et avec le sélénium sérique, alors que les porteurs de l'allèle G ont montré une corrélation significative avec l'activité des glutathion peroxydases.

Le polymorphisme du promoteur de gène *SEPS1* peut réduire la réglementation de l'expression de la sélénoprotéine S en entraînant ainsi une accumulation des protéines mal repliées dans le réticulum endoplasmique (**Ye et al., 2004**). Ce stress de réticulum endoplasmique peut induire le facteur nucléaire κ B (NF- κ B) qui, lorsqu'il est activé, est transloqué vers le noyau dans lequel il active la transcription de plusieurs gènes, notamment ceux qui codent les cytokines pro-inflammatoires telles que IL-1, IL-6 et TNF- α en induisant alors la thyroïdite de Hashimoto (**Pahl et Baeuerle 1997 ; Curran et al., 2005 ; Gaoet al., 2006**).

En outre, d'autres facteurs qui renforcent l'hypothèse de l'implication du gène *SEPS1* dans le processus étiopathogène de la thyroïdite de Hashimoto (**Mitsiades et al., 2001 ; Derumeaux et al., 2003**) ont indiqué qu'une carence en sélénium altère le métabolisme adéquat des hormones thyroïdiennes et entraîne ainsi une augmentation du volume thyroïdien et une hypoéchogénicité thyroïdienne (un marqueur indirect de l'infiltration lymphocytaire) et la mort cellulaire par Fas et FasL.

D'après **Xue et al., (2010)** ces effets étaient réversibles dans des modèles animaux dans lesquels la supplémentation en sélénium augmentait le nombre de lymphocytes T régulateurs et conduisait à une réduction significative des anticorps anti-thyroglobulines associée à une diminution de l'infiltration lymphocytaire de la thyroïde. D'ailleurs, plusieurs études cliniques

comme celle de **Schomburg (2012)** ont montré les effets positifs de la supplémentation en sélénium sur la fonction thyroïdienne.

Finalement, en tant que la thyroïdite de Hashimoto qui est une maladie multifactorielle, les résultats contradictoires de l'effet du polymorphisme rs28665122 du gène *SEPS1* suggèrent que, d'une part les différences de statut nutritionnel du sélénium de la population selon sa localisation géographique peuvent être un facteur contribuant à ce résultat et d'autre part, il existe d'autres différentes variantes génétiques qui peuvent être impliquées dans l'étiologie de cette maladie dans différentes populations. Par conséquent, il est clair que d'autres études et des évaluations approfondies sur un grand nombre d'échantillonnage seront nécessaires pour élucider le mécanisme d'action du sélénium et l'étiologie de la thyroïdite de Hashimoto.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

L'augmentation de la fréquence de l'hypothyroïdie primaire et acquise de l'adulte est actuellement si prononcée au sein de la population algérienne. Et en l'absence des études expliquant les raisons de sa large diffusion dans cette région, cette étude épidémiologique (transversale et génétique) a été réalisée pour présenter une vision holistique de ce dysfonctionnement dans une région de l'Est Algérien (région des Aurès).

Les différences entre le genre sont fermement établies en tant que variables cliniques importantes à examiner dans le diagnostic, le pronostic et la gestion de la plupart des maladies et les maladies endocriniennes ne font pas exception. Dans notre étude, nous avons rapporté que l'hypothyroïdie acquise primaire est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes et elle touche les personnes les plus jeunes où le pic de fréquence était entre 30 et 39 ans.

La fréquence de l'hypothyroïdie était plus élevée chez les participants qui habitent dans les zones des plaines, suivies par ceux qui habitent dans les zones des montagnes. Les associations entre la région et les étiologies de l'hypothyroïdie (auto-immune et iatrogènes) via des modèles de régression logistique ont montré que la principale cause de l'hypothyroïdie chez les patients qui habitent à Aïn Djasser, Seriana et Batna, dans la zone des plaines, Aïn Touta, Merouana et Arris, dans la zone des montagnes, était les thyroïdites auto-immunes où Aïn Touta est la daïra qui a enregistré un risque élevé.

Il est clair que l'hypothyroïdie fruste est plus fréquente que l'hypothyroïdie franche. En fait, le terme d'hypothyroïdie fruste indique la présence d'un dysfonctionnement de la thyroïde sans symptômes évidents de déficience thyroïdienne et cela signifie que le trouble peut être à un stade précoce d'évolution. Cependant, les manifestations cliniques de l'hypothyroïdie fruste sont très variables, allant de signes minimales, non spécifiques, voire absents, à une présentation claire de l'hypothyroïdie, largement liée au degré de détérioration de la glande thyroïde et à la durée de la maladie. Dans ce contexte, nous avons signalé que la forme fruste de l'hypothyroïdie est une forme symptomatique, mais d'autres études sont nécessaires.

Également, nos résultats ont clairement montré que la thyroïdite auto-immune de Hashimoto était l'étiologie la plus fréquente dans notre population suivie par les causes iatrogènes (la thyroïdectomie). Nous avons également mentionné que les patients âgés de 50 à 59 ans ont un risque presque deux fois de présenter une hypothyroïdie d'origine iatrogène. Nous avons trouvé aussi que l'utilisation des contraceptifs oraux ainsi que les antécédents familiaux s'est avérée associée à une augmentation du risque de l'hypothyroïdie auto-immune.

Nous avons constaté également que l'hypothyroïdie est aussi associée à une diminution de la qualité de vie, probablement liée à des symptômes tels que des changements du poids corporel, une fatigue, une faiblesse, une dépression, une constipation, une sécheresse cutanée et un manque de concentration où nous avons estimé que la fatigue et la sensibilité émotionnelle sont particulièrement pertinentes pour l'impact de l'hypothyroïdie. Nous avons rajouté également que le sexe féminin a été associé avec un risque plus élevé de développer ces symptômes.

La forte prévalence des preuves de la thyroïdite auto-immune au départ confirme l'importance des facteurs génétiques dans sa pathogenèse. En effet, nos résultats ont suggéré l'absence d'association allélique et génotypique des rs7537605, rs28665122, rs12944194 et rs75201096 des gènes *VAV3*, *SEPS1*, *SDK2* et *GNAI4*, respectivement avec la thyroïdite de Hashimoto ainsi qu'avec le phénotype hypothyroïdie. Cependant, nous avons trouvé des différences dans la distribution du génotype de rs791903 de gène *IP6K3* entre la thyroïdite de Hashimoto ainsi qu'avec le phénotype hypothyroïdie et le groupe témoin, où les homozygotes récessifs (CC) étaient significativement moins fréquents chez nos patients.

Il y avait quelques limites dans la présente étude.

Premièrement, l'étude était une étude transversale, qui ne peut pas clarifier la relation causale entre les facteurs de risque et l'hypothyroïdie. Deuxièmement, le nombre de malades et de témoins participant dans cette étude est relativement faible. Par conséquent, il est difficile de mettre en œuvre les résultats et de les appliquer à l'échelle d'une population plus large. En plus, l'étude a été menée seulement au niveau de deux cliniques privées.

En conclusion, il est important d'étudier cette maladie en profondeur dans notre région, en se concentrant sur les points suivants :

- ✓ Réaliser de vastes études multicentriques prospectives
- ✓ Prendre en compte la relation de différents statuts nutritionnels en iode, en vitamine D et en sélénium avec l'hypothyroïdie en procédant des études (cas-témoins).
- ✓ Évaluer les niveaux de fluorure dans l'eau potable et surtout dans les régions enregistrées une fréquence élevée par la maladie,
- ✓ Pour l'étude génétique, il est clair qu'une étude de répliation à grande échelle avec un grand nombre des échantillons est indispensable.

Références Bibliographiques

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abe, T., Suzuki, T., Unno, M., Tokui, T., & Ito, S. (2002). Thyroid hormone transporters : Recent advances. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 13(5), 215-220.
- Abraham-Nordling, M., Törring, O., Hamberger, B., Lundell, G., Tallstedt, L., Calissendorff, J., & Wallin, G. (2005). Graves' disease : A long-term quality-of-life follow up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs, radioiodine, or surgery. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 15(11), 1279-1286.
- Abu-Helalah, M., Alshraideh, H. A., Al-Sarayreh, S. A., Al Shawabkeh, A. H. K., Nesheiwat, A., Younes, N., & Al-Hader, A. (2019). A Cross-Sectional Study to Assess the Prevalence of Adult Thyroid Dysfunction Disorders in Jordan. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 29(8), 1052-1059.
- Agence Nationale de Développement de l'Investissement - ANDI. Wilaya de Batna 2013. <http://www.andi.dz/index.php/fr/monographie-des-wilayas?id=101> (accessed July 2, 2020).
- Aguado, M., Martinez-Urbistondo, D., Solomon, A., & Martinez, J. A. (2008). Gender-dependent differences in the response of human adipocytes to leptin lipolytic action. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 30(1), 7-11.
- Ahola-Olli, A. V., Würtz, P., Havulinna, A. S., Aalto, K., Pitkänen, N., Lehtimäki, T., Kähönen, M., Lyytikäinen, L.-P., Raitoharju, E., Seppälä, I., Sarin, A.-P., Ripatti, S., Palotie, A., Perola, M., Viikari, J. S., Jalkanen, S., Maksimow, M., Salomaa, V., Salmi, M., ... Raitakari, O. T. (2017). Genome-wide Association Study Identifies 27 Loci Influencing Concentrations of Circulating Cytokines and Growth Factors. *The American Journal of Human Genetics*, 100(1), 40-50.
- Rih, A. (2019). Contrôle de l'iodation du sel alimentaire et évaluation de l'apport iodé chez des enfants scolarisés (5-12ans) dans la région de Sidi Bel Abbes (Ouest Algérien) [Thesis]. <http://rdoc.univ-sba.dz:8080/jspui/handle/123456789/2700>
- Akamizu, T., & Amino, N. (2000). Hashimoto's Thyroiditis. In K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, K. Dungan, A. Grossman, J. M. Hershman, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, R. McLachlan, J. E. Morley, M. New, L. Perreault, J. Purnell, R. Rebar, F. Singer, D. L. Trencle, ... D. P. Wilson (Éds.), *Endotext*. MDText.com, Inc.
- Akamizu, T., Sale, M. M., Rich, S. S., Hiratani, H., Noh, J. Y., Kanamoto, N., Saijo, M., Miyamoto, Y., Saito, Y., Nakao, K., & Bowden, D. W. (2000). Association of Autoimmune Thyroid Disease with Microsatellite Markers for the Thyrotropin Receptor Gene and CTLA-4 in Japanese Patients. *Thyroid*, 10(10), 851-858.
- Akdader-Oudahmane, S., Hamouli-Saïd, Z., Zimmermann, M. B., Kherrab, H., Azzoug, S., & Meskine, D. (2020). High prevalence of TPO-Abs and subclinical hypothyroidism in iodine-sufficient pregnant women in Northern Algeria. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 61, 126533.
- Al Eidan, E., Ur Rahman, S., Al Qahtani, S., Al Farhan, A. I., & Abdulmajeed, I. (2018). Prevalence of subclinical hypothyroidism in adults visiting primary health-care setting in Riyadh. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 8(1), 11-15.
- al-Adsani, H., Hoffer, L. J., & Silva, J. E. (1997). Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(4), 1118-1125.
- Allen, E., & Fingeret, A. (2020). Anatomy, Head and Neck, Thyroid. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Almandoz, J. P., & Gharib, H. (2012). Hypothyroidism : Etiology, Diagnosis, and Management. *Medical Clinics of North America*, 96(2), 203-221.
- Alzahrani, A. S., Al Mourad, M., Hafez, K., Almaghamsy, A. M., Alamri, F. A., Al Juhani, N. R., Alhazmi, A. S., Saeedi, M. Y., Alsefri, S., Alzahrani, M. D. A., Al Ali, N., Hussein, W. I., Ismail, M., Adel, A., El Bahtimy, H., & Abdelhamid, E. (2020). Diagnosis and Management of

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Hypothyroidism in Gulf Cooperation Council (GCC) Countries. *Advances in Therapy*, 37(7), 3097-3111.
- American Thyroid Association. (2010). Vol 3 Issue 4 p.7-8. *American Thyroid Association*. <https://www.thyroid.org/patient-thyroid-information/ct-for-patients/vol-3-issue-4/vol-3-issue-4-p-7-8/>
- Amouzegar, A., Gharibzadeh, S., Kazemian, E., Mehran, L., Tohidi, M., & Azizi, F. (2017). The Prevalence, Incidence and Natural Course of Positive Antithyroperoxidase Antibodies in a Population-Based Study : Tehran Thyroid Study. *PLoS ONE*, 12(1), e0169283.
- Antico-Arciuch, V. G., Dima, M., Liao, X.-H., Refetoff, S., & Di Cristofano, A. (2010). Cross-talk between PI3K and estrogen in the mouse thyroid predisposes to the development of follicular carcinomas with a higher incidence in females. *Oncogene*, 29(42), 5678-5686.
- Antonelli, A., & Benvenga, S. (2018). Editorial : The Association of Other Autoimmune Diseases in Patients With Thyroid Autoimmunity. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 540.
- Anwar, S., & Gibofsky, A. (2010). Musculoskeletal Manifestations of Thyroid Disease. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 36(4), 637-646.
- Aoki, Y., Belin, R. M., Clickner, R., Jeffries, R., Phillips, L., & Mahaffey, K. R. (2007). Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics : National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002). *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 17(12), 1211-1223.
- Argatska, A. B., & Nonchev, B. I. (2014). Postpartum Thyroiditis. *Folia Medica*, 56(3), 145-151.
- Arnaud-Lopez, L., Usala, G., Ceresini, G., Mitchell, B. D., Pilia, M. G., Piras, M. G., Sestu, N., Maschio, A., Busonero, F., Albai, G., Dei, M., Lai, S., Mulas, A., Crisponi, L., Tanaka, T., Bandinelli, S., Guralnik, J. M., Loi, A., Balaci, L., ... Naitza, S. (2008). Phosphodiesterase 8B Gene Variants Are Associated with Serum TSH Levels and Thyroid Function. *The American Journal of Human Genetics*, 82(6), 1270-1280.
- Arnson, Y., Shoenfeld, Y., & Amital, H. (2010). Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, 34(3), J258-265.
- Arrangoiz, R., Cordera, F., Caba, D., Muñoz, M., Moreno, E., & de León, E. L. (2018). Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology for Surgeons. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 07(04), 160-188.
- Aryal, M., Gyawali, P., Rajbh, N., ari, Aryal, P., P, D. R., & eya. (2010). A prevalence of thyroid dysfunction in Kathmandu University Hospital, Nepal. *Biomedical Research*, 21(4). <https://www.alliedacademies.org/abstract/a-prevalence-of-thyroid-dysfunction-in-kathmandu-university-hospital-nepal-1348.html>
- Assir, M. Z. K., Jawa, A., & Ahmed, H. I. (2012). Expanded dengue syndrome : Subacute thyroiditis and intracerebral hemorrhage. *BMC Infectious Diseases*, 12(1), 240.
- Asvold, B. O., Bjøro, T., Nilsen, T. I. L., & Vatten, L. J. (2007). Tobacco smoking and thyroid function : A population-based study. *Archives of Internal Medicine*, 167(13), 1428-1432.
- Åsvold, B. O., Vatten, L. J., & Bjøro, T. (2013). Changes in the prevalence of hypothyroidism : The HUNT Study in Norway. *European Journal of Endocrinology*, 169(5), 613-620.
- Atlas des populations et pays du monde. (s. d.). *PopulationData.net*. Consulté 9 août 2021, à l'adresse <https://www.populationdata.net/pays/algerie/>
- Ayala, A. R., & Wartofsky, L. (1997). Minimally Symptomatic (Subclinical) Hypothyroidism: *The Endocrinologist*, 7(1), 44-50.
- Ayandipo, O. O., Afuwape, O. O., & Afolabi, A. O. (2018). Total thyroidectomy : A viable option in the management of hyperthyroidism in a resource constrained setting. *East African Medical Journal*, 95(6), 1687-1694.

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Azevedo, C., Sziogyarto, Z., & Saiardi, A. (2011). The signaling role of inositol hexakisphosphate kinases (IP6Ks). *Advances in Enzyme Regulation*, 51(1), 74-82.
- Badenhoop, K., Schwarz, G., Walfish, P. G., Drummond, V., Usadel, K. H., & Bottazzo, G. F. (1990). Susceptibility to Thyroid Autoimmune Disease : Molecular Analysis of HLA-D Region Genes Identifies New Markers for Goitrous Hashimoto's Thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 71(5), 1131-1137.
- Bahn, A. K., Mills, J. L., Snyder, P. J., Gann, P. H., Houten, L., Bialik, O., Hollmann, L., & Utiger, R. D. (1980). Hypothyroidism in workers exposed to polybrominated biphenyls. *The New England Journal of Medicine*, 302(1), 31-33.
- Bahrami, Z., Hedayati, M., Taghikhani, M., & Azizi, F. (2009). Effect of testosterone on thyroid weight and function in iodine deficient castrated rats. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme*, 41(10), 762-766.
- Bakiri, F., Hassaïm, M., & Bourouba, M.-S. (2006). Subtotal thyroidectomy for benign multinodular goiter : A 6-month postoperative study of the remnant's function and sonographic aspect. *World Journal of Surgery*, 30(6), 1096-1099.
- Ban, Y., Greenberg, D. A., Concepcion, E., Skrabanek, L., Villanueva, R., & Tomer, Y. (2003). Amino acid substitutions in the thyroglobulin gene are associated with susceptibility to human and murine autoimmune thyroid disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(25), 15119-15124.
- Ban, Y., Taniyama, M., & Ban, Y. (2001). Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid*, 11(6), 607-608.
- 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*, 20(8), 893-899.
- 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.
- Ban, Y., Tozaki, T., Taniyama, M., Tomita, M., & Ban, Y. (2005). Association of a CTLA-4 3' untranslated region (CT60) single nucleotide polymorphism with autoimmune thyroid disease in the Japanese population. *Autoimmunity*, 38(2), 151-153.
- Barker, C. J., Illies, C., Gaboardi, G. C., & Berggren, P.-O. (2009). Inositol pyrophosphates : Structure, enzymology and function. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 66(24), 3851-3871.
- Barker, J. M. (2006). Type 1 Diabetes-Associated Autoimmunity : Natural History, Genetic Associations, and Screening. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(4), 1210-1217.
- Barsano, C.P. (1996). Other forms of primary hypothyroidism . In: Braverman LE , Utiger RD (eds) Werner & Ingbar ' s The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text . Philadelphia : Lippincott-Raven ,768 – 78
- Bartalena, L., Martino, E., Marcocci, C., Bogazzi, F., Panicucci, M., Velluzzi, F., Loviselli, A., & Pinchera, A. (1989). More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *Journal of Endocrinological Investigation*, 12(10), 733-737.
- Baskin, H. J., Cobin, R. H., Duick, D. S., Gharib, H., Guttler, R. B., Kaplan, M. M., Segal, R. L., Garber, J. R., Hamilton, C. R., Handelsman, Y., Hellman, R., Kukora, J. S., Levy, P., Palumbo, P. J., Petak, S. M., Rettinger, H. I., Rodbard, H. W., Service, F. J., Shankar, T. P., ... Tourtelot, J. B. (2002). American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism : AACE Thyroid Task Force. *Endocrine Practice*, 8(6), 457-469.

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Begum, A., Bari, M. S., Ayaz, K., Yasmin, R., Rajib, N., Rashid, M., Ahasan, H. N., & Siddiqui, F. (2006). Thyroiditis – A Review. *Journal of Medicine*, 7(2), 58-63.
- Belin, R. M., Astor, B. C., Powe, N. R., & Ladenson, P. W. (2004). Smoke Exposure Is Associated with a Lower Prevalence of Serum Thyroid Autoantibodies and Thyrotropin Concentration Elevation and a Higher Prevalence of Mild Thyrotropin Concentration Suppression in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(12), 6077-6086.
- Benagiano, G., Bastianelli, C., & Farris, M. (2006). Contraception today. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1092, 1-32.
- Benagiano, G., Benagiano, M., Bianchi, P., D'Elisio, M. M., & Brosens, I. (2019). Contraception in autoimmune diseases. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 60, 111-123.
- Bendouida, A. F., Harir, N., Diaf, M., Belhandouze, L., Sellam, F., Moulessehoul, S., & Rih, A. (2016). Clinical cytohistopathological study of benign thyroid disease in Sidi Bel Abbes region, western Algeria. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*, 28(1), 5-8.
- Ben-Skowronek, I., Szewczyk, L., Ciechanek, R., & Korobowicz, E. (2011). Interactions of Lymphocytes, Thyrocytes and Fibroblasts in Hashimoto's Thyroiditis : An Immunohistochemical and Ultrastructural Study. *Hormone Research in Paediatrics*, 76(5), 335-342.
- Benvenega, S. (2013). When thyroid hormone replacement is ineffective? *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 20(5), 467-477.
- Benvenega, S., & Vita, R. (2018). Thyroid Peroxidase☆. In I. Huhtaniemi & L. Martini (Éds.), *Encyclopedia of Endocrine Diseases (Second Edition)* (p. 433-438). Academic Press.
- Benvenega, S. (2012). Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner & Ingbar's the thyroid*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins.
- Bergh, J. J., Lin, H.-Y., Lansing, L., Mohamed, S. N., Davis, F. B., Mousa, S., & Davis, P. J. (2005). Integrin $\alpha_v\beta_3$ Contains a Cell Surface Receptor Site for Thyroid Hormone that Is Linked to Activation of Mitogen-Activated Protein Kinase and Induction of Angiogenesis. *Endocrinology*, 146(7), 2864-2871.
- Bertoni, A. P. S., Brum, I. S., Hillebrand, A. C., & Furlanetto, T. W. (2015). Progesterone Upregulates Gene Expression in Normal Human Thyroid Follicular Cells. *International Journal of Endocrinology*, 2015, 864852.
- Bhargava, M., Lei, J., & Ingbar, D. H. (2009). Nongenomic actions of L -thyroxine and 3,5,3'-triiodo-L -thyronine. Focus on “ L -Thyroxine vs. 3,5,3'-triiodo- L -thyronine and cell proliferation : Activation of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase”. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 296(5), C977-C979.
- Bianco, A. C., & Kim, B. W. (2006). Deiodinases : Implications of the local control of thyroid hormone action. *Journal of Clinical Investigation*, 116(10), 2571-2579.
- Bicek, A., Zaletel, K., Gaberscek, S., Pirnat, E., Krhin, B., Gmeiner Stopar, T., & Hojker, S. (2009). 49A/G and CT60 polymorphisms of the cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 gene associated with autoimmune thyroid disease. *Human Immunology*, 70(10), 820-824.
- Biello, A., Kinberg, E. C., & Wirtz, E. D. (2021). Thyroidectomy. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563279/>
- Biondi, B. (2010). Thyroid and Obesity : An Intriguing Relationship. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(8), 3614-3617.
- Biondi, B., & Cooper, D. S. (2008). The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocrine Reviews*, 29(1), 76-131.
- Biryukova, E. V., Kileynikov, D. V., & Solovyeva, I. V. (2020). Hypothyroidism : Current state of the problem. *Meditinskiy sovet = Medical Council*, 7, 96-107.

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Blacker, D. (2003). Results of a high-resolution genome screen of 437 Alzheimer's Disease families. *Human Molecular Genetics*, 12(1), 23-32.
- Bliddal, S., Borresen, S. W., & Feldt-Rasmussen, U. (2017). Thyroid Autoimmunity and Function after Treatment with Biological Antirheumatic Agents in Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Endocrinology*, 8, 179.
- Bockaert, J., & Pin, J. P. (1999). Molecular tinkering of G protein-coupled receptors : An evolutionary success. *The EMBO Journal*, 18(7), 1723-1729.
- Boelaert, K., Newby, P. R., Simmonds, M. J., Holder, R. L., Carr-Smith, J. D., Heward, J. M., Manji, N., Allahabadi, A., Armitage, M., Chatterjee, K. V., Lazarus, J. H., Pearce, S. H., Vaidya, B., Gough, S. C., & Franklyn, J. A. (2010). Prevalence and Relative Risk of Other Autoimmune Diseases in Subjects with Autoimmune Thyroid Disease. *The American Journal of Medicine*, 123(2), 183.e1-183.e9.
- Bogner, U., Badenhoop, K., Peters, H., Schmieg, D., Mayr, W. R., Usadel, K. H., & Schleusener, H. (1992). Hla-Dr/Dq Gene Variation in Nongoitrous Autoimmune Thyroiditis at the Serological and Molecular Level. *Autoimmunity*, 14(2), 155-158.
- Boraska, V., Jerončić, A., Colonna, V., Southam, L., Nyholt, D. R., William Rayner, N., Perry, J. R. B., Toniolo, D., Albrecht, E., Ang, W., Bandinelli, S., Barbalic, M., Barroso, I., Beckmann, J. S., Biffar, R., Boomsma, D., Campbell, H., Corre, T., Erdmann, J., ... Zeggini, E. (2012). Genome-wide meta-analysis of common variant differences between men and women. *Human Molecular Genetics*, 21(21), 4805-4815.
- Botta, R., Lisi, S., Rotondo Dottore, G., Vitti, P., & Marinò, M. (2017). Binding of thyroglobulin (Tg) to the low-density lipoprotein receptor-associated protein (RAP) during the biosynthetic pathway prevents premature Tg interactions with sortilin. *Journal of Endocrinological Investigation*, 40(9), 991-997.
- Bougma, K., Aboud, F. E., Harding, K. B., & Marquis, G. S. (2013). Iodine and mental development of children 5 years old and under : A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 5(4), 1384-1416.
- Bouillet, B., Petit, J.-M., Piroth, L., Duong, M., & Bourg, J.-B. (2009). A Case of Subacute Thyroiditis Associated with Primary HIV Infection. *The American Journal of Medicine*, 122(4), e5-e6.
- Brčić, L., Barić, A., Gračan, S., Brdar, D., Torlak Lovrić, V., Vidan, N., Zemunik, T., Polašek, O., Barbalic, 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.
- Brčić, L., Barić, A., Gračan, S., Brekalo, M., Kaličanin, D., Gunjača, I., Torlak Lovrić, V., Tokić, S., Radman, M., Škrabić, V., Miljković, A., Kolčić, I., Štefanić, M., Glavaš-Obrovac, L., Lessel, D., Polašek, O., Zemunik, T., Barbalic, M., Punda, A., & Boraska Perica, V. (2019). Genome-wide association analysis suggests novel loci for Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Endocrinological Investigation*, 42(5), 567-576.
- Brčić, L., Gračan, S., Barić, A., Gunjača, I., Torlak Lovrić, V., Kolčić, I., Zemunik, T., Polašek, O., Barbalic, M., Punda, A., & Boraska Perica, V. (2017). Association of Established Thyroid-stimulating Hormone and Free Thyroxine Genetic Variants with Hashimoto's Thyroiditis. *Immunological Investigations*, 46(6), 625-638.
- Brent, G. A. (2010). Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 20(7), 755-761.
- Brent, G. A., Braverman, L. E., & Zoeller, R. T. (2007). Thyroid health and the environment. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 17(9), 807-809.
- Brent, G.A., Koenig, R.J. (2011). Thyroid and antithyroid drugs. In: Brunton, L. (Ed.), Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, twelfth ed. McGraw-Hill, New York, pp.1129–1161.

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Brucker-Davis, F. (1998). Effects of environmental synthetic chemicals on thyroid function. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 8(9), 827-856.
- Bülow Pedersen, I., Knudsen, N., Jørgensen, T., Perrild, H., Ovesen, L., & Laurberg, P. (2002). Large differences in incidences of overt hyper- and hypothyroidism associated with a small difference in iodine intake : A prospective comparative register-based population survey. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(10), 4462-4469.
- Burek, C. L., & Talor, M. V. (2009). Environmental triggers of autoimmune thyroiditis. *Journal of Autoimmunity*, 33(3-4), 183-189.
- Burton, A., Azevedo, C., Andreassi, C., Riccio, A., & Saiardi, A. (2013). Inositol pyrophosphates regulate JMJD2C-dependent histone demethylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(47), 18970-18975.
- Canaris, G. J., Manowitz, N. R., Mayor, G., & Ridgway, E. C. (2000). The Colorado thyroid disease prevalence study. *Archives of Internal Medicine*, 160(4), 526-534.
- Canaris, G. J., Steiner, J. F., & Ridgway, E. C. (1997). Do Traditional Symptoms of Hypothyroidism Correlate with Biochemical Disease? *Journal of General Internal Medicine*, 12(9), 544-550.
- Carlé, A., Bülow Pedersen, I., Knudsen, N., Perrild, H., Ovesen, L., Banke Rasmussen, L., Jørgensen, T., & Laurberg, P. (2012). Smoking cessation is followed by a sharp but transient rise in the incidence of overt autoimmune hypothyroidism—A population-based, case-control study. *Clinical Endocrinology*, 77(5), 764-772.
- Carlé, A., Laurberg, P., Knudsen, N., Perrild, H., Ovesen, L., Rasmussen, L. B., Jørgensen, T., & Pedersen, I. B. (2006). Thyroid peroxidase and thyroglobulin auto-antibodies in patients with newly diagnosed overt hypothyroidism. *Autoimmunity*, 39(6), 497-503.
- Carlé, A., Laurberg, P., Pedersen, I. B., Knudsen, N., Perrild, H., Ovesen, L., Rasmussen, L. B., & Jørgensen, T. (2006). Epidemiology of subtypes of hypothyroidism in Denmark. *European Journal of Endocrinology*, 154(1), 21-28.
- Carlé, A., Pedersen, I. B., Knudsen, N., Perrild, H., Ovesen, L., & Laurberg, P. (2015). Gender differences in symptoms of hypothyroidism : A population-based DanThyr study. *Clinical Endocrinology*, 83(5), 717-725.
- Carvalho, D. P., & Dupuy, C. (2017). Thyroid hormone biosynthesis and release. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 458, 6-15.
- Caturegli, P., De Remigis, A., Chuang, K., Dembele, M., Iwama, A., & Iwama, S. (2013). Hashimoto's Thyroiditis : Celebrating the Centennial Through the Lens of the Johns Hopkins Hospital Surgical Pathology Records. *Thyroid*, 23(2), 142-150.
- Caturegli, P., De Remigis, A., Ferlito, M., Landek-Salgado, M. A., Iwama, S., Tzou, S.-C., & Ladenson, P. W. (2012). Anatabine Ameliorates Experimental Autoimmune Thyroiditis. *Endocrinology*, 153(9), 4580-4587.
- Chabchoub, G., Mnif, M., Maalej, A., Charfi, N., Ayadi, H., & Abid, M. (2006). Étude épidémiologique des maladies autoimmunes thyroïdiennes dans le sud tunisien. *Annales d'Endocrinologie*, 67(6), 591-595.
- Chaker, L., Bianco, A. C., Jonklaas, J., & Peeters, R. P. (2017). Hypothyroidism. *Lancet (London, England)*, 390(10101), 1550-1562.
- Chakera, A. J., Pearce, S. H., & Vaidya, B. (2011). Treatment for primary hypothyroidism : Current approaches and future possibilities. *Drug Design, Development and Therapy*, 6, 1-11.
- Chakraborty, A. (2018). The inositol pyrophosphate pathway in health and diseases. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 93(2), 1203-1227.
- Chang, T.-J., Lei, H.-H., Yeh, J.-I., Chiu, K. C., Lee, K.-C., Chen, M.-C., Tai, T.-Y., & Chuang, L.-M. (2000). Vitamin D receptor gene polymorphisms influence susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Taiwanese population. *Clinical Endocrinology*, 52(5), 575-580.

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Chaouki, M. L., Maoui, R., & Benmiloud, M. (1988). Comparative Study of Neurological and Myxoedematous Cretinism Associated with Severe Iodine Deficiency. *Clinical Endocrinology*, 28(4), 399-408.
- Chaudhary, V., & Bano, S. (2013). Thyroid ultrasound. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(2), 219-227.
- Chen, T. C., Leviton, A., Edelstein, S., & Ellenberg, J. H. (1987). Migraine and other diseases in women of reproductive age. The influence of smoking on observed associations. *Archives of Neurology*, 44(10), 1024-1028.
- Chen, Y., Chen, Y., Xia, F., Wang, N., Chen, C., Nie, X., Li, Q., Han, B., Zhai, H., Jiang, B., Shen, Z., & Lu, Y. (2017). A Higher Ratio of Estradiol to Testosterone Is Associated with Autoimmune Thyroid Disease in Males. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 27(7), 960-966.
- Chi, H. C., Chen, C.-Y., Tsai, M.-M., Tsai, C.-Y., & Lin, K.-H. (2013). Molecular Functions of Thyroid Hormones and Their Clinical Significance in Liver-Related Diseases. *BioMed Research International*, 2013, 1-16.
- Chiamolera, M. I., & Wondisford, F. E. (2009). Thyrotropin-Releasing Hormone and the Thyroid Hormone Feedback Mechanism. *Endocrinology*, 150(3), 1091-1096.
- Chiovato, L., Bassi, P., Santini, F., Mammoli, C., Lapi, P., Carayon, P., & Pinchera, A. (1993). Antibodies producing complement-mediated thyroid cytotoxicity in patients with atrophic or goitrous autoimmune thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 77(6), 1700-1705.
- Chiovato, L., Magri, F., & Carlé, A. (2019). Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Advances in Therapy*, 36(Suppl 2), 47-58.
- Chiovato, L., Mariotti, S., & Magri, F. (2017). Classification and Etiopathogenesis of Hypothyroidism. In P. Vitti & L. Hegedus (Éds.), *Thyroid Diseases: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment* (p. 1-31). Springer International Publishing.
- Cho, N. H., Choi, H. S., Kim, K. W., Kim, H.-L., Lee, S.-Y., Choi, S. H., Lim, S., Park, Y. J., Park, D. J., Jang, H. C., & Cho, B. Y. (2010). Interaction between cigarette smoking and iodine intake and their impact on thyroid function. *Clinical Endocrinology*, 73(2), 264-270.
- Christin-Maitre, S. (2013). History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 27(1), 3-12.
- Chung, H. R. (2014). Iodine and thyroid function. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 19(1), 8.
- Cipolla, C., Graceffa, G., Calamia, S., Fiorentino, E., Pantuso, G., Vieni, S., & Latteri, M. (2019). The value of total thyroidectomy as the definitive treatment for Graves' disease: A single centre experience of 594 cases. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, 16, 100183.
- Collins, J. E., Heward, J. M., Carr-Smith, J., Daykin, J., Franklyn, J. A., & Gough, S. C. L. (2003). Association of a Rare Thyroglobulin Gene Microsatellite Variant with Autoimmune Thyroid Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(10), 5039-5042.
- Collins, J. E., Heward, J. M., Howson, J. M. M., Foxall, H., Carr-Smith, J., Franklyn, J. A., & Gough, S. C. L. (2004). Common Allelic Variants of Exons 10, 12, and 33 of the Thyroglobulin Gene Are Not Associated with Autoimmune Thyroid Disease in the United Kingdom. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(12), 6336-6339.
- Cooper, D. S. (2001). Subclinical Hypothyroidism. *New England Journal of Medicine*, 345(4), 260-265.
- Correia, N., Mullally, S., Cooke, G., Tun, T. K., Phelan, N., Feeney, J., Fitzgibbon, M., Boran, G., O'Mara, S., & Gibney, J. (2009). Evidence for a specific defect in hippocampal memory in overt

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- and subclinical hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(10), 3789-3797.
- Costagliola, S., Rodien, P., Many, M. C., Ludgate, M., & Vassart, G. (1998). Genetic immunization against the human thyrotropin receptor causes thyroiditis and allows production of monoclonal antibodies recognizing the native receptor. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 160(3), 1458-1465.
- Criswell, L. A., Pfeiffer, K. A., Lum, R. F., Gonzales, B., Novitzke, J., Kern, M., Moser, K. L., Begovich, A. B., Carlton, V. E. H., Li, W., Lee, A. T., Ortmann, W., Behrens, T. W., & Gregersen, P. K. (2005). Analysis of Families in the Multiple Autoimmune Disease Genetics Consortium (MADGC) Collection: The PTPN22 620W Allele Associates with Multiple Autoimmune Phenotypes. *The American Journal of Human Genetics*, 76(4), 561-571.
- Crocco, P., Saiardi, A., Wilson, M. S., Maletta, R., Bruni, A. C., Passarino, G., & Rose, G. (2016). Contribution of polymorphic variation of inositol hexakisphosphate kinase 3 (IP6K3) gene promoter to the susceptibility to late onset Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1862(9), 1766-1773.
- Curran, J. E., Jowett, J. B. M., Elliott, K. S., Gao, Y., Gluschenko, K., Wang, J., Azim, D. M. A., Cai, G., Mahaney, M. C., Comuzzie, A. G., Dyer, T. D., Walder, K. R., Zimmet, P., MacCluer, J. W., Collier, G. R., Kissebah, A. H., & Blangero, J. (2005). Genetic variation in selenoprotein S influences inflammatory response. *Nature Genetics*, 37(11), 1234-1241.
- Cyriac, T., Chellappa, P. M., R, S. P., & Immanuel, A. (2015). Prevalence of hypothyroidism and its association with anti-thyroid peroxidase antibody among adult sea food consuming population attending a tertiary health care centre in Kerala. *International Journal of Biomedical and Advance Research*, 6(9), 648-655.
- Davies, T. F. (1999). The Thyroid Immunology of the Postpartum Period. *Thyroid*, 9(7), 675-684.
- Davies, T. F. (2007). Really Significant Genes for Autoimmune Thyroid Disease Do Not Exist—So How Can We Predict Disease? *Thyroid*, 17(11), 1027-1029.
- Davies, T. F., Ando, T., Lin, R.-Y., Tomer, Y., & Latif, R. (2005). Thyrotropin receptor-associated diseases: From adenomata to Graves disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(8), 1972-1983.
- Davis, P. J., Davis, F. B., Mousa, S. A., Luidens, M. K., & Lin, H.-Y. (2011). Membrane Receptor for Thyroid Hormone: Physiologic and Pharmacologic Implications. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 51(1), 99-115.
- Davis, P. J., Goglia, F., & Leonard, J. L. (2016). Nongenomic actions of thyroid hormone. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(2), 111-121.
- De Felice, M., & Di Lauro, R. (2016). Anatomy and Development of the Thyroid. In *Endocrinology: Adult and Pediatric* (p. 1257-1277.e5). Elsevier.
- De Groot, L., Abalovich, M., Alexander, E. K., Amino, N., Barbour, L., Cobin, R. H., Eastman, C. J., Lazarus, J. H., Luton, D., Mandel, S. J., Mestman, J., Rovet, J., & Sullivan, S. (2012). Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(8), 2543-2565.
- de Herder, W. W., Hazenberg, M. P., Pennock-Schröder, A. M., Oosterlaken, A. C., Rutgers, M., & Visser, T. J. (1989). On the enterohepatic cycle of triiodothyronine in rats; importance of the intestinal microflora. *Life Sciences*, 45(9), 849-856.
- Denny, J. C., Crawford, D. C., Ritchie, M. D., Bielinski, S. J., Basford, M. A., Bradford, Y., Chai, H. S., Bastarache, L., Zuvich, R., Peissig, P., Carrell, D., Ramirez, A. H., Pathak, J., Wilke, R. A., Rasmussen, L., Wang, X., Pacheco, J. A., Kho, A. N., Hayes, M. G., ... de Andrade, M. (2011). Variants Near FOXE1 Are Associated with Hypothyroidism and Other Thyroid Conditions: Using Electronic Medical Records for Genome- and Phenome-wide Studies. *American Journal of Human Genetics*, 89(4), 529-542.

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Der, E. M., Quayson, S. E., Clegg-Lampsey, J. N., Wiredu, E. K., Ephraim, R. K. D., & Gyasi, R. K. (2013). Thyroid Disorders in Accra, Ghana : A Retrospective Histopathological Study at the Korle-Bu Teaching Hospital. *Journal of Medical and Biomedical Sciences*, 2(1), Article 1..
- Derumeaux, H., Valeix, P., Castetbon, K., Bensimon, M., Boutron-Ruault, M., Arnaud, J., & Hercberg, S. (2003). Association of selenium with thyroid volume and echostructure in 35- to 60-year-old French adults. *European Journal of Endocrinology*, 309-315.
- Desailloud, R., & Hober, D. (2009). Viruses and thyroiditis : An update. *Virology Journal*, 6(1), 5.
- Deshmukh, V., Behl, A., Iyer, V., Joshi, H., Dholye, J. P., & Varthakavi, P. K. (2013). Prevalence, clinical and biochemical profile of subclinical hypothyroidism in normal population in Mumbai. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(3), 454-459.
- Dev, N., Sankar, J., & Vinay, M. V. (2016). Functions of Thyroid Hormones. In S. K. Imam & S. I. Ahmad (Éds.), *Thyroid Disorders* (p. 11-25). Springer International Publishing.
- Dhakal, S., Nagila, A., Koirala, R., Bhatta, M., Regmi, Hamza, M., Pandeya, D. (2017). correlation of anti-thyroid peroxidase antibodies (anti-tpo) with thyroid hormones in local population of western nepal. *International Journal of Advanced Research*, 5(4), 692-699.
- Diez, J. J., & Iglesias, P. (2004). Spontaneous Subclinical Hypothyroidism in Patients Older than 55 Years : An Analysis of Natural Course and Risk Factors for the Development of Overt Thyroid Failure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(10), 4890-4897.
- Dittmar, M., Libich, C., Brenzel, T., & Kahaly, G. J. (2011). Increased Familial Clustering of Autoimmune Thyroid Diseases. *Hormone and Metabolic Research*, 43(3), 200-204.
- Djrolo, F., Houngré, F., Attolou, V., Hountondji, B., Quenum, K., & Hountondji, A. (2002). Les hypothyroïdies : Aspects cliniques et étiologiques à Cotonou (Bénin). *Cahiers d'études et de recherches francophones / Santé*, 11(4), 245-249.
- Drutel, A., Archambeaud, F., & Caron, P. (2013). Selenium and the thyroid gland : More good news for clinicians. *Clinical Endocrinology*, 78(2), 155-164. <https://doi.org/10.1111/cen.12066>
- Du, Y., Gao, Y., Meng, F., Liu, S., Fan, Z., Wu, J., & Sun, D. (2014). Iodine Deficiency and Excess Coexist in China and Induce Thyroid Dysfunction and Disease : A Cross-Sectional Study. *PLoS ONE*, 9(11), e111937.
- Dultz, G., Matheis, N., Dittmar, M., Röhrig, B., Bender, K., & Kahaly, G. J. (2009). The Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 22 C1858T Polymorphism Is a Joint Susceptibility Locus for Immunthyroiditis and Autoimmune Diabetes. *Thyroid*, 19(2), 143-148.
- Dumont, C., Corsoni-Tadrzak, A., Ruf, S., de Boer, J., Williams, A., Turner, M., Kioussis, D., & Tybulewicz, V. L. J. (2009). Rac GTPases play critical roles in early T-cell development. *Blood*, 113(17), 3990-3998.
- Dunn, A. D., Crutchfield, H. E., & Dunn, J. T. (1991). Thyroglobulin processing by thyroidal proteases. Major sites of cleavage by cathepsins B, D, and L. *Journal of Biological Chemistry*, 266(30), 20198-20204.
- Dunn, A. D., Myers, H. E., & Dunn, J. T. (1996). The combined action of two thyroidal proteases releases T4 from the dominant hormone-forming site of thyroglobulin. *Endocrinology*, 137(8), 3279-3285.
- Dutta, D., Garg, A., Khandelwal, D., Kalra, S., Mittal, S., & Chittawar, S. (2019). Thyroid symptomatology across the spectrum of hypothyroidism and impact of levothyroxine supplementation in patients with severe primary hypothyroidism. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 23(3), 373.
- Effraimidis, G., Tijssen, J. G. P., & Wiersinga, W. M. (2009). Discontinuation of Smoking Increases the Risk for Developing Thyroid Peroxidase Antibodies and/or Thyroglobulin Antibodies : A Prospective Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(4), 1324-1328.

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Ehlers, M., Thiel, A., Bernecker, C., Porwol, D., Papewalis, C., Willenberg, H. S., Schinner, S., Hautzel, H., Scherbaum, W. A., & Schott, M. (2012). Evidence of a Combined Cytotoxic Thyroglobulin and Thyroperoxidase Epitope-Specific Cellular Immunity in Hashimoto's Thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(4), 1347-1354.
- Elfenbein, D. M., Schneider, D. F., Havlena, J., Chen, H., & Sippel, R. S. (2015). Clinical and Socioeconomic Factors influence treatment decisions in Graves' Disease. *Annals of surgical oncology*, 22(4), 1196-1199.
- Endo, T., & Kobayashi, T. (2008). Thyroid-stimulating hormone receptor in brown adipose tissue is involved in the regulation of thermogenesis. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 295(2), E514-518.
- Engkakul, P., Mahachoklertwattana, P., & Poomthavorn, P. (2011). Eponym : De Quervain thyroiditis. *European Journal of Pediatrics*, 170(4), 427-431.
- Erbil, Y., Barbaros, U., Temel, B., Turkoglu, U., İşsever, H., Bozboru, A., Özarmağan, S., & Tezelman, S. (2009). The impact of age, vitamin D3 level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy. *The American Journal of Surgery*, 197(4), 439-446.
- Ericsson, U.-B., & Lindgärde, F. (1991). Effects of cigarette smoking on thyroid function and the prevalence of goitre, thyrotoxicosis and autoimmune thyroiditis. *Journal of Internal Medicine*, 229(1), 67-71.
- Eriksson, N., Tung, J. Y., Kiefer, A. K., Hinds, D. A., Francke, U., Mountain, J. L., & Do, C. B. (2012). Novel Associations for Hypothyroidism Include Known Autoimmune Risk Loci. *PLoS ONE*, 7(4), e34442.
- Fairweather, D., Frisancho-Kiss, S., & Rose, N. R. (2008). Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *The American Journal of Pathology*, 173(3), 600-609.
- Falhammar, H., Juhlin, C. C., Barner, C., Catrina, S.-B., Karefylakis, C., & Calissendorff, J. (2018). Riedel's thyroiditis : Clinical presentation, treatment and outcomes. *Endocrine*, 60(1), 185-192.
- Fantuzzi, G. (2013). Adiponectin in inflammatory and immune-mediated diseases. *Cytokine*, 64(1), 1-10.
- Feng, M., Zhang, F.-B., & Deng, H.-R. (2013). The CTLA4 +49A/G polymorphism is associated with an increased risk of Hashimoto's thyroiditis in Asian but not Caucasian populations : An updated meta-analysis. *Endocrine*, 44(2), 350-358.
- Fergusson, D. M., Goodwin, R. D., & Horwood, L. J. (2003). Major depression and cigarette smoking : Results of a 21-year longitudinal study. *Psychological Medicine*, 33(8), 1357-1367.
- Field, L. L., Tobias, R., & Magnus, T. (1994). A locus on chromosome 15q26 (IDDM3) produces susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature Genetics*, 8(2), 189-194.
- Findlay, K. A. B., Kaptein, E., Visser, T. J., & Burchell, B. (2000). Characterization of the Uridine Diphosphate-Glucuronosyltransferase-Catalyzing Thyroid Hormone Glucuronidation in Man ¹. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(8), 2879-2883.
- Fisher, C. L., Mannino, D. M., Herman, W. H., & Frumkin, H. (1997). Cigarette smoking and thyroid hormone levels in males. *International Journal of Epidemiology*, 26(5), 972-977.
- Fliers, E., Alkemade, A., Wiersinga, W. M., & Swaab, D. F. (2006). Hypothalamic thyroid hormone feedback in health and disease. In *Progress in Brain Research* (Vol. 153, p. 189-207). Elsevier.
- Fontenelle, L. C., Feitosa, M. M., Severo, J. S., Freitas, T. E. C., Morais, J. B. S., Torres-Leal, F. L., Henriques, G. S., & do Nascimento Marreiro, D. (2016). Thyroid Function in Human Obesity : Underlying Mechanisms. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones Et Metabolisme*, 48(12), 787-794.

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Fowler, J. S., Volkow, N. D., Wang, G. J., Pappas, N., Logan, J., MacGregor, R., Alexoff, D., Shea, C., Schlyer, D., Wolf, A. P., Warner, D., Zezulkova, I., & Cilento, R. (1996). Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature*, 379(6567), 733-736.
- Fraser, H. I., Dendrou, C. A., Healy, B., Rainbow, D. B., Howlett, S., Smink, L. J., Gregory, S., Steward, C. A., Todd, J. A., Peterson, L. B., & Wicker, L. S. (2010). Nonobese Diabetic Congenic Strain Analysis of Autoimmune Diabetes Reveals Genetic Complexity of the *Idd18* Locus and Identifies *Vav3* as a Candidate Gene. *The Journal of Immunology*, 184(9), 5075-5084.
- Friesema, E. C. H., Docter, R., Moerings, E. P. C. M., Stieger, B., Hagenbuch, B., Meier, P. J., Krenning, E. P., Hennemann, G., & Visser, T. J. (1999). Identification of Thyroid Hormone Transporters. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 254(2), 497-501.
- Friesema, E. C. H., Ganguly, S., Abdalla, A., Fox, J. E. M., Halestrap, A. P., & Visser, T. J. (2003). Identification of Monocarboxylate Transporter 8 as a Specific Thyroid Hormone Transporter. *Journal of Biological Chemistry*, 278(41), 40128-40135.
- Friesema, E. C. H., Jansen, J., Jachtenberg, J., Visser, W. E., Kester, M. H. A., & Visser, T. J. (2008). Effective Cellular Uptake and Efflux of Thyroid Hormone by Human Monocarboxylate Transporter 10. *Molecular Endocrinology*, 22(6), 1357-1369.
- Friesema, E. C. H., Kuiper, G. G. J. M., Jansen, J., Visser, T. J., & Kester, M. H. A. (2006). Thyroid Hormone Transport by the Human Monocarboxylate Transporter 8 and Its Rate-Limiting Role in Intracellular Metabolism. *Molecular Endocrinology*, 20(11), 2761-2772.
- Fröhlich, E., & Wahl, R. (2017). Thyroid Autoimmunity : Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. *Frontiers in Immunology*, 8, 521.
- Fu, C., Rojas, T., Chin, A. C., Cheng, W., Bernstein, I. A., Albacarys, L. K., Wright, W. W., & Snyder, S. H. (2018). Multiple aspects of male germ cell development and interactions with Sertoli cells require inositol hexakisphosphate kinase-1. *Scientific Reports*, 8(1), 7039.
- Fujikawa, K., Miletic, A. V., Alt, F. W., Faccio, R., Brown, T., Hoog, J., Fredericks, J., Nishi, S., Mildiner, S., Moores, S. L., Brugge, J., Rosen, F. S., & Swat, W. (2003). *Vav1/2/3*-null Mice Define an Essential Role for Vav Family Proteins in Lymphocyte Development and Activation but a Differential Requirement in MAPK Signaling in T and B Cells. *Journal of Experimental Medicine*, 198(10), 1595-1608.
- Galofré, J. C., & Premawardhana, L. D. (2019). Postpartum Thyroiditis. In M. Luster, L. H. Duntas, & L. Wartofsky (Éds.), *The Thyroid and Its Diseases* (p. 407-416). Springer International Publishing.
- Gao, Y., Hannan, N. R. F., Wanyonyi, S., Konstantopolous, N., Pagnon, J., Feng, H. C., Jowett, J. B. M., Kim, K.-H., Walder, K., & Collier, G. R. (2006). Activation of the selenoprotein SEPS1 gene expression by pro-inflammatory cytokines in HepG2 cells. *Cytokine*, 33(5), 246-251.
- Gao, Y., Pagnon, J., Feng, H. C., Konstantopolous, N., Jowett, J. B. M., Walder, K., & Collier, G. R. (2007). Secretion of the glucose-regulated selenoprotein SEPS1 from hepatoma cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 356(3), 636-641.
- Garber, J., Cobin, R., Gharib, H., Hennessey, J., Klein, I., Mechanick, J., Pessah-Pollack, R., Singer, P., & Woeber, K. (2012). Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults : Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine Practice*, 18(6), 988-1028.
- Garber, J. R., Cobin, R. H., Gharib, H., Hennessey, J. V., Klein, I., Mechanick, J. I., Pessah-Pollack, R., Singer, P. A., Woeber, K. A., & American Association Of Clinical Endocrinologists And American Thyroid Association Taskforce On Hypothyroidism In Adults. (2012). Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults : Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 22(12), 1200-1235.

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Garmendia Madariaga, A., Santos Palacios, S., Guillén-Grima, F., & Galofré, J. C. (2014). The Incidence and Prevalence of Thyroid Dysfunction in Europe : A Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(3), 923-931.
- Gas'kov, A. I., Savchenkov, M. F., & Iushkov, N. N. (2005). [The specific features of the development of iodine deficiencies in children living under environmental pollution with fluorine compounds]. *Gigiena i sanitariia*, 6, 53-55.
- Gavrila, A., & Hollenberg, A. N. (2019). The Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis : Physiological Regulation and Clinical Implications. In M. Luster, L. H. Duntas, & L. Wartofsky (Éds.), *The Thyroid and Its Diseases* (p. 13-23). Springer International Publishing.
- Gerard, C., Gabrion, J., Verrier, B., Reggio, H., & Mauchamp, J. (1985). Localization of the Na⁺/K⁺-ATPase and of an amiloride sensitive Na⁺ uptake on thyroid epithelial cells. *European Journal of Cell Biology*, 38(1), 134-141.
- Gereben, B., Zavacki, A. M., Ribich, S., Kim, B. W., Huang, S. A., Simonides, W. S., Zeöld, A., & Bianco, A. C. (2008). Cellular and Molecular Basis of Deiodinase-Regulated Thyroid Hormone Signaling. *Endocrine Reviews*, 29(7), 898-938.
- Gerriets, V. A., Danzaki, K., Kishton, R. J., Eisner, W., Nichols, A. G., Saucillo, D. C., Shinohara, M. L., & MacIver, N. J. (2016). Leptin directly promotes T-cell glycolytic metabolism to drive effector T-cell differentiation in a mouse model of autoimmunity. *European Journal of Immunology*, 46(8), 1970-1983.
- GNAI4 G protein subunit alpha 14 [Homo sapiens (human)]—Gene—NCBI*. (s. d.). Consulté 21 septembre 2020, à l'adresse <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9630>
- Gnidehou, S., Caillou, B., Talbot, M., Ohayon, R., Kaniewski, J., Noël-Hudson, M.-S., Morand, S., Agnangji, D., Sezan, A., Courtin, F., Virion, A., & Dupuy, C. (2004). Iodotyrosine dehalogenase 1 (DEHAL1) is a transmembrane protein involved in the recycling of iodide close to the thyroglobulin iodination site. *The FASEB Journal*, 18(13), 1574-1576.
- Goldani, L. Z., Zavascki, A. P., & Maia, A. L. (2006). Fungal Thyroiditis : An Overview. *Mycopathologia*, 161(3), 129-139.
- Gomes-Lima, C. J., & Burman, K. D. (2019). Hypothyroidism. In M. Luster, L. H. Duntas, & L. Wartofsky (Éds.), *The Thyroid and Its Diseases* (p. 235-243). Springer International Publishing.
- Gu, C., Nguyen, H.-N., Ganini, D., Chen, Z., Jessen, H. J., Gu, Z., Wang, H., & Shears, S. B. (2017). KO of 5-InsP7 kinase activity transforms the HCT116 colon cancer cell line into a hypermetabolic, growth-inhibited phenotype. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(45), 11968-11973.
- Gudmundsson, J., Sulem, P., Gudbjartsson, D. F., Jonasson, J. G., Masson, G., He, H., Jonasdottir, A., Sigurdsson, A., Stacey, S. N., Johannsdottir, H., Helgadottir, H. T., Li, W., Nagy, R., Ringel, M. D., Kloos, R. T., de Visser, M. C. H., Plantinga, T. S., den Heijer, M., Aguillo, E., ... Stefansson, K. (2012). Discovery of common variants associated with low TSH levels and thyroid cancer risk. *Nature genetics*, 44(3), 319-322.
- Guglielmi, R., Grimaldi, F., Negro, R., Frasoldati, A., Misischi, I., Graziano, F., Cipri, C., Guastamacchia, E., Triggiani, V., & Papini, E. (2018). Shift from Levothyroxine Tablets to Liquid Formulation at Breakfast Improves Quality of Life of Hypothyroid Patients. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets*, 18(3), 235-240.
- Guimarães, V. C. (2016). Subacute and Riedel's Thyroiditis. In *Endocrinology : Adult and Pediatric* (p. 1528-1539.e5). Elsevier.
- Guo, Y., Zynat, J., Xu, Z., Wang, X., Osiman, R., Zhao, H., Tuhuti, A., Abdunaimu, M., Wang, H., Jin, X., & Xing, S. (2016). Iodine nutrition status and thyroid disorders : A cross-sectional study from the Xinjiang Autonomous Region of China. *European Journal of Clinical Nutrition*, 70(11), 1332-1336.

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Habib, P., Drey Mueller, D., Rösing, B., Botung, H., Slowik, A., Zendedel, A., Habib, S., Hoffmann, S., & Beyer, C. (2018). Estrogen serum concentration affects blood immune cell composition and polarization in human females under controlled ovarian stimulation. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 178, 340-347.
- Hagenbuch, B. (2007). Cellular entry of thyroid hormones by organic anion transporting polypeptides. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 21(2), 209-221.
- Hak, A. E., Pols, H. A., Visser, T. J., Drexhage, H. A., Hofman, A., & Witteman, J. C. (2000). Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women : The Rotterdam Study. *Annals of Internal Medicine*, 132(4), 270-278.
- Hammes, S. R., & Davis, P. J. (2015). Overlapping nongenomic and genomic actions of thyroid hormone and steroids. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 29(4), 581-593.
- Heitman, B., & Irizarry, A. (1995). Hypothyroidism : Common complaints, perplexing diagnosis. *The Nurse Practitioner*, 20(3), 54-60.
- Helfand, M. (2004). Screening for Subclinical Thyroid Dysfunction in Nonpregnant Adults : A Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 140(2), 128.
- Hoefig, C. S., Wuensch, T., Rijntjes, E., Lehmpful, I., Daniel, H., Schweizer, U., Mittag, J., & Köhrle, J. (2015). Biosynthesis of 3-Iodothyronamine From T₄ in Murine Intestinal Tissue. *Endocrinology*, 156(11), 4356-4364.
- Hollowell, J. G., Staehling, N. W., Flanders, W. D., Hannon, W. H., Gunter, E. W., Spencer, C. A., & Braverman, L. E. (2002). Serum TSH, T₄, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994) : National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(2), 489-499.
- Hörlein, A. J., Näär, A. M., Heinzl, T., Torchia, J., Gloss, B., Kurokawa, R., Ryan, A., Kamei, Y., Söderström, M., Glass, C. K., & Rosenfeld, M. G. (1995). Ligand-independent repression by the thyroid hormone receptor mediated by a nuclear receptor co-repressor. *Nature*, 377(6548), 397-404.
- Hou, Q., Liu, F., Chakraborty, A., Jia, Y., Prasad, A., Yu, H., Zhao, L., Ye, K., Snyder, S. H., Xu, Y., & Luo, H. R. (2018). Inhibition of IP6K1 suppresses neutrophil-mediated pulmonary damage in bacterial pneumonia. *Science Translational Medicine*, 10(435).
- Hu, J., Zhao, N., Kong, R., Wang, D., Sun, B., & Wu, L. (2016). Total thyroidectomy as primary surgical management for thyroid disease : Surgical therapy experience from 5559 thyroidectomies in a less-developed region. *World Journal of Surgical Oncology*, 14(1), 20.
- Huang, Y., Cai, L., Zheng, Y., Pan, J., Li, L., Zong, L., Lin, W., Liang, J., Huang, H., Wen, J., & Chen, G. (2019). Association between lifestyle and thyroid dysfunction : A cross-sectional epidemiologic study in the She ethnic minority group of Fujian Province in China. *BMC Endocrine Disorders*, 19, 83.
- Huber, G., Staub, J.-J., Meier, C., Mitrache, C., Guglielmetti, M., Huber, P., & Braverman, L. E. (2002). Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism : Prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(7), 3221-3226.
- Hunt, P. J., Marshall, S. E., Weetman, A. P., Bunce, M., Bell, J. I., Wass, J. A. H., & Welsh, K. I. (2001). Histocompatibility leucocyte antigens and closely linked immunomodulatory genes in autoimmune thyroid disease. *Clinical Endocrinology*, 55(4), 491-499.
- Ikegami, H., Awata, T., Kawasaki, E., Kobayashi, T., Maruyama, T., Nakanishi, K., Shimada, A., Amemiya, S., Kawabata, Y., Kurihara, S., Tanaka, S., Kanazawa, Y., Mochizuki, M., & Ogihara, T. (2006). The Association of *CTLA4* Polymorphism with Type 1 Diabetes Is Concentrated in

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Patients Complicated with Autoimmune Thyroid Disease : A Multicenter Collaborative Study in Japan. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(3), 1087-1092.
- Ikegami, K., Refetoff, S., Van Cauter, E., & Yoshimura, T. (2019). Interconnection between circadian clocks and thyroid function. *Nature Reviews. Endocrinology*, 15(10), 590-600.
- Illies, C., Gromada, J., Fiume, R., Leibiger, B., Yu, J., Juhl, K., Yang, S.-N., Barma, D. K., Falck, J. R., Saiardi, A., Barker, C. J., & Berggren, P.-O. (2007). Requirement of inositol pyrophosphates for full exocytotic capacity in pancreatic beta cells. *Science (New York, N.Y.)*, 318(5854), 1299-1302.
- Imaizumi, M., Pritsker, A., Unger, P., & Davies, T. F. (2002). Intrathyroidal Fetal Microchimerism in Pregnancy and Postpartum. *Endocrinology*, 143(1), 247-253.
- Inoue, N., Watanabe, M., Morita, M., Tomizawa, R., Akamizu, T., Tatsumi, K., Hidaka, Y., & Iwatani, Y. (2010). Association of functional polymorphisms related to the transcriptional level of FOXP3 with prognosis of autoimmune thyroid diseases : FoxP3 SNP and autoimmune thyroid disease. *Clinical & Experimental Immunology*, 162(3), 402-406.
- Irving, S. A., Vadiveloo, T., & Leese, G. P. (2015). Drugs that interact with levothyroxine : An observational study from the Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS). *Clinical Endocrinology*, 82(1), 136-141.
- Ito, C., Watanabe, M., Okuda, N., Watanabe, C., & Iwatani, Y. (2006). Association between the Severity of Hashimoto's Disease and the Functional +874A/T Polymorphism in the Interferon- γ Gene. *Endocrine Journal*, 53(4), 473-478.
- ITPR3 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type 3 [Homo sapiens (human)]—Gene—NCBI.* (s. d.). Consulté 24 août 2021, à l'adresse <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3710>
- Jayashankar, C. A., S., A., B., S., Sarathi., V., K.R., S., D., N., & J., H. (2015). The prevalence of anti-thyroid peroxidase antibodies in subclinical and clinical hypothyroid patients. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 3564-3566.
- Jin, J., Sandoval, V., Lawless, M. E., Sehgal, A. R., & McHenry, C. R. (2012). Disparity in the management of Graves' disease observed at an urban county hospital : A decade-long experience. *American journal of surgery*, 204(2), 199-202.
- Jones, J., Mosher, W., & Daniels, K. (2012). Current contraceptive use in the United States, 2006-2010, and changes in patterns of use since 1995. *National Health Statistics Reports*, 60, 1-25.
- Jorde, R., & Sundsfjord, J. (2006). Serum TSH Levels in Smokers and Non-Smokers. The 5th Tromsø Study. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 114(07), 343-347.
- Joseph-Bravo, P., Jaimes-Hoy, L., Uribe, R.-M., & Charli, J.-L. (2015). 60 years of neuroendocrinology : TRH, the first hypophysiotropic releasing hormone isolated: control of the pituitary-thyroid axis. *Journal of Endocrinology*, 227(3), X3.
- Joshi, A., Yonzon, P., & Tamang, S. (2020). Etiological profile of hypothyroidism in Nepalese patients. *Endocrine Abstracts*.
- Kaczmarek, E., Lacka, K., Jarmolowska-Jurczynszyn, D., Sidor, A., & Majewski, P. (2011). Changes of B and T lymphocytes and selected apoptosis markers in Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Clinical Pathology*, 64(7), 626-630.
- Kahaly, G., Dienes, H. P., Beyer, J., & Hommel, G. (1997). Randomized, double blind, placebo-controlled trial of low dose iodide in endemic goiter. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(12), 4049-4053.
- Karlson, E. W., Lee, I. M., Cook, N. R., Manson, J. E., Buring, J. E., & Hennekens, C. H. (1999). A retrospective cohort study of cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis in female health professionals. *Arthritis and Rheumatism*, 42(5), 910-917.

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Karlsson, H. K. R., Tsuchida, H., Lake, S., Koistinen, H. A., & Krook, A. (2004). Relationship between serum amyloid A level and Tanis/SelS mRNA expression in skeletal muscle and adipose tissue from healthy and type 2 diabetic subjects. *Diabetes*, 53(6), 1424-1428.
- Karunasinghe, N., Han, D. Y., Zhu, S., Yu, J., Lange, K., Duan, H., Medhora, R., Singh, N., Kan, J., Alzahr, W., Chen, B., Ko, S., Triggs, C. M., & Ferguson, L. R. (2012). Serum selenium and single-nucleotide polymorphisms in genes for selenoproteins : Relationship to markers of oxidative stress in men from Auckland, New Zealand. *Genes & Nutrition*, 7(2), 179-190.
- Kavvoura, F. K., Akamizu, T., Awata, T., Ban, Y., Chistiakov, D. A., Frydecka, I., Ghaderi, A., Gough, S. C., Hiromatsu, Y., Ploski, R., Wang, P.-W., Ban, Y., Bednarczyk, T., Chistiakova, E. I., Chojm, M., Heward, J. M., Hiratani, H., Juo, S.-H. H., Karabon, L., ... Ioannidis, J. P. A. (2007). Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Antigen 4 Gene Polymorphisms and Autoimmune Thyroid Disease : A Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(8), 3162-3170.
- Kaiser-Siegrist, C.A., & Burger, A.G., (1994). Modification of the side chain of thyroid hormones. In *Thyroid Hormone Metabolism: Molecular Biology and Alternate Pathways*, pp 183-190. Eds SY Wu & TJ Visser. Boca Raton: CRC Press, Inc.
- Kester, M. H., van Dijk, C. H., Tibboel, D., Hood, A. M., Rose, N. J., Meinel, W., Pabel, U., Glatt, H., Falany, C. N., Coughtrie, M. W., & Visser, T. J. (1999). Sulfation of thyroid hormone by estrogen sulfotransferase. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84(7), 2577-2580.
- Khan, D., & Ansar Ahmed, S. (2015). The Immune System Is a Natural Target for Estrogen Action : Opposing Effects of Estrogen in Two Prototypical Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology*, 6, 635.
- Khan, M. A., Ahsan, T., Rehman, U. L., Jabeen, R., & Farouq, S. (2017). Subclinical Hypothyroidism : Frequency, clinical presentations and treatment indications. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 33(4), 818-822.
- Khan, Y. S., & Farhana, A. (2019). Histology, Thyroid Gland. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551659/>
- Khandelwal, D., & Tandon, N. (2012). Overt and Subclinical Hypothyroidism. *Drugs*, 72(1), 17-33.
- KheradPisheh, Z., Ehrampoush, M. H., Montazeri, A., Mirzaei, M., Mokhtari, M., & Mahvi, A. H. (2016). Fluoride in Drinking Water in 31 Provinces of Iran. *Exposure and Health*, 8(4), 465-474.
- Kheradpisheh, Z., Mirzaei, M., Mahvi, A. H., Mokhtari, M., Azizi, R., Fallahzadeh, H., & Ehrampoush, M. H. (2018). Impact of Drinking Water Fluoride on Human Thyroid Hormones : A Case- Control Study. *Scientific Reports*, 8, 2674.
- Kherrou, L., Hattab, S., Rezzaz, M. A. (2020). Archaeological sites and tourism : protection and valorization, case of timgad (batna) Algeria. *GeoJournal of Tourism and Geosites*, 28(1), 289-302.
- Kim, H. J., Kazmi, S. Z., Kang, T., Sohn, S. Y., Kim, D.-S., Hann, H. J., & Ahn, H. S. (2021). Familial Risk of Hashimoto's Thyroiditis Among First-Degree Relatives : A Population-Based Study in Korea. *Thyroid*, 31(7), 1096-1104.
- Kim, S., Kim, M. J., Yoon, S. G., Myong, J. P., Yu, H. W., Chai, Y. J., Choi, J. Y., & Lee, K. E. (2019). Impact of smoking on thyroid gland : Dose-related effect of urinary cotinine levels on thyroid function and thyroid autoimmunity. *Scientific Reports*, 9(1), 4213.
- Kim, W., Lee, J., Ha, J., Jo, K., Lim, D.-J., Lee, J.-M., Chang, S.-A., Kang, M.-I., & Kim, M.-H. (2019). Association between Sleep Duration and Subclinical Thyroid Dysfunction Based on Nationally Representative Data. *Journal of Clinical Medicine*, 8(11), E2010.
- Kiriakopoulos, A., & Linos, D. (2012). Surgical Anatomy in Minimally Invasive Thyroidectomy. In D. Linos & W. Y. Chung (Éds.), *Minimally Invasive Thyroidectomy* (p. 7-16). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-23696-9_2
- Klein, I., & Danzi, S. (2007). Thyroid Disease and the Heart. *Circulation*, 116(15), 1725-1735.

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Knudsen, N., Bulow, I., Laurberg, P., Perrild, H., Ovesen, L., & Jorgensen, T. (2002). High occurrence of thyroid multinodularity and low occurrence of subclinical hypothyroidism among tobacco smokers in a large population study. *Journal of Endocrinology*, *175*(3), 571-576.
- Knudsen, N., Jorgensen, T., Rasmussen, S., Christiansen, E., & Perrild, H. (1999). The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. *Clinical Endocrinology*, *51*(3), 361-367.
- Kordonouri, O., Hartmann, R., Badenhoop, K., Kahles, H., & Ilonen, J. (2010). PTPN22 1858T allele is associated with younger age at onset of type 1 diabetes and is not related to subsequent thyroid autoimmunity. *Human Immunology*, *71*(7), 731-732.
- Korn, T., Bettelli, E., Oukka, M., & Kuchroo, V. K. (2009). IL-17 and Th17 Cells. *Annual Review of Immunology*, *27*(1), 485-517. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132710>
- Kostoglou-Athanassiou, I., & Ntalles, K. (2010). Hypothyroidism—New aspects of an old disease. *Hippokratia*, *14*(2), 82-87.
- Kotsa, K., Watson, P. F., & Weetman, A. P. (1997). A CTLA-4 gene polymorphism is associated with both Graves' disease and autoimmune hypothyroidism. *Clinical Endocrinology*, *46*(5), 551-554.
- Krassas, G. E. (2000). Thyroid disease and female reproduction. *Fertility and Sterility*, *74*(6), 1063-1070.
- Krassas, G. E., & Pontikides, N. (2004). Male reproductive function in relation with thyroid alterations. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, *18*(2), 183-195.
- Krause, G., & Hinz, K. M. (2017). Thyroid hormone transport across L-type amino acid transporters : What can molecular modelling tell us? *Molecular and Cellular Endocrinology*, *458*, 68-75.
- Krishna, J. G., & Kishan, U. (2019). A hospital based cross sectional study on clinical profile of patients with hypothyroidism. *International Journal of Advances in Medicine*, *7*(1), 172.
- Kucharska, A. M., Gorska, E., Wasik, M., & Demkow, U. (2013). Expression of Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 in T Cells from Children with Hashimoto's Thyroiditis. In M. Pokorski (Ed.), *Respiratory Regulation—The Molecular Approach* (Vol. 756, p. 163-168). Springer Netherlands.
- Kuhs, H., Farber, D., & Tolle, R. (1996). Serum prolactin, growth hormone, total corticoids, thyroid hormones and thyrotropine during serial therapeutic sleep deprivation. *Biological Psychiatry*, *39*(10), 857-864.
- Kust, D., & Matesa, N. (2020). The impact of familial predisposition on the development of Hashimoto's thyroiditis. *Acta Clinica Belgica*, *75*(2), 104-108.
- Kwak, S. H., Park, Y. J., Go, M. J., Lee, K. E., Kim, S., Choi, H. S., Kim, T. H., Choi, S. H., Lim, S., Kim, K. W., Park, D. J., Kim, S. S., Lee, J.-Y., Park, K. S., Jang, H. C., & Cho, N. H. (2014). A genome-wide association study on thyroid function and anti-thyroid peroxidase antibodies in Koreans. *Human Molecular Genetics*, *23*(16), 4433.
- Laddha, N. C., Dwivedi, M., & Begum, R. (2012). Increased Tumor Necrosis Factor (TNF)- α and Its Promoter Polymorphisms Correlate with Disease Progression and Higher Susceptibility towards Vitiligo. *PLoS ONE*, *7*(12), e52298.
- Ladenson, P. W., Singer, P. A., Ain, K. B., Bagchi, N., Bigos, S. T., Levy, E. G., Smith, S. A., & Daniels, G. H. (2000). American Thyroid Association Guidelines for Detection of Thyroid Dysfunction. *Archives of Internal Medicine*, *160*(11), 1573.
- Ladner, M. B., Bottini, N., Valdes, A. M., & Noble, J. A. (2005). Association of the single nucleotide polymorphism C1858T of the PTPN22 gene with type 1 diabetes. *Human Immunology*, *66*(1), 60-64.
- Langer, P., Tajtáková, M., Kocan, A., Petřík, J., Koska, J., Ksinantová, L., Rádiková, Z., Ukropec, J., Imrich, R., Hucková, M., Chovancová, J., Drobná, B., Jursa, S., Vlcek, M., Bergman, A., Athanasiadou, M., Hovander, L., Shishiba, Y., Trnovec, T., ... Klimes, I. (2007). Thyroid

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- ultrasound volume, structure and function after long-term high exposure of large population to polychlorinated biphenyls, pesticides and dioxin. *Chemosphere*, 69(1), 118-127.
- Lassen, L. H., Ashina, M., Christiansen, I., Ulrich, V., & Olesen, J. (1997). Nitric oxide synthase inhibition in migraine. *Lancet (London, England)*, 349(9049), 401-402.
- Lauc, G., Huffman, J. E., Pučić, M., Zgaga, L., Adamczyk, B., Mužinić, A., Novokmet, M., Polašek, O., Gornik, O., Krištić, J., Keser, T., Vitart, V., Scheijen, B., Uh, H.-W., Molokhia, M., Patrick, A. L., McKeigue, P., Kolčić, I., Lukić, I. K., ... Rudan, I. (2013). Loci Associated with N-Glycosylation of Human Immunoglobulin G Show Pleiotropy with Autoimmune Diseases and Haematological Cancers. *PLoS Genetics*, 9(1), e1003225.
- Laurberg, P., Knudsen, N., Andersen, S., Carlé, A., Pedersen, I. B., & Karmisholt, J. (2012). Thyroid function and obesity. *European Thyroid Journal*, 1(3), 159-167.
- Laurberg, P., Pedersen, K. M., Hreidarsson, A., Sigfusson, N., Iversen, E., & Knudsen, P. R. (1998). Iodine Intake and the Pattern of Thyroid Disorders: A Comparative Epidemiological Study of Thyroid Abnormalities in the Elderly in Iceland and in Jutland, Denmark. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(3), 765-769.
- Lause, M., Kamboj, A., & Fernandez Faith, E. (2017). Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Translational Pediatrics*, 6(4), 300-312.
- Le, H., Tfelt-Hansen, P., Skytthe, A., Kyvik, K. O., & Olesen, J. (2011). Association between migraine, lifestyle and socioeconomic factors: A population-based cross-sectional study. *The Journal of Headache and Pain*, 12(2), 157-172.
- Le Morvan, V., Formento, J.-L., Milano, G., Bonnet, J., & Robert, J. (2005). Techniques de recherche des polymorphismes génétiques. *Oncologie*, 7(1), 7-16.
- Lee, J., & Youn, W. (2013). Subclinical Hypothyroidism; Natural History, Long-Term Clinical Effects and Treatment. In E. Potlukova (Éd.), *Current Topics in Hypothyroidism with Focus on Development*. InTech.
- Lee, Y. H., Bae, S.-C., & Song, G. G. (2015). Meta-analysis of associations between functional HLA-G polymorphisms and susceptibility to systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, 35(6), 953-961.
- Lehwald, N., Cupisti, K., Willenberg, H. S., Schott, M., Krausch, M., Raffel, A., Wolf, A., Brinkmann, K., Eisenberger, C. F., & Knoefel, W. T. (2009). Standard-radical vs. function-preserving surgery of benign nodular goiter: A sonographic and biochemical 10-year follow-up study. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 394(2), 279-283.
- Lewkowicz, P., Lewkowicz, N., & Tchórzewski, H. (2005). [CD4+CD25+ T regulatory cells: Their physiology and role in modulating immune response]. *Postepy Higieny I Medycyny Doswiadczalnej (Online)*, 59, 362-370.
- Li, H., Cai, Q. I., & Wang, D. (2012). Effects of fluoride on rat thyroid morphology, thyroid peroxidase activity and the expression of thyroid peroxidase protein. *Chinese Journal of Endemiology*, 31(3), 271-274.
- Li, M., Liu, B., Li, L., Zhang, C., & Zhou, Q. (2015). Association studies of SEPS1 gene polymorphisms with Hashimoto's thyroiditis in Han Chinese. *Journal of Human Genetics*, 60(8), 427-433.
- Lima Carvalho, M. de F., de Medeiros, J. S., & Valença, M. M. (2017). Headache in recent onset hypothyroidism: Prevalence, characteristics and outcome after treatment with levothyroxine. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 37(10), 938-946.
- Lin, H.-Y., Cody, V., Davis, F. B., Hercbergs, A. A., Luidens, M. K., Mousa, S. A., & Davis, P. J. (2011). Identification and functions of the plasma membrane receptor for thyroid hormone analogues. *Discovery Medicine*, 11(59), 337-347.

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Lin, H.-Y., Sun, M., Tang, H.-Y., Lin, C., Luidens, M. K., Mousa, S. A., Incerpi, S., Drusano, G. L., Davis, F. B., & Davis, P. J. (2009). L -Thyroxine vs. 3,5,3'-triiodo- L -thyronine and cell proliferation: Activation of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 296(5), C980-C991.
- 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.
- Littlewood, J. T., Glover, V., Sandler, M., Petty, R., Peatfield, R., & Clifford Rose, F. (1984). Migraine and cluster headache: Links between platelet monoamine oxidase activity, smoking and personality. *Headache*, 24(1), 30-34.
- 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.
- Loh, K.-C. (2000). Current concepts in medicine: Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgraduate Medical Journal*, 76(893), 133-140.
- Lopez, E., Zwermann, O., Segni, M., Meyer, G., Reincke, M., Seissler, J., Herwig, J., Usadel, K., & Badenhoop, 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*, 193-197.
- López-Mesonero, L., Márquez, S., Parra, P., Gámez-Leyva, G., Muñoz, P., & Pascual, J. (2009). Smoking as a precipitating factor for migraine: A survey in medical students. *The Journal of Headache and Pain*, 10(2), 101-103.
- Luboshitzky, R., Aviv, A., Herer, P., & Lavie, L. (2002). Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women with Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*, 12(5), 421-425.
- Luiz, H., Pereira, B., Silva, T., Veloza, A., Matos, C., Manita, I., Cordeiro, M., Raimundo, L., & Portugal, J. (2013). Thyroid Tuberculosis with Abnormal Thyroid Function-Case Report and Review of the Literature. *Endocrine Practice*, 19(2), e44-e49.
- Luiz, H. V., Manita, I., & Portugal, J. (2016). Hypothyroidism. In S. K. Imam & S. I. Ahmad (Éds.), *Thyroid Disorders* (p. 117-146). Springer International Publishing.
- Luo, Y., Ishido, Y., Hiroi, N., Ishii, N., & Suzuki, K. (2014). The Emerging Roles of Thyroglobulin. *Advances in Endocrinology*, 2014, 1-7.
- Darshan, S., Chaitra., V., & Vishnu., P. (2016). Clinical spectrum of hypothyroidism: A cross sectional study in Puducherry, South India. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 931-935.
- Susi, M. Holopainen, P. Mustalah, K. (2001). Candidate Gene Region 15q26 and Genetic Susceptibility to Coeliac Disease in Finnish Families. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 36(4), 372-374.
- Maenhaut, C., Christophe, D., Vassart, G., Dumont, J., Roger, P. P., & Opitz, R. (2015). Ontogeny, Anatomy, Metabolism and Physiology of the Thyroid. In *Endotext [Internet]*. MDText.com, Inc. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285554/>
- Maierhaba, M., Zhang, J., Yu, Z., Wang, Y., Xiao, W., Quan, Y., & Dong, B. (2008). Association of the thyroglobulin gene polymorphism with autoimmune thyroid disease in Chinese population. *Endocrine*, 33(3), 294-299.
- Malhotra, S., Kovats, S., Zhang, W., & Coggeshall, K. M. (2009). B Cell Antigen Receptor Endocytosis and Antigen Presentation to T Cells Require Vav and Dynamin. *Journal of Biological Chemistry*, 284(36), 24088-24097.

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Malla, A. B., & Bhandari, R. (2017). IP6K1 is essential for chromatoid body formation and temporal regulation of Tnp2 and Prm2 expression in mouse spermatids. *Journal of Cell Science*, 130(17), 2854-2866.
- Manji, N., Carr-Smith, J. D., Boelaert, K., Allahabadia, A., Armitage, M., Chatterjee, V. K., Lazarus, J. H., Pearce, S. H. S., Vaidya, B., Gough, S. C., & Franklyn, J. A. (2006). Influences of Age, Gender, Smoking, and Family History on Autoimmune Thyroid Disease Phenotype. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(12), 4873-4880.
- Mariotti, S., & Beck-Peccoz, P. (2016). Physiology of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. In *Endotext [Internet]*. MDText.com, Inc. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278958/>
- 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 & Metabolism*, 99(5), 1722-1732.
- Marqusee, E., Braverman, L. E., Lawrence, J. E., Carroll, J. S., & Seely, E. W. (2000). The effect of droloxifene and estrogen on thyroid function in postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(11), 4407-4410.
- Martinez, A., Santiago, J. L., Varade, J., Marquez, A., Lamas, J. R., Mendoza, J. L., de la Calle, H., Diaz-Rubio, M., de la Concha, E. G., Fernandez-Gutierrez, B., & Urcelay, E. (2008). Polymorphisms in the selenoprotein S gene : Lack of association with autoimmune inflammatory diseases. *BMC Genomics*, 9(1), 329.
- Martínez-Artola, Y., Poncino, D., García, M. L., Munné, M. S., González, J., & García, D. S. (2015). Acute hepatitis E virus infection and association with a subacute thyroiditis. *Annals of Hepatology*, 14(1), 141-142.
- Matana, A., Popović, M., Boutin, T., Torlak, V., Brdar, D., Gunjača, I., Kolčić, I., Boraska Perica, V., Punda, A., Polašek, O., Hayward, C., Barbalić, M., & Zemunik, T. (2019). Genome-wide meta-analysis identifies novel gender specific loci associated with thyroid antibodies level in Croatians. *Genomics*, 111(4), 737-743.
- Maushart, C. I., Loeliger, R., Gashi, G., Christ-Crain, M., & Betz, M. J. (2019). Resolution of Hypothyroidism Restores Cold-Induced Thermogenesis in Humans. *Thyroid*, 29(4), 493-501.
- McLachlan, S. M., Lesage, S., Collin, R., Banuelos, B., Aliesky, H. A., & Rapoport, B. (2017). Genes Outside the Major Histocompatibility Complex Locus Are Linked to the Development of Thyroid Autoantibodies and Thyroiditis in NOD.H2h4 Mice. *Endocrinology*, 158(4), 702-713.
- McLeod, D. S. A., & Cooper, D. S. (2012). The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*, 42(2), 252-265.
- Mehran, L., Amouzgar, A., Delshad, H., & Azizi, F. (2012). The association of cigarette smoking with serum TSH concentration and thyroperoxidase antibody. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes: Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 120(2), 80-83.
- Meng, Z., Liu, M., Zhang, Q., Liu, L., Song, K., Tan, J., Jia, Q., Zhang, G., Wang, R., He, Y., Ren, X., Zhu, M., He, Q., Wang, S., Li, X., Hu, T., Liu, N., Upadhyaya, A., Zhou, P., & Zhang, J. (2015). Gender and Age Impacts on the Association Between Thyroid Function and Metabolic Syndrome in Chinese. *Medicine*, 94(50), e2193.
- Merson, J. (2018). Hypothyroidism. *Journal of the American Academy of PAs*, 31(12), 43-44.
- Mesdaghinia, A., Vaghefi, K. A., Montazeri, A., Mohebbi, M. R., & Saeedi, R. (2010). Monitoring of fluoride in groundwater resources of Iran. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 84(4), 432-437.

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Michels, K. A., Pfeiffer, R. M., Brinton, L. A., & Trabert, B. (2018). Modification of the Associations Between Duration of Oral Contraceptive Use and Ovarian, Endometrial, Breast, and Colorectal Cancers. *JAMA Oncology*, *4*(4), 516-521.
- Miossec, P., & Kolls, J. K. (2012). Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nature Reviews Drug Discovery*, *11*(10), 763-776.
- Mitsiades, N., Poulaki, V., Mitsiades, C., Koutras, D., & Chrousos, G. (2001). Apoptosis induced by FasL and TRAIL/Apo2L in the pathogenesis of thyroid diseases. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, *12*(9), 384-390.
- Miura, M., Tanaka, K., Komatsu, Y., Suda, M., Yasoda, A., Sakuma, Y., Ozasa, A., & Nakao, K. (2002). Thyroid Hormones Promote Chondrocyte Differentiation in Mouse ATDC5 Cells and Stimulate Endochondral Ossification in Fetal Mouse Tibias Through Iodothyronine Deiodinases in the Growth Plate. *Journal of Bone and Mineral Research*, *17*(3), 443-454.
- Miura, T., Noma, H., Furukawa, T. A., Mitsuyasu, H., Tanaka, S., Stockton, S., Salanti, G., Motomura, K., Shimano-Katsuki, S., Leucht, S., Cipriani, A., Geddes, J. R., & Kanba, S. (2014). Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder : A systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, *1*(5), 351-359.
- Moini, J., Pereira, K., & Samsam, M. (2020). Chapter 5—Hypothyroidism. In J. Moini, K. Pereira, & M. Samsam (Éds.), *Epidemiology of Thyroid Disorders* (p. 89-120). Elsevier.
- Mok, C. C., & Lau, C. S. (2003). Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Pathology*, *56*(7), 481-490.
- Molina, P. E. (2013). Chapter 4. Thyroid Gland. In *Endocrine Physiology* (4^e éd.). The McGraw-Hill Companies. accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=57307337
- Moreno, J. C., Klootwijk, W., van Toor, H., Pinto, G., D'Alessandro, M., Lèger, A., Goudie, D., Polak, M., Grüters, A., & Visser, T. J. (2008). Mutations in the iodotyrosine deiodinase gene and hypothyroidism. *The New England Journal of Medicine*, *358*(17), 1811-1818.
- Moreno, M., Berry, M. J., Horst, C., Thoma, R., Goglia, F., Harney, J. W., Larsen, P. R., & Visser, T. J. (1994). Activation and inactivation of thyroid hormone by type I iodothyronine deiodinase. *FEBS Letters*, *344*(2-3), 143-146.
- Moreno, P., Gómez, J. M., Gómez, N., Francos, J. M., Ramos, E., Rafecas, A., & Jaurrieta, E. (2006). Subtotal thyroidectomy : A reliable method to achieve euthyroidism in Graves' disease. Prognostic factors. *World Journal of Surgery*, *30*(11), 1950-1956.
- Moritoh, Y., Oka, M., Yasuhara, Y., Hozumi, H., Iwachidow, K., Fuse, H., & Tozawa, R. (2016). Inositol Hexakisphosphate Kinase 3 Regulates Metabolism and Lifespan in Mice. *Scientific Reports*, *6*(1), 32072.
- Morrison, B. H., Bauer, J. A., Hu, J., Grane, R. W., Ozdemir, A. M., Chawla-Sarkar, M., Gong, B., Almasan, A., Kalvakolanu, D. V., & Lindner, D. J. (2002). Inositol hexakisphosphate kinase 2 sensitizes ovarian carcinoma cells to multiple cancer therapeutics. *Oncogene*, *21*(12), 1882-1889.
- Morrison, B. H., Haney, R., Lamarre, E., Drazba, J., Prestwich, G. D., & Lindner, D. J. (2009). Gene deletion of inositol hexakisphosphate kinase 2 predisposes to aerodigestive tract carcinoma. *Oncogene*, *28*(25), 2383-2392.
- Movilla, N., & Bustelo, X. R. (1999). Biological and Regulatory Properties of Vav-3, a New Member of the Vav Family of Oncoproteins. *Molecular and Cellular Biology*, *19*(11), 7870-7885.
- Muzza, M., & Fugazzola, L. (2017). Disorders of H₂O₂ generation. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, *31*(2), 225-240.
- Mya, M. M., & Aronow, W. S. (2002). Subclinical Hypothyroidism Is Associated With Coronary Artery Disease in Older Persons. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *57*(10), M658-M659.

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Mya, M. M., & Aronow, W. S. (2003). Increased Prevalence of Peripheral Arterial Disease in Older Men and Women With Subclinical Hypothyroidism. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 58(1), M68-M69.
- Nakabayashi, K., Tajima, A., Yamamoto, K., Takahashi, A., Hata, K., Takashima, Y., Koyanagi, M., Nakaoka, H., Akamizu, T., Ishikawa, N., Kubota, S., Maeda, S., Tsunoda, T., Kubo, M., Kamatani, N., Nakamura, Y., Sasazuki, T., & Shirasawa, S. (2011). Identification of independent risk loci for Graves' disease within the MHC in the Japanese population. *Journal of Human Genetics*, 56(11), 772-778.
- Nanba, T., Watanabe, M., Akamizu, T., & Iwatani, Y. (2008). The -590CC Genotype in the IL4 Gene as a Strong Predictive Factor for the Development of Hypothyroidism in Hashimoto Disease. *Clinical Chemistry*, 54(3), 621-623.
- Ngo, S. T., Steyn, F. J., & McCombe, P. A. (2014). Gender differences in autoimmune disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 35(3), 347-369.
- Nicola, J. P., Basquin, C., Portulano, C., Reyna-Neyra, A., Paroder, M., & Carrasco, N. (2009). The Na⁺/I⁻ symporter mediates active iodide uptake in the intestine. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 296(4), C654-C662.
- Novitzky, D., & Cooper, D. K. C. (2014). Thyroid hormone and the stunned myocardium. *The Journal of Endocrinology*, 223(1), R1-8.
- Nyström, E., Bengtsson, C., Lapidus, L., Petersen, K., & Lindstedt, G. (1993). Smoking—A risk factor for hypothyroidism. *Journal of Endocrinological Investigation*, 16(2), 129-131.
- Obeid, S., Wankell, M., Charrez, B., Sternberg, J., Kreuter, R., Esmaili, S., Ramezani-Moghadam, M., Devine, C., Read, S., Bhathal, P., Lopata, A., Ahlensteil, G., Qiao, L., George, J., & Hebbard, L. (2017). Adiponectin confers protection from acute colitis and restricts a B cell immune response. *The Journal of Biological Chemistry*, 292(16), 6569-6582.
- Oishi, T., Iida, A., Otsubo, S., Kamatani, Y., Usami, M., Takei, T., Uchida, K., Tsuchiya, K., Saito, S., Ohnisi, Y., Tokunaga, K., Nitta, K., Kawaguchi, Y., Kamatani, N., Kochi, Y., Shimane, K., Yamamoto, K., Nakamura, Y., Yumura, W., & Matsuda, K. (2008). A functional SNP in the NKX2.5-binding site of ITPR3 promoter is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese population. *Journal of Human Genetics*, 53(2), 151-162.
- Okada, Y., Wu, D., Trynka, G., Raj, T., Terao, C., Ikari, K., Kochi, Y., Ohmura, K., Suzuki, A., Yoshida, S., Graham, R. R., Manoharan, A., Ortmann, W., Bhangale, T., Denny, J. C., Carroll, R. J., Eyler, A. E., Greenberg, J. D., Kremer, J. M., ... Plenge, R. M. (2014). Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*, 506(7488), 376-381.
- OMS. (s. d.). *Normes de l'OMS sur l'eau potable*. Consulté 17 août 2021, à l'adresse <https://www.lenntech.fr/applications/potable/normes/normes-oms-eau-potable.htm>
- OMS. (2004). *WHO | Vitamin and mineral requirements in human nutrition*. WHO; World Health Organization. <http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/9241546123/en/>
- OMS. (2006). *Global Database on Body Mass Index—World Health Organization*. <http://www.assessmentpsychology.com/icbmi.htm>
- Orozco, G., Sánchez, E., González-Gay, M. A., López-Nevot, M. A., Torres, B., Cáliz, R., Ortego-Centeno, N., Jiménez-Alonso, J., Pascual-Salcedo, D., Balsa, A., de Pablo, R., Nuñez-Roldan, A., González-Escribano, M. F., & Martín, J. (2005). Association of a functional single-nucleotide polymorphism of *PTPN22*, encoding lymphoid protein phosphatase, with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: *PTPN22* Polymorphisms in RA and SLE. *Arthritis & Rheumatism*, 52(1), 219-224.
- Oryoji, D., Ueda, S., Yamamoto, K., Yoshimura Noh, J., Okamura, K., Noda, M., Watanabe, N., Yoshihara, A., Ito, K., & Sasazuki, T. (2015). Identification of a Hashimoto Thyroiditis Susceptibility Locus Via a Genome-wide Comparison With Graves' Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(2), E319-E324.

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Osterweil, D., Syndulko, K., Cohen, S. N., Pettler-Jennings, P. D., Hershman, J. M., Cummings, J. L., Tourtellotte, W. W., & Solomon, D. H. (1992). Cognitive function in non-demented older adults with hypothyroidism. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(4), 325-335.
- Ozsvath, D. L. (2009). Fluoride and environmental health: A review. *Reviews in Environmental Science and Bio/Technology*, 8(1), 59-79.
- Paes, J. E., Burman, K. D., Cohen, J., Franklyn, J., McHenry, C. R., Shoham, S., & Kloos, R. T. (2010). Acute Bacterial Suppurative Thyroiditis: A Clinical Review and Expert Opinion. *Thyroid*, 20(3), 247-255.
- Pahl, H. L., & Baeuerle, P. A. (1997). The ER-overload response: Activation of NF- κ B. *Trends in Biochemical Sciences*, 22(2), 63-67.
- Paire, A., Bernier-Valentin, F., Selmi-Ruby, S., & Rousset, B. (1997). Characterization of the Rat Thyroid Iodide Transporter Using Anti-peptide Antibodies: RELATIONSHIP BETWEEN ITS EXPRESSION AND ACTIVITY. *Journal of Biological Chemistry*, 272(29), 18245-18249.
- 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.
- Pani, M., Seissler, J., Usadel, K., & Badenhop, K. (2002). Vitamin D receptor genotype is associated with Addison's disease. *European Journal of Endocrinology*, 635-640.
- Parikh-Patel, A., Gold, E. B., Worman, H., Krivy, K. E., & Gershwin, M. E. (2001). Risk factors for primary biliary cirrhosis in a cohort of patients from the united states. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 33(1), 16-21.
- Pascual, A., & Aranda, A. (2013). Thyroid hormone receptors, cell growth and differentiation. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1830(7), 3908-3916.
- Pastuszek-Lewandoska, D., Sewerynek, E., Domańska, D., Gładyś, A., Skrzypczak, R., & Brzeziańska, E. (2012). CTLA-4 gene polymorphisms and their influence on predisposition to autoimmune thyroid diseases (Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis). *Archives of Medical Science*, 3, 415-421.
- Pearce, E. N., & Braverman, L. E. (2009). Environmental pollutants and the thyroid. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*, 23(6), 801-813.
- Pearce, S. H. S., Brabant, G., Duntas, L. H., Monzani, F., Peeters, R. P., Razvi, S., & Wemeau, J.-L. (2013). 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *European Thyroid Journal*, 2(4), 215-228.
- Pedersen, I. B., Laurberg, P., Knudsen, N., Jørgensen, T., Perrild, H., Ovesen, L., & Rasmussen, L. B. (2007). An increased incidence of overt hypothyroidism after iodine fortification of salt in Denmark: A prospective population study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(8), 3122-3127.
- Pedersen, I. B., Laurberg, P., Knudsen, N., Jørgensen, T., Perrild, H., Ovesen, L., & Rasmussen, L. B. (2008). Smoking is negatively associated with the presence of thyroglobulin autoantibody and to a lesser degree with thyroid peroxidase autoantibody in serum: A population study. *European Journal of Endocrinology*, 158(3), 367-373.
- Pedersen, O. M., Aardal, N. P., Larssen, T. B., Varhaug, J. E., Myking, O., & Vik-Mo, H. (2000). The Value of Ultrasonography in Predicting Autoimmune Thyroid Disease. *Thyroid*, 10(3), 251-259.
- Peeters, R. P., & Visser, T. J. (2000). Metabolism of Thyroid Hormone. In K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, K. Dungan, A. Grossman, J. M. Hershman, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, R. McLachlan, J. E. Morley, M. New, L. Perreault, J. Purnell, R. Rebar, F. Singer, D. L. Trence, ... D. P. Wilson (Éds.), *Endotext*. MDText.com, Inc. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285545/>

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Perlmann, T., Rangarajan, P. N., Umesono, K., & Evans, R. M. (1993). Determinants for selective RAR and TR recognition of direct repeat HREs. *Genes & Development*, 7(7b), 1411-1422.
- Petrone, A., Giorgi, G., Mesturino, C. A., Capizzi, M., Cascino, I., Nistico, L., Osborn, J., Di Mario, U., & Buzzetti, R. (2001). Association of DRB1*04-DQB1*0301 Haplotype and Lack of Association of Two Polymorphic Sites at CTLA-4 Gene with Hashimoto's Thyroiditis in an Italian Population. *Thyroid*, 11(2), 171-175.
- PhenoScanner. (s. d.). Consulté 21 septembre 2020, à l'adresse <http://www.phenoscaner.medschl.cam.ac.uk/?query=rs791903&catalogue=GWAS&p=1e-5&proxies=None&r2=0.8&build=37>
- Pickrell, J. K., Berisa, T., Liu, J. Z., Ségurel, L., Tung, J. Y., & Hinds, D. A. (2016). Detection and interpretation of shared genetic influences on 42 human traits. *Nature Genetics*, 48(7), 709-717.
- Piehl, S., Heberer, T., Balizs, G., Scanlan, T. S., Smits, R., Koksich, B., & Köhrle, J. (2008). Thyronamines Are Isozyme-Specific Substrates of Deiodinases. *Endocrinology*, 149(6), 3037-3045.
- Pierce, K. L., Premont, R. T., & Lefkowitz, R. J. (2002). Seven-transmembrane receptors. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 3(9), 639-650.
- Pilhatsch, M., Marxen, M., Winter, C., Smolka, M. N., & Bauer, M. (2011). Hypothyroidism and mood disorders: Integrating novel insights from brain imaging techniques. *Thyroid Research*, 4(Suppl 1), S3.
- Poplawska-Kita, A., Siewko, K., Telejko, B., Kosciuszko-Zdrodowska, M., Hryniewicka, J., Szelachowska, M., Milewski, R., & Gorska, M. (2014). Body mass analysis in patients with Hashimoto thyroiditis. *Endocrine Abstracts*.
- Porcu, E., Medici, M., Pistis, G., Volpato, C. B., Wilson, S. G., Cappola, A. R., Bos, S. D., Deelen, J., den Heijer, M., Freathy, R. M., Lahti, J., Liu, C., Lopez, L. M., Nolte, I. M., O'Connell, J. R., Tanaka, T., Trompet, S., Arnold, A., Bandinelli, S., ... Naitza, S. (2013). A Meta-Analysis of Thyroid-Related Traits Reveals Novel Loci and Gender-Specific Differences in the Regulation of Thyroid Function. *PLoS Genetics*, 9(2), e1003266.
- Pourhoseingholi, M. A., Vahedi, M., & Rahimzadeh, M. (2013). Sample size calculation in medical studies. *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench*, 6(1), 14-17.
- Prapunpoj, P., Leelawatwatana, L., Schreiber, G., & Richardson, S. J. (2006). Change in structure of the N-terminal region of transthyretin produces change in affinity of transthyretin to T4 and T3. *The FEBS Journal*, 273(17), 4013-4023.
- Premawardhana, L. D., Okosieme, O. E., & Lazarus, J. H. (2016). Postpartum Thyroiditis and Silent Thyroiditis. In P. Vitti & L. Hegedus (Éds.), *Thyroid Diseases* (p. 1-29). Springer International Publishing.
- Premawardhana, L. D., Parkes, A. B., Smyth, P. P., Wijeyaratne, C. N., Jayasinghe, A., de Silva, D. G., & Lazarus, J. H. (2000). Increased prevalence of thyroglobulin antibodies in Sri Lankan schoolgirls—Is iodine the cause? *European Journal of Endocrinology*, 143(2), 185-188.
- Prummel, M. F. (1993). Smoking and Risk of Graves' Disease. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 269(4), 479. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03500040045034>
- Prummel, M. F., Strieder, T., & Wiersinga, W. M. (2004). The environment and autoimmune thyroid diseases. *European Journal of Endocrinology*, 150(5), 605-618.
- Prummel, M. F., & Wiersinga, W. M. (1993). Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA*, 269(4), 479-482.
- Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M. A. R., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., de Bakker, P. I. W., Daly, M. J., & Sham, P. C. (2007). PLINK: A Tool Set for Whole-Genome Association and Population-Based Linkage Analyses. *The American Journal of Human Genetics*, 81(3), 559-575.

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Pyzik, A., Grywalska, E., Matyjaszek-Matuszek, B., & Roliński, J. (2015). Immune Disorders in Hashimoto's Thyroiditis : What Do We Know So Far? *Journal of Immunology Research*, 2015, 1-8.
- Qiu, Y., Hu, Y., Xing, Z., Fu, Q., Zhu, J., & Su, A. (2021). Birth control pills and risk of hypothyroidism : A cross-sectional study of the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2012. *BMJ Open*, 11(6), e046607.
- Rádiková, Z., Tajtáková, M., Kocan, A., Trnovec, T., Seböková, E., Klimes, I., & Langer, P. (2008). Possible effects of environmental nitrates and toxic organochlorines on human thyroid in highly polluted areas in Slovakia. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 18(3), 353-362.
- Rajasekaran, S. S., Kim, J., Gaboardi, G.-C., Gromada, J., Shears, S. B., Dos Santos, K. T., Nolasco, E. L., Ferreira, S. de S., Illies, C., Köhler, M., Gu, C., Ryu, S. H., Martins, J. O., Darè, E., Barker, C. J., & Berggren, P.-O. (2018). Inositol hexakisphosphate kinase 1 is a metabolic sensor in pancreatic β -cells. *Cellular Signalling*, 46, 120-128.
- Ramadoss, P., Abraham, B. J., Tsai, L., Zhou, Y., Costa-e-Sousa, R. H., Ye, F., Bilban, M., Zhao, K., & Hollenberg, A. N. (2014). Novel Mechanism of Positive versus Negative Regulation by Thyroid Hormone Receptor β 1 (TR β 1) Identified by Genome-wide Profiling of Binding Sites in Mouse Liver. *The Journal of Biological Chemistry*, 289(3), 1313-1328.
- Rao, F., Cha, J., Xu, J., Xu, R., Vandiver, M. S., Tyagi, R., Tokhunts, R., Koldobskiy, M. A., Fu, C., Barrow, R., Wu, M., Fiedler, D., Barrow, J. C., & Snyder, S. H. (2014). Inositol Pyrophosphates Mediate the DNA-PK/ATM-p53 Cell Death Pathway by Regulating CK2 Phosphorylation of Tti1/Tel2. *Molecular Cell*, 54(1), 119-132.
- Rapport MICS4 (2012-2013).pdf. (s. d.). Consulté 10 novembre 2020, à l'adresse <https://www.unicef.org/algeria/sites/unicef.org.algeria/files/2018-04/Rapport%20MICS4%20%282012-2013%29.pdf>
- Rasmussen, B. K. (1993). Migraine and tension-type headache in a general population : Precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain*, 53(1), 65-72.
- Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Pratelli, L., Vettori, C., Bastagli, L., Mariani, E., Facchini, A., & Cucinotta, D. (2001). Regular moderate intensity physical activity and blood concentrations of endogenous anabolic hormones and thyroid hormones in aging men. *Mechanisms of Ageing and Development*, 122(2), 191-203.
- Refetoff, S. (2015). Thyroid Hormone Serum Transport Proteins. In *Endotext [Internet]*. MDText.com, Inc. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285566/>
- Réglementation | Ministère du Commerce Algérie. (s. d.). Consulté 10 novembre 2020, à l'adresse <https://www.commerce.gov.dz/reglementation/decret-executif-n-deg-90-40>
- Reinhardt, W., Luster, M., Rudorff, K. H., Heckmann, C., Petrasch, S., Lederbogen, S., Haase, R., Saller, B., Reiners, C., Reinwein, D., & Mann, K. (1998). Effect of small doses of iodine on thyroid function in patients with Hashimoto's thyroiditis residing in an area of mild iodine deficiency. *European Journal of Endocrinology*, 139(1), 23-28.
- Remaud, S., Gothié, J.-D., Morvan-Dubois, G., & Demeneix, B. A. (2014). Thyroid Hormone Signaling and Adult Neurogenesis in Mammals. *Frontiers in Endocrinology*, 5, 62.
- Ressel, G. (2002). Introduction to AAFP Summary of Recommendations for Periodic Health Examinations. American Academy of Family Physicians. *American Family Physician*, 65(7), 1467.
- Richardson, S. J. (2007). Cell and Molecular Biology of Transthyretin and Thyroid Hormones. In *International Review of Cytology* (Vol. 258, p. 137-193). Elsevier.
- Rizzo, L. F. L., Mana, D. L., & Serra, H. A. (2017). Drug-induced hypothyroidism. *Medicina*, 77(5), 394-404.
- Roberts, C. G., & Ladenson, P. W. (2004). Hypothyroidism. *The Lancet*, 363(9411), 793-803.

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Roberts, M. L., Buchanan, K. L., Evans, M. R., Marin, R. H., & Satterlee, D. G. (2009). The effects of testosterone on immune function in quail selected for divergent plasma corticosterone response. *The Journal of Experimental Biology*, 212(19), 3125-3131.
- Roos, A., Linn-Rasker, S. P., van Domburg, R. T., Tijssen, J. P., & Berghout, A. (2005). The Starting Dose of Levothyroxine in Primary Hypothyroidism Treatment: A Prospective, Randomized, Double-blind Trial. *Archives of Internal Medicine*, 165(15), 1714.
- Rootwelt, K., Ganes, T., & Johannessen, S. I. (1978). Effect of carbamazepine, phenytoin and phenobarbitone on serum levels of thyroid hormones and thyrotropin in humans. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 38(8), 731-736.
- Rosol, T. J., DeLellis, R. A., Harvey, P. W., & Sutcliffe, C. (2013). Endocrine System. In *Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology* (p. 2391-2492). Elsevier.
- Ross, D. S., Burch, H. B., Cooper, D. S., Greenlee, M. C., Laurberg, P., Maia, A. L., Rivkees, S. A., Samuels, M., Sosa, J. A., Stan, M. N., & Walter, M. A. (2016). 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*, 26(10), 1343-1421.
- Rothacker, K. M., & Walsh, J. P. (2016). Acute and Subacute Thyroiditis. In E. Bonora & R. DeFronzo (Éds.), *Diabetes. Epidemiology, Genetics, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Treatment* (p. 1-21). Springer International Publishing.
- Rubino, E., Rainero, I., Garino, F., Vicentini, C., Govone, F., Vacca, A., Gai, A., Gentile, S., Govone, G., Ragazzoni, F., Pinessi, L., Giordana, M. T., & Limone, P. (2019). Subclinical hypothyroidism is associated with migraine: A case-control study. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 39(1), 15-20.
- Russell, W., Harrison, R. F., Smith, N., Darzy, K., Shalet, S., Weetman, A. P., & Ross, R. J. (2008). Free triiodothyronine has a distinct circadian rhythm that is delayed but parallels thyrotropin levels. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(6), 2300-2306.
- Safer, J. D. (2011). Thyroid hormone action on skin. *Dermato-endocrinology*, 3(3), 211-215.
- Saha, P. K., Baur, B., & Gupta, S. (2007). Thyroid stimulating hormone measurement as the confirmatory diagnosis of hypothyroidism: A study from a tertiary-care teaching hospital, Kolkatta. *Indian Journal of Community Medicine*, 32(2), 139.
- Sahin, M., GURSOY, A., & ERDOGAN, M. F. (2009). Cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4 polymorphism in Turkish patients with Hashimoto thyroiditis. *International Journal of Immunogenetics*, 36(2), 103-106.
- Saiardi, A., Bhandari, R., Resnick, A. C., Snowman, A. M., & Snyder, S. H. (2004). Phosphorylation of proteins by inositol pyrophosphates. *Science (New York, N.Y.)*, 306(5704), 2101-2105.
- Sakai, K. (2001). Identification of susceptibility loci for autoimmune thyroid disease to 5q31-q33 and Hashimoto's thyroiditis to 8q23-q24 by multipoint affected sib-pair linkage analysis in Japanese. *Human Molecular Genetics*, 10(13), 1379-1386.
- Saleh, N. M., Raj, S. M., Smyth, D. J., Wallace, C., Howson, J. M. M., Bell, L., Walker, N. M., Stevens, H. E., & Todd, J. A. (2011). Genetic association analyses of atopic illness and proinflammatory cytokine genes with type 1 diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 27(8), 838-843.
- Saltevo, J., Kautiainen, H., & Vanhala, M. (2009). Gender differences in adiponectin and low-grade inflammation among individuals with normal glucose tolerance, prediabetes, and type 2 diabetes. *Gender Medicine*, 6(3), 463-470.
- Salvatore, D., Simonides, W. S., Dentice, M., Zavacki, A. M., & Larsen, P. R. (2014). Thyroid hormones and skeletal muscle—New insights and potential implications. *Nature reviews. Endocrinology*, 10(4), 206-214.

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Sanders, J. E., Hoffmeister, P. A., Woolfrey, A. E., Carpenter, P. A., Storer, B. E., Storb, R. F., & Appelbaum, F. R. (2009). Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children : 30 years' experience. *Blood*, *113*(2).
- Santini, F., Marzullo, P., Rotondi, M., Ceccarini, G., Pagano, L., Ippolito, S., Chiovato, L., & Biondi, B. (2014). Mechanisms in endocrinology : The crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease. *European Journal of Endocrinology*, *171*(4), R137-152.
- Santos, L. R., Durães, C., Mendes, A., Prazeres, H., Alvelos, M. I., Moreira, C. S., Canedo, P., Esteves, C., Neves, C., Carvalho, D., Sobrinho-Simões, M., & Soares, P. (2014). A polymorphism in the promoter region of the selenoprotein S gene (SEPS1) contributes to Hashimoto's thyroiditis susceptibility. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *99*(4), E719-723.
- Sanyal, D., & Raychaudhuri, M. (2016). Hypothyroidism and obesity : An intriguing link. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, *20*(4), 554-557.
- Saran, S., Gupta, B. S., Philip, R., Singh, K. S., Bende, S. A., Agroiya, P., & Agrawal, P. (2016). Effect of hypothyroidism on female reproductive hormones. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, *20*(1), 108-113.
- Sawicka-Gutaj, N., Gutaj, P., Sowiński, J., Wender-Ożegowska, E., Czarnywojtek, A., Brązert, J., & Ruchała, M. (2014). Influence of cigarette smoking on thyroid gland—An update. *Endokrynologia Polska*, *65*(1), 54-62.
- Schleinitz, D., DiStefano, J. K., & Kovacs, P. (2011). Targeted SNP Genotyping Using the TaqMan® Assay. In J. K. DiStefano (Éd.), *Disease Gene Identification* (Vol. 700, p. 77-87). Humana Press.
- Schomburg, L. (2012). Selenium, selenoproteins and the thyroid gland : Interactions in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*, *8*(3), 160-171.
- Schomburg, L., & Köhrle, J. (2008). On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health. *Molecular Nutrition & Food Research*, *52*(11), 1235-1246.
- SDK2 sidekick cell adhesion molecule 2 [Homo sapiens (human)]—Gene—NCBI*. (s. d.). Consulté 15 septembre 2020, à l'adresse <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/54549#gene-expression>
- Sekkoum, K., Fouzi Talhi, M., Cheriti, A., Bourmita, Y., Belboukhari, N., Boulenouar, N., & Taleb, S. (2012). Water in Algerian Sahara : Environmental and Health impact. In R. Y. Ning (Éd.), *Advancing Desalination*. InTech.
- Sembulingam, K., & Sembulingam, P. (2016). Thyroid Gland. In P. Sembulingam, *Essentials of Physiology for Dental Students* (p. 299-299). Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.
- Serfaty, D. (2019). Update on the contraceptive contraindications. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, *48*(5), 297-307.
- Shan, Z., Chen, L., Lian, X., Liu, C., Shi, B., Shi, L., Tong, N., Wang, S., Weng, J., Zhao, J., Teng, X., Yu, X., Lai, Y., Wang, W., Li, C., Mao, J., Li, Y., Fan, C., & Teng, W. (2016). Iodine Status and Prevalence of Thyroid Disorders After Introduction of Mandatory Universal Salt Iodization for 16 Years in China : A Cross-Sectional Study in 10 Cities. *Thyroid*, *26*(8), 1125-1130.
- Sheehan, M. T., & Doi, S. A. R. (2016). Transient Hypothyroidism after Radioiodine for Graves Disease : Challenges in Interpreting Thyroid Function Tests. *Clinical Medicine & Research*, *14*(1), 40-45.
- Shen, X., Yan, X., Xie, B., Xu, D., Wang, K., Zhu, J., Li, J., Zhang, X., & Cao, F. (2015). Genetic variants of interleukin-4 gene in autoimmune thyroid diseases : An updated meta-analysis. *Autoimmunity*, *48*(2), 129-135.
- Shen, Y., Dong, S., Liu, J., Zhang, L., Zhang, J., Zhou, H., & Dong, W. (2020). Identification of Potential Biomarkers for Thyroid Cancer Using Bioinformatics Strategy : A Study Based on GEO Datasets. *BioMed Research International*, *2020*, e9710421.

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Shrestha, P. S., Rajouria, A. D., Malla, D., Bhattarai, S., Amatya, B. B., & Bajracharya, M. R. (2019). A study of Anti Thyroid Peroxidase (TPO) Antibody Titres in patients seeking treatment at a tertiary health care centre. *Journal of Diabetes and Endocrinology Association of Nepal*, 3(2), 9-13.
- Silva, J. E. (2003). The thermogenic effect of thyroid hormone and its clinical implications. *Annals of Internal Medicine*, 139(3), 205-213.
- Silveira, J. C., & Kopp, P. A. (2015). Pendrin and anoctamin as mediators of apical iodide efflux in thyroid cells. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 22(5), 374-380.
- Sindoni, A., Rodolico, C., Pappalardo, M. A., Portaro, S., & Benvenga, S. (2016). Hypothyroid myopathy : A peculiar clinical presentation of thyroid failure. Review of the literature. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 17(4), 499-519.
- Sindrilaru, A., Peters, T., Schymeinsky, J., Oreshkova, T., Wang, H., Gompf, A., Mannella, F., Wlaschek, M., Sunderkötter, C., Rudolph, K. L., Walzog, B., Bustelo, X. R., Fischer, K. D., & Scharffetter-Kochanek, K. (2009). Wound healing defect of Vav3^{-/-} mice due to impaired β 2-integrin-dependent macrophage phagocytosis of apoptotic neutrophils. *Blood*, 113(21), 5266-5276.
- Singh, N., Singh, P. N., & Hershman, J. M. (2000). Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA*, 283(21), 2822-2825.
- SJ Aljabri, K., M Alnasser, I., Facharatz, A Bokhari, S., A Alshareef, M., M Khan, P., M Mallosho, A., M AbuElsoud, H., M Jalal, M., F Safwat, R., El Boraie, R., K Aljabri, N., K Aljabri, B., Y Alsuraihi, A., & I Hawsawi, A. (2019). The frequency of hypothyroidism in Saudi community-based hospital : A retrospective single centre study. *Trends in Diabetes and Metabolism*, 2(1).
- Song, R., Wang, B., Yao, Q., Li, Q., Jia, X., & Zhang, J. (2019). The Impact of Obesity on Thyroid Autoimmunity and Dysfunction : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology*, 10.
- Spanou, I., Bougea, A., Liakakis, G., Rizonaki, K., Anagnostou, E., Duntas, L., & Kararizou, E. (2019). Relationship of Migraine and Tension-Type Headache With Hypothyroidism : A Literature Review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 59(8), 1174-1186.
- Spierings, E. L., Ranke, A. H., & Honkoop, P. C. (2001). Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache. *Headache*, 41(6), 554-558.
- Spitzweg, C., & Morris, J. C. (2002). The sodium iodide symporter : Its pathophysiological and therapeutic implications: Sodium iodide symporter. *Clinical Endocrinology*, 57(5), 559-574.
- Sridama, V., McCormick, M., Kaplan, E. L., Fauchet, R., & DeGroot, L. J. (1984). Long-Term Follow-up Study of Compensated Low-Dose ¹³¹I Therapy for Graves' Disease. *New England Journal of Medicine*, 311(7), 426-432.
- Srikantia, N., Rishi, K. S., Janaki, M. G., Bilimagga, R. S., Ponni, A., Rajeev, A. G., Kaushik, K., & Dharmalingam, M. (2011). How common is hypothyroidism after external radiotherapy to neck in head and neck cancer patients? *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology : Official Journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*, 32(3), 143-148.
- Stagnaro-Green, A., Abalovich, M., Alexander, E., Azizi, F., Mestman, J., Negro, R., Nixon, A., Pearce, E. N., Soldin, O. P., Sullivan, S., & Wiersinga, W. (2011). Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid*, 21(10), 1081-1125.
- Staley, J. R., Blackshaw, J., Kamat, M. A., Ellis, S., Surendran, P., Sun, B. B., Paul, D. S., Freitag, D., Burgess, S., Danesh, J., Young, R., & Butterworth, A. S. (2016). PhenoScanner : A database of human genotype-phenotype associations. *Bioinformatics*, 32(20), 3207-3209.
- Stepien, B. K., & Huttner, W. B. (2019). Transport, Metabolism, and Function of Thyroid Hormones in the Developing Mammalian Brain. *Frontiers in Endocrinology*, 10.
- Stone, J. H., Khosroshahi, A., Deshpande, V., Chan, J. K. C., Heathcote, J. G., Aalberse, R., Azumi, A., Bloch, D. B., Brugge, W. R., Carruthers, M. N., Cheuk, W., Cornell, L., Castillo, C. F.-D.,

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Ferry, J. A., Forcione, D., Klöppel, G., Hamilos, D. L., Kamisawa, T., Kasashima, S., ... Chari, S. (2012). Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis and Rheumatism*, 64(10), 3061-3067.
- Straub, R. H. (2007). The complex role of estrogens in inflammation. *Endocrine Reviews*, 28(5), 521-574.
- Strieder, T. G. A., Prummel, M. F., Tijssen, J. G. P., Endert, E., & Wiersinga, W. M. (2003). Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clinical Endocrinology*, 59(3), 396-401.
- Such, K., Gawlik, A., Dejner, A., Wasniewska, M., Zachurzok, A., Antosz, A., Gawlik, T., & Malecka-Tendera, E. (2016). Evaluation of Subclinical Hypothyroidism in Children and Adolescents : A Single-Center Study. *International Journal of Endocrinology*, 2016.
- Sun, Y., Lu, X., & Gershengorn, M. (2003). Thyrotropin-releasing hormone receptors—Similarities and differences. *Journal of Molecular Endocrinology*, 87-97.
- Surks, M. I., Ortiz, E., Daniels, G. H., Sawin, C. T., Col, N. F., Cobin, R. H., Franklyn, J. A., Hershman, J. M., Burman, K. D., Denke, M. A., Gorman, C., Cooper, R. S., & Weissman, N. J. (2004). Subclinical Thyroid Disease: Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management. *JAMA*, 291(2), 228.
- Susheela, A. K., Bhatnagar, M., Vig, K., & Mondal, N. K. (2005). Excess fluoride ingestion and thyroid hormone derangements in children living in Delhi, India. *Fluoride*, 38(2), 98-108.
- Szabolcs, I., Podoba, J., Feldkamp, J., Dohán, O., Farkas, I., Sajgó, M., Takáts, K. I., Góth, M., Kovács, L., Kressinszky, K., Hnilica, P., & Szilágyi, G. (1997). Comparative screening for thyroid disorders in old age in areas of iodine deficiency, long-term iodine prophylaxis and abundant iodine intake. *Clinical Endocrinology*, 47(1), 87-92.
- Takeshima, T., Ishizaki, K., Fukuhara, Y., Ijiri, T., Kusumi, M., Wakutani, Y., Mori, M., Kawashima, M., Kowa, H., Adachi, Y., Urakami, K., & Nakashima, K. (2004). Population-based door-to-door survey of migraine in Japan : The Daisen study. *Headache*, 44(1), 8-19.
- Tanriverdi, A., Ozcan Kahraman, B., Ozsoy, I., Bayraktar, F., Ozgen Saydam, B., Acar, S., Ozpelit, E., Akdeniz, B., & Savci, S. (2019). Physical activity in women with subclinical hypothyroidism. *Journal of Endocrinological Investigation*, 42(7), 779-785.
- Targovnik, H. M., Citterio, C. E., & Rivolta, C. M. (2017). Iodide handling disorders (NIS, TPO, TG, IYD). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 31(2), 195-212.
- Taylor, P. M., & Ritchie, J. W. A. (2007). Tissue uptake of thyroid hormone by amino acid transporters. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 21(2), 237-251.
- Taylor, P. N., Albrecht, D., Scholz, A., Gutierrez-Buey, G., Lazarus, J. H., Dayan, C. M., & Okosieme, O. E. (2018). Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 301-316.
- Taylor, P. N., Okosieme, O. E., Dayan, C. M., & Lazarus, J. H. (2014). Therapy of endocrine disease : Impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*, 170(1), R1-R15.
- Tendon, N., Zhang, L., & Weetman, A. P. (1991). HLA Associations with Hashimoto's thyroiditis. *Clinical Endocrinology*, 34(5), 383-386.
- Teng, W., Shan, Z., Teng, X., Guan, H., Li, Y., Teng, D., Jin, Y., Yu, X., Fan, C., Chong, W., Yang, F., Dai, H., Yu, Y., Li, J., Chen, Y., Zhao, D., Shi, X., Hu, F., Mao, J., ... Li, C. (2006). Effect of Iodine Intake on Thyroid Diseases in China. *New England Journal of Medicine*, 354(26), 2783-2793.
- Teumer, A., Chaker, L., Groeneweg, S., Li, Y., Di Munno, C., Barbieri, C., Schultheiss, U. T., Traglia, M., Ahluwalia, T. S., Akiyama, M., Appel, E. V. R., Arking, D. E., Arnold, A., Astrup, A., Beekman, M., Beilby, J. P., Bekaert, S., Boerwinkle, E., Brown, S. J., ... Medici, M. (2018).

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Genome-wide analyses identify a role for SLC17A4 and AADAT in thyroid hormone regulation. *Nature Communications*, 9(1), 4455.
- 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.
- Thomusch, O., Machens, A., Sekulla, C., Ukkat, J., Lippert, H., Gastinger, I., & Dralle, H. (2000). Multivariate Analysis of Risk Factors for Postoperative Complications in Benign Goiter Surgery : Prospective Multicenter Study in Germany. *World Journal of Surgery*, 24(11), 1335-1341.
- Thvilum, M., Brandt, F., Almind, D., Christensen, K., Brix, T. H., & Hegedüs, L. (2013). Type and Extent of Somatic Morbidity before and after the Diagnosis of Hypothyroidism. A Nationwide Register Study. *PLoS ONE*, 8(9).
- Tipu, H. N., Ahmed, D., Bashir, M. M., & Asif, N. (2018). Significance of Testing Anti-Thyroid Autoantibodies in Patients with Deranged Thyroid Profile. *Journal of Thyroid Research*, 2018, e9610497.
- Tognini, S., Polini, A., Pasqualetti, G., Ursino, S., Caraccio, N., Ferdeghini, M., & Monzani, F. (2012). Age and Gender Substantially Influence the Relationship Between Thyroid Status and the Lipoprotein Profile : Results from a Large Cross-Sectional Study. *Thyroid*, 22(11), 1096-1103.
- 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.
- Tomer, Y., & Huber, A. (2009). The etiology of autoimmune thyroid disease : A story of genes and environment. *Journal of Autoimmunity*, 32(3-4), 231-239.
- Toubi, E., & Shoenfeld, Y. (2010). The role of vitamin D in regulating immune responses. *The Israel Medical Association Journal: IMAJ*, 12(3), 174-175.
- Tybulewicz, V. L. (2005). Vav-family proteins in T-cell signalling. *Current Opinion in Immunology*, 17(3), 267-274.
- Tylee, D. S., Sun, J., Hess, J. L., Tahir, M. A., Sharma, E., Malik, R., Worrall, B. B., Levine, A. J., Martinson, J. J., Nejentsev, S., Speed, D., Fischer, A., Mick, E., Walker, B. R., Crawford, A., Grant, S. F. A., Polychronakos, C., Bradfield, J. P., Sleiman, P. M. A., ... Glatt, S. J. (2016). *Genetic correlations among psychiatric and immune-related phenotypes based on genome-wide association data* [Preprint]. Bioinformatics.
- Tyler, J. K., & Kadonaga, J. T. (1999). The “Dark Side” of Chromatin Remodeling. *Cell*, 99(5), 443-446.
- Ueda, H., Howson, J. M. M., Esposito, L., Heward, J., Snook, Chamberlain, G., Rainbow, D. B., Hunter, K. M. D., Smith, A. N., Di Genova, G., Herr, M. H., Dahlman, I., Payne, F., Smyth, D., Lowe, C., Twells, R. C. J., Howlett, S., Healy, B., Nutland, S., ... Gough, S. C. L. (2003). Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature*, 423(6939), 506-511.
- Unnikrishnan, A. G., Kalra, S., Sahay, R. K., Bantwal, G., John, M., & Tewari, N. (2013). Prevalence of hypothyroidism in adults : An epidemiological study in eight cities of India. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(4), 647-652.
- Ustiugova, A. S., Korneev, K. V., Kuprash, D. V., & Afanasyeva, M. A. (2019). Functional SNPs in the Human Autoimmunity-Associated Locus 17q12-21. *Genes*, 10(2).
- Vaidya, B., & Pearce, S. H. S. (2008). Management of hypothyroidism in adults. *BMJ*, 337(jul28 1), a801-a801.
- van der Spek, A. H., Fliers, E., & Boelen, A. (2017). The classic pathways of thyroid hormone metabolism. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 458, 29-38.

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Vanderpump, M. P., Ahlquist, J. A., Franklyn, J. A., & Clayton, R. N. (1996). Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism. The Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology. *BMJ : British Medical Journal*, 313(7056), 539-544.
- Vanderpump, M. P. J., & Tunbridge, W. M. G. (2002). Epidemiology and Prevention of Clinical and Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*, 12(10), 839-847.
- Vanderpump, M. P. J., Tunbridge, W. M. G., French, J. M., Appleton, D., Bates, D., Clark, F., Evans, J. G., Hasan, D. M., Rodgers, H., Tunbridge, F., & Young, E. T. (1995). The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical Endocrinology*, 43(1), 55-68.
- van Rijn, R. R., Verberne, H. J., & van Trotsenburg, A. S. P. (2012). Imaging of the Thyroid and Parathyroid Gland. In F. Avni (Éd.), *Imaging Endocrine Diseases in Children* (p. 37-59). Springer Berlin Heidelberg.
- Velaga, M. R., Wilson, V., Jennings, C. E., Owen, C. J., Herington, S., Donaldson, P. T., Ball, S. G., James, R. A., Quinton, R., Perros, P., & Pearce, S. H. S. (2004). The Codon 620 Tryptophan Allele of the Lymphoid Tyrosine Phosphatase (LYP) Gene Is a Major Determinant of Graves' Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(11), 5862-5865.
- Versini, M., Jeandel, P.-Y., Rosenthal, E., & Shoenfeld, Y. (2014). Obesity in autoimmune diseases: Not a passive bystander. *Autoimmunity Reviews*, 13(9), 981-1000.
- Vestergaard, P. (2002). Smoking and thyroid disorders—A meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*, 146(2), 153-161.
- Vestergaard, P., Rejnmark, L., Weeke, J., Hoeck, H. C., Nielsen, H. K., Rungby, J., Laurberg, P., & Mosekilde, L. (2002). Smoking as a Risk Factor for Graves' Disease, Toxic Nodular Goiter, and Autoimmune Hypothyroidism. *Thyroid*, 12(1), 69-75.
- Villanueva, R., Greenberg, D. a., Davies, T. f., & Tomer, Y. (2003). Sibling Recurrence Risk in Autoimmune Thyroid Disease. *Thyroid*, 13(8), 761-764.
- Visser, T. J. (2018). Regulation of Thyroid Function, Synthesis and Function of Thyroid Hormones. In P. Vitti & L. Hegedus (Éds.), *Thyroid Diseases* (p. 1-30). Springer International Publishing.
- Viswanath, A. K., Avenell, A., Philip, S., Acharya, S. H., MacLennan, G., Dalziel, K., Pereira, O., Copland, S. A., Bevan, J. S., & Abraham, P. (2007). Is annual surveillance of all treated hypothyroid patients necessary? *BMC Endocrine Disorders*, 7, 4.
- Vitti, P., & Latrofa, F. (2012). Iatrogenic Hypothyroidism and Its Sequelae. In P. Miccoli, D. J. Terris, M. N. Minuto, & M. W. Seybt (Éds.), *Thyroid Surgery* (p. 291-303). John Wiley & Sons, Ltd.
- Walder, K., Kantham, L., McMillan, J. S., Trevaskis, J., Kerr, L., De Silva, A., Sunderland, T., Godde, N., Gao, Y., Bishara, N., Windmill, K., Tenne-Brown, J., Augert, G., Zimmet, P. Z., & Collier, G. R. (2002). Tanis: A link between type 2 diabetes and inflammation? *Diabetes*, 51(6), 1859-1866.
- Wang, B., Song, R., He, W., Yao, Q., Li, Q., Jia, X., & Zhang, J. (2018). Sex Differences in the Associations of Obesity With Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity Among Chinese Adults. *Frontiers in Physiology*, 9, 1397.
- Wang, D., Zhou, R., Yao, Y., Zhu, X., Yin, Y., Zhao, G., Dong, N., & Sheng, Z. (2010). Stimulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor by nicotine increases suppressive capacity of naturally occurring CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in mice in vitro. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 335(3), 553-561.
- Wang, S. H., Myc, A., Koenig, R. J., Bretz, J. D., Arscott, P. L., & Baker, J. R. (2000). 2-Methoxyestradiol, an endogenous estrogen metabolite, induces thyroid cell apoptosis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 165(1-2), 163-172.

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Wauters, M., & Van Gaal, L. (1999). Gender differences in leptin levels and physiology : A role for leptin in human reproduction. *The Journal of Gender-Specific Medicine: JGSM: The Official Journal of the Partnership for Women's Health at Columbia*, 2(5), 46-51.
- Weetman, A. (2003). Autoimmune thyroid disease : Propagation and progression. *European Journal of Endocrinology*, 1-9.
- Weetman, A. P. (1997). Hypothyroidism : Screening and subclinical disease. *BMJ : British Medical Journal*, 314(7088), 1175-1178.
- Weetman, A. P., & McGREGOR, A. M. (1994). Autoimmune Thyroid Disease : Further Developments in Our Understanding*. *Endocrine Reviews*, 15(6), 788-830.
- Wemeau, J.-L. (2010). Les maladies de la thyroïde. Elsevier Masson.
- Werner, Sidney C., Ingbar, Sidney H., Braverman, Lewis E., & Utiger, Robert D. (2005). *Werner & Ingbar's the thyroid [electronic resource] : A fundamental and clinical text / editors, Lewis E. Braverman, Robert D. Utiger.* (9th ed.). Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, c2005.
- Wiersinga, W. M. (2000). Adult Hypothyroidism. In K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, A. Grossman, J. M. Hershman, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, E. A. McGee, ... D. P. Wilson (Éds.), *Endotext*. MDText.com, Inc. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285561/>
- Wiersinga, W. M. (2013). Smoking and thyroid. *Clinical Endocrinology*, 79(2), 145-151.
- Wiersinga, W. M. (2018). Hashimoto's Thyroiditis. In P. Vitti & L. Hegedüs (Éds.), *Thyroid Diseases* (p. 205-247). Springer International Publishing.
- Wigginton, J. E., Cutler, D. J., & Abecasis, G. R. (2005). A Note on Exact Tests of Hardy-Weinberg Equilibrium. *American Journal of Human Genetics*, 76(5), 887-893.
- Wilk, S., Scheibenbogen, C., Bauer, S., Jenke, A., Rother, M., Guerreiro, M., Kudernatsch, R., Goerner, N., Poller, W., Elligsen-Merkel, D., Utku, N., Magrane, J., Volk, H. D., & Skurk, C. (2011). Adiponectin is a negative regulator of antigen-activated T cells. *European Journal of Immunology*, 41(8), 2323-2332.
- Wilke, C. M., Bishop, K., Fox, D., & Zou, W. (2011). Deciphering the role of Th17 cells in human disease. *Trends in immunology*, 32(12), 603-611.
- Williams, W. V. (2017). Hormonal contraception and the development of autoimmunity : A review of the literature. *The Linacre Quarterly*, 84(3), 275-295.
- Winter, A. C., Hoffmann, W., Meisinger, C., Evers, S., Vennemann, M., Pfaffenrath, V., Fendrich, K., Baumeister, S. E., Kurth, T., & Berger, K. (2011). Association between lifestyle factors and headache. *The Journal of Headache and Pain*, 12(2), 147-155.
- Wolf, M., Weigert, A., & Kreymann, G. (1996). Body composition and energy expenditure in thyroidectomized patients during short-term hypothyroidism and thyrotropin-suppressive thyroxine therapy. *European Journal of Endocrinology*, 134(2), 168-173.
- Wondisford, F. E. (2016). Thyroid Hormone Action. In *Endocrinology : Adult and Pediatric* (p. 1336-1349.e3). Elsevier.
- Wu, K., Zhou, Y., Ke, S., Huang, J., Gao, X., Li, B., Lin, X., Liu, X., Liu, X., Ma, L., Wang, L., Wu, L., Wu, L., Xie, C., Xu, J., Wang, Y., & Liu, L. (2021). Lifestyle is associated with thyroid function in subclinical hypothyroidism : A cross-sectional study. *BMC Endocrine Disorders*, 21, 112.
- Wu, S., Green, W. L., Huang, W., Hays, M. T., & Chopra, I. J. (2005). Alternate Pathways of Thyroid Hormone Metabolism. *Thyroid*, 15(8), 943-958.

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Wu, V. T., Lorenzen, A. W., Beck, A. C., Reid, V. J., Sugg, S. L., Howe, J. R., Pollard, J. H., Lal, G., & Weigel, R. J. (2017). Comparative analysis of radioactive iodine versus thyroidectomy for definitive treatment of Graves disease. *Surgery*, *161*(1), 147-155.
- Xiao, L., Yuan, J., Yao, Q., Yan, N., Song, R., Jiang, W., Li, D., Shi, L., & Zhang, J. (2017). A case-control study of selenoprotein genes polymorphisms and autoimmune thyroid diseases in a Chinese population. *BMC Medical Genetics*, *18*(1), 54.
- Xue, H., Wang, W., Li, Y., Shan, Z., Li, Y., Teng, X., Gao, Y., Fan, C., & Teng, W. (2010). Selenium upregulates CD4+ CD25+ regulatory T cells in iodine-induced autoimmune thyroiditis model of NOD.H-2h4 mice. *Endocrine Journal*, *57*(7), 595-601.
- Yamada, H., Fujita, K., Tokuriki, T., & Ishida, R. (2002). Nine cases of piriform sinus fistula with acute suppurative thyroiditis. *Auris Nasus Larynx*, *29*(4), 361-365.
- Yamada, H., Watanabe, M., Nanba, T., Akamizu, T., & Iwatani, Y. (2008). The +869T/C polymorphism in the transforming growth factor- β 1 gene is associated with the severity and intractability of autoimmune thyroid disease. *Clinical and Experimental Immunology*, *151*(3), 379-382.
- Yang, J., Qin, Q., Yan, N., Zhu, Y., Li, C., Yang, X., Wang, X., Pandey, M., Hou, P., & Zhang, J. (2012). CD40 C/T-1 and CTLA-4 A/G49 SNPs are associated with autoimmune thyroid diseases in the Chinese population. *Endocrine*, *41*(1), 111-115.
- Yang, S.-K., Hong, M., Zhao, W., ... Song, K. (2014). Genome-wide association study of Crohn's disease in Koreans revealed three new susceptibility loci and common attributes of genetic susceptibility across ethnic populations. *Gut*, *63*(1), 80-87.
- Yavuz, S., Salgado Nunez del Prado, S., & Celi, F. S. (2019). Thyroid Hormone Action and Energy Expenditure. *Journal of the Endocrine Society*, *3*(7), 1345-1356.
- Yaylali, O., Kirac, S., Yilmaz, M., Akin, F., Yuksel, D., Demirkan, N., & Akdag, B. (2009). Does Hypothyroidism Affect Gastrointestinal Motility? *Gastroenterology Research and Practice*, 2009.
- Ye, Y., Shibata, Y., Yun, C., Ron, D., & Rapoport, T. A. (2004). A membrane protein complex mediates retro-translocation from the ER lumen into the cytosol. *Nature*, *429*(6994), 841-847.
- Yen, P. M. (2001). Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiological Reviews*, *81*(3), 1097-1142.
- Yen, P. M., Ikeda, M., Wilcox, E. C., Brubaker, J. H., Spanjaard, R. A., Sugawara, A., & Chin, W. W. (1994). Half-site arrangement of hybrid glucocorticoid and thyroid hormone response elements specifies thyroid hormone receptor complex binding to DNA and transcriptional activity. *The Journal of Biological Chemistry*, *269*(17), 12704-12709.
- Yuan, S., Li, Q., Zhang, Y., Huang, C., Wu, H., Li, Y., Liu, Y., Yu, N., Zhang, H., Lu, G., Gao, Y., Gao, Y., & Guo, X. (2015). Changes in Anti-Thyroglobulin IgG Glycosylation Patterns in Hashimoto's Thyroiditis Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *100*(2), 717-724.
- Zaletel, K., & Gaberšček, S. (2011). Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. *Current Genomics*, *12*(8), 576-588.
- Zamani, M., Pociot, F., Raeymaekers, P., Nerup, J., & Cassiman, J.-J. (1996). Linkage of type I diabetes to 15q26 (IDDM3) in the Danish population. *Human Genetics*, *98*(4), 491-496.
- Zambrano-Zaragoza, J. F., Romo-Martínez, E. J., Durán-Avelar, Ma. de J., García-Magallanes, N., & Vibanco-Pérez, N. (2014). Th17 Cells in Autoimmune and Infectious Diseases. *International Journal of Inflammation*, 2014.
- Zanchin, G., Dainese, F., Mainardi, F., Mampreso, E., Perin, C., & Maggioni, F. (2005). Osmophobia in primary headaches. *The Journal of Headache and Pain*, *6*(4), 213-215.
- Zandman-Goddard, G., Peeva, E., & Shoenfeld, Y. (2007). Gender and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*, *6*(6), 366-372.

REFERNECES BIBLIOGRAPHIQUES

- Zeitlin, A. A., Heward, J. M., Newby, P. R., Carr-Smith, J. D., Franklyn, J. A., Gough, S. C. L., & Simmonds, M. J. (2008). Analysis of HLA class II genes in Hashimoto's thyroiditis reveals differences compared to Graves' disease. *Genes & Immunity*, 9(4), 358-363.
- Zeng, Q., Cui, Y.-S., Zhang, L., Fu, G., Hou, C.-C., Zhao, L., Wang, A.-G., & Liu, H.-L. (2012). [Studies of fluoride on the thyroid cell apoptosis and mechanism]. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese journal of preventive medicine]*, 46(3), 233-236.
- Zevenbergen, C., Meima, M. E., Lima de Souza, E. C., Peeters, R. P., Kinne, A., Krause, G., Visser, W. E., & Visser, T. J. (2015). Transport of Iodothyronines by Human L-Type Amino Acid Transporters. *Endocrinology*, 156(11), 4345-4355.
- Zha, B., Huang, X., Lin, J., Liu, J., Hou, Y., & Wu, G. (2014). Distribution of Lymphocyte Subpopulations in Thyroid Glands of Human Autoimmune Thyroid Disease: Distribution of Lymphocyte Subpopulations in Thyroid Glands. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 28(3), 249-254.
- Zhu, Q., Ghoshal, S., Rodrigues, A., Gao, S., Asterian, A., Kamenecka, T. M., Barrow, J. C., & Chakraborty, A. (2016). Adipocyte-specific deletion of Ip6k1 reduces diet-induced obesity by enhancing AMPK-mediated thermogenesis. *The Journal of Clinical Investigation*, 126(11), 4273-4288.
- Zimmermann, M. B. (2009). Iodine Deficiency. *Endocrine Reviews*, 30(4), 376-408.
- Zodpey, S. P. (2004). Sample size and power analysis in medical research. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 70(2), 123-128.
- Zois, C., Stavrou, I., Kalogera, C., Svarna, E., Dimoliatis, I., Seferiadis, K., & Tsatsoulis, A. (2003). High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association*, 13(5), 485-489.
- Zwink, G. S., & Pirich, C. (2017). Hypothyroidism, Subclinical Hypothyroidism and Related Diagnostic Tools. In S. Dossena & M. Paulmichl (Éds.), *The Role of Pendrin in Health and Disease* (p. 85-105). Springer International Publishing.

Annexes

Annexe 1. Questionnaire version 1

Date : ____/____/____.
N° d'identification: /____/____/____.

Médecin/Cabinet :

Q1. Sexe : Homme, Femme

Nom et Prénom:

Q2. Age : ans

Q3. Lieu de résidence :

Numéro de téléphone:

Q4. Poids: (Kg),

Q5. Taille : (Kg),

Q6. Période de l'atteint par l'hypothyroïdie (date de 1^{er} diagnostic):

Q7. Statut matrimonial: Célibataire Marié
 Veuf(ve) Mariage consanguin : Oui Non

Q8. ETIOLOGIES

Thyroïdite de Hashimoto

Thyroïdite post-partum

Hypothyroïdie iatrogène

Thyroïdectomie

Radio actif

Médicamenteuse

Thyroïdite de De Quiévrain

Hypothyroïdie idiopathique

ANTECEDENTS

Q9. Avez-vous eu des antécédents personnels des pathologies thyroïdiennes ?

Oui Non

Si oui, quelle est le type de pathologie ?

Hyperthyroïdie

Cancer de la thyroïde

Autre :

Q10. Avez-vous eu des antécédents *personnels* des maladies auto-immunes ? Oui Non

Si oui, quel est le type de la maladie ?

Diabète type 1.

Maladie cœliaque.

Vitiligo

Autres :

Q11. Avez-vous eu des antécédents *familiaux* des pathologies thyroïdiennes ? Oui Non

Si oui, quel est le type de relation ?

Père, Mère, Fille, Fils

Grand père, Grande mère, Frère, Sœur, Autres :

Quel est le type de pathologie ?

Hyperthyroïdie

Hypothyroïdie

Autre :

Ne sais pas

Q12. Avez-vous eu des antécédents *familiaux* des maladies auto-immunes ? Oui Non

Si oui, quelle est le type de relation ?

Père, Mère, Fille, Fils

Grand père, Grande mère, Frère, Sœur,

Autres :

Quel est le type de la maladie ?

Diabète type 1.

Maladie cœliaque.

Vitiligo

- Autres :.....
 Ne sais pas

Q13. Avez-vous subi une ?

- Radiothérapie cervicale
 Iode radioactif
 Thyroïdectomie
 Total Partielle : [Subtotale, Lobectomie]

Cause de l'ablation :

- Cancer de la thyroïde Nodule
 Tumeurs non cancéreuses (bénigne) glande thyroïde kyste

Année de l'ablation :.....

Q14. Avez-vous des infections avant l'hypothyroïdie? Oui Non

Foyer d'infection :.....

Type d'infection : Viral Parasitaire Microbienne

TRAITEMENT

Q15. Quelles sont les médicaments qui vous ont été prescrits comme traitement ?

- Lévothyrox. **Dosage:**.....
 Autres :

Q16. Etes-vous traité par des médicaments anti-thyroidiens?

- Oui Non

Si oui, quelle est ?

Nom de médicament:.....

Période de traitement:.....

Dose :.....

Q17. Etes-vous traité par autres médicaments? Oui Non

Si oui, quelles sont ces médicaments ?

Médicaments	Avant	Après
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

POUR LES FEMMES

Q18. Avez-vous de cycle menstruel irrégulier ? Oui Non

Si oui, quel est le type de ce trouble ?

- Oligoménorrhée
 Ménorragies
 Aménorrhée

Période de ménopause:

Q19. Prenez-vous des pilules contraceptives ?

- Oui Non

Nom de médicament :.....

Moment d'apparition de la maladie : Avant les pilules Après les pilules

Q20. Avez-vous eu des accouchements au cours les deux années passées ?

- Oui Non

Si oui, quand êtes-vous atteinte par l'hypothyroïdie par rapport à la grossesse?

- Avant
 Pendant
 Après

Si après, quand exactement ?.....

Q21. Pendant la grossesse, Quels sont les complications développées par l'hypothyroïdie ?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Accouchement par césarienne | <input type="checkbox"/> Hypertension artérielle gravidique |
| Période : | <input type="checkbox"/> Prééclampsie |
| <input type="checkbox"/> Accouchement prématuré | <input type="checkbox"/> Hémorragie du post-partum |
| Période : | <input type="checkbox"/> Diabète gestationnel |
| <input type="checkbox"/> Fausse couche | |

Période :

Nombre de fois :

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Q22. Fumez-vous ?

Oui Non

Si oui, veuillez indiquer: Quotidienne Occasionnelle

Age d'initiation de fumer :

Nombre de cigarette consommé par jour :

Q23. Tabagisme passif : Oui Non

Q24. Quel est le type d'eau consommée ?

Eau minéral

Eau de robinet

Autres :

Q25. Êtes-vous alcoolique ?

Oui Non

Si oui, combien de fois vous consommez cette boisson ?

Q26. Quel est le type d'eau consommée ?

Eau minéral

Eau de robinet

Autres :

Q27. Comptez-vous sur la phytothérapie ?

Oui Non

Traitement autre pathologie :

Nom de pathologie :

Nom de la plante :

Traitement d'une hypothyroïdie :

Q28. Es-ce que votre régime alimentaire est riche ou pauvre en sel ?

Riche Pauvre

Q29. Quand es-ce qu'avez-vous appliqué votre régime (par rapport à l'hypothyroïdie) ?

Avant Après

Q30. Combien de fois consommez-vous cette alimentation ?

	Aliments	Nombre de fois consommé
Aliments riche en iode	- Laits
	- Œufs
	- Petit pois
	- Meloukhia en poudre
	- Poisson
Aliments bloque l'absorption d'iode	- Banane
	- Brocoli
	- Chou
	- Epinards
	- Chou-fleur
	- Haricots

DIAGNOSTIQUE CLINIQUE ET PARACLINIQUE**Q31. Quels sont les symptômes/signes que vous ressentez pendant l'hypothyroïdie ?**

<input type="checkbox"/> Visage arrondi. <input type="checkbox"/> Lèvres souflées. <input type="checkbox"/> Paupières bouffies. <input type="checkbox"/> Jambes sont élargies. <input type="checkbox"/> Épaississement des mains et des pieds. <input type="checkbox"/> Doigts sont boudinés. <input type="checkbox"/> Sécheresse cutanée. <input type="checkbox"/> Peau pâle, jaunâtre. <input type="checkbox"/> Macroglossie. <input type="checkbox"/> Voix rauque. <input type="checkbox"/> Ronflement. <input type="checkbox"/> Cheveux secs, cassants. <input type="checkbox"/> Chute des cheveux. <input type="checkbox"/> Dépilation (axillaire, pubienne, queue des sourcils). <input type="checkbox"/> Ongles striés, fragiles et cassants. <input type="checkbox"/> Migraine. <input type="checkbox"/> Baisse de la libido. <input type="checkbox"/> Humeur dépressive. <input type="checkbox"/> Difficulté de se réveiller le matin.	<input type="checkbox"/> Asthénie physique <input type="checkbox"/> Somnolence, <input type="checkbox"/> Manque de concentration <input type="checkbox"/> Frilosité <input type="checkbox"/> Bradycardie, <input type="checkbox"/> Constipation <input type="checkbox"/> Oligodipsie. <input type="checkbox"/> Crampes. <input type="checkbox"/> Fourmillements. <input type="checkbox"/> Prise de poids. <input type="checkbox"/> Réduction de l'appétit (anorexie). <input type="checkbox"/> Myalgie. <input type="checkbox"/> Vertige. <input type="checkbox"/> Baisse de l'audition.
---	---

Cas particuliers (hypothyroïdie congénitale) :

- Chevelure abondante
- Peau sèche,
- Ictère néonatal persistant
- Cernes bleuâtres péri-narinales et péri-buccales
- Fontanelles très larges (en particulier la postérieure)
- Distension abdominale, hernie ombilicale
- Hypotonie, hypoactivité
- Constipation, surtout si l'enfant est nourri au sein
- Difficulté à la succion, pleurs rauques
- Ralentissement de la croissance
- Retard du développement
- Hernie ombilicale

Formes compliquées

Complications cardiovasculaires

- Atteinte fonctionnelle : Bradycardie sinusale
- Diminution de la force contractile
- Autres :
- Atteinte infiltrative : Épanchement péricardique
- Autres :
- Coronaropathie : types :

Complication neuromusculaires et neuropsychiques

- Apnées du sommeil
- Myopathie proximale (CPK élevées)
- Autres :
- Coma myxoœdémateux

Q32. Quels sont les bilans et les examens demandés pour le diagnostic ?

Dosage	Dates				
Hormones					
TSH
FT4
FT3
Anti- TPO
Anti- TG
Bilans complémentaires					
Glycémie
TA
Bilan lipidique					
LDL
HDL
CT
TG
Bilan hépatique					
ASAT (TGO)
ALAT (TGP)
PAL
γGT
Enzyme musculaire					
Créatine kinase (CPK)
Hémogramme					
GR
GB
Hb
Hématocrite
VGM
TCMH
CCMH
plaquettes
Neutrophiles
Eosinophiles
Basophiles
Lymphocytes
Monocytes
Ionogramme					
Sodium

Potassium	
Magnésium	
Phosphate	
Calcium	
Chlore	
Inflammation					
VS
CRP
Bilan rénal					
Acide urique
Créatinine
Urée
Infertilité					
Prolactine
FSH
LH
Cortisol

- **Echographie cervical :**

.....

- **Cyto-ponction :**

.....

- **Scintigraphie :**

.....

- **ECG :**

.....

Autres:

.....

Annexe 2. Questionnaire version 2 (Finale)

Date : ____/____/____/
N° d'identification: /____/____/____/

Médecin/Cabinet :

Q1. Sexe : Homme, Femme

Nom et Prénom:

Q2. Age : ans

Q3. Lieu de résidence :

Numéro de téléphone:

Q4. Statut matrimonial: Célibataire Marié
 Veuf(ve) Mariage consanguin : Oui Non

Q5. Poids: (Kg),

Q6. Taille : (Kg),

Q7. ETIOLOGIES

- Thyroïdite de Hashimoto
 Thyroïdite post-partum
 Hypothyroïdie iatrogène
 Thyroïdectomie
 Radio actif
 Médicamenteuse
 Thyroïdite de De Quévrain
 Hypothyroïdie idiopathique

ANTECEDENTS

Q8. Avez-vous eu des antécédents personnels des pathologies thyroïdiennes ?

 Oui Non

Si oui, quelle est le type de pathologie ?

- Hyperthyroïdie
 Cancer de la thyroïde
 Autre :

Q9. Avez-vous eu des antécédents *personnels* des maladies auto-immunes ? Oui Non

Si oui, quel est le type de la maladie ?

- Diabète type 1.
 Maladie cœliaque.
 Vitiligo
 Autres :

Q10. Avez-vous eu des antécédents *familiaux* des pathologies thyroïdiennes ? Oui Non

Si oui, quel est le type de relation ?

- Père, Mère, Fille, Fils
 Grand père, Grande mère, Frère, Sœur, Autres :

Quel est le type de pathologie ?

- Hyperthyroïdie
 Hypothyroïdie
 Autre :

Q11. Avez-vous subi une ?

- Radiothérapie cervicale
 Iode radioactif
 Thyroïdectomie
 Total Partielle

TRAITEMENT

Q12. Quelles sont les médicaments qui vous ont été prescrits comme traitement ?

- Lévothyrox. Dosage:.....
 Autres :

Q13. Etes-vous traité par autres médicaments? Oui Non
Si oui, quelles sont ces médicaments ?

Médicaments	Avant	Après
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX

Q14. Fumez-vous ?
 Oui Non

Q15. Tabagisme passif : Oui Non

POUR LES FEMMES

Q16. Avez-vous de cycle menstruel irrégulier ? Oui Non
Si oui, quel est le type de ce trouble ?

- Oligoménorrhée
- Ménorragies
- Aménorrhée

Période de ménopause:

Q17. Prenez-vous des pilules contraceptives ?
 Oui Non

Nom de médicament :

Moment d'apparition de la maladie : Avant les pilules Après les pilules

Q18. Avez-vous eu des accouchements au cours les deux années passées ?
 Oui Non

Si oui, quand êtes-vous atteinte par l'hypothyroïdie par rapport à la grossesse?

- Avant
- Pendant
- Après

Si après, quand exactement ?

DIAGNOSTIQUE CLINIQUE ET PARACLINIQUE

Q19. Quels sont les symptômes/signes que vous ressentez pendant l'hypothyroïdie ?

<input type="checkbox"/> Visage arrondi.	<input type="checkbox"/> Asthénie physique
<input type="checkbox"/> Lèvres soufflées.	<input type="checkbox"/> Manque de concentration
<input type="checkbox"/> Paupières bouffies.	<input type="checkbox"/> Bradycardie,
<input type="checkbox"/> Jambes sont élargies.	<input type="checkbox"/> Constipation
<input type="checkbox"/> Epaissement des mains et des pieds.	<input type="checkbox"/> Fourmillements.
<input type="checkbox"/> Doigts sont boudinés.	<input type="checkbox"/> Prise de poids.
<input type="checkbox"/> Sécheresse cutanée.	<input type="checkbox"/> Myalgie.
<input type="checkbox"/> Peau pâle, jaunâtre.	<input type="checkbox"/> Vertige.
<input type="checkbox"/> Voix rauque.	<input type="checkbox"/> Humeur dépressive.
<input type="checkbox"/> Ronflement.	<input type="checkbox"/> Baisse de la libido.
<input type="checkbox"/> Cheveux secs, cassants.	<input type="checkbox"/> Frilosité
<input type="checkbox"/> Ongles striés, fragiles et cassante.	<input type="checkbox"/> Crampes.
<input type="checkbox"/> Migraine.	<input type="checkbox"/> Réduction de l'appétit (anorexie).

Q20. Quels sont les bilans et les examens demandés pour le diagnostic ?

Dosage	Dates				
Hormones					
TSH
FT4
FT3
Anti- TPO
Anti- TG
Bilans complémentaires					
Glycémie
TA
Bilan lipidique					
LDL
HDL
CT
TG
Bilan hépatique					
ASAT (TGO)
ALAT (TGP)
Hémogramme					
GR
GB
Hb
Hématocrite
VGM
TCMH
CCMH
Plaquettes
Neutrophiles
Eosinophiles
Basophiles
Lymphocytes
Monocytes

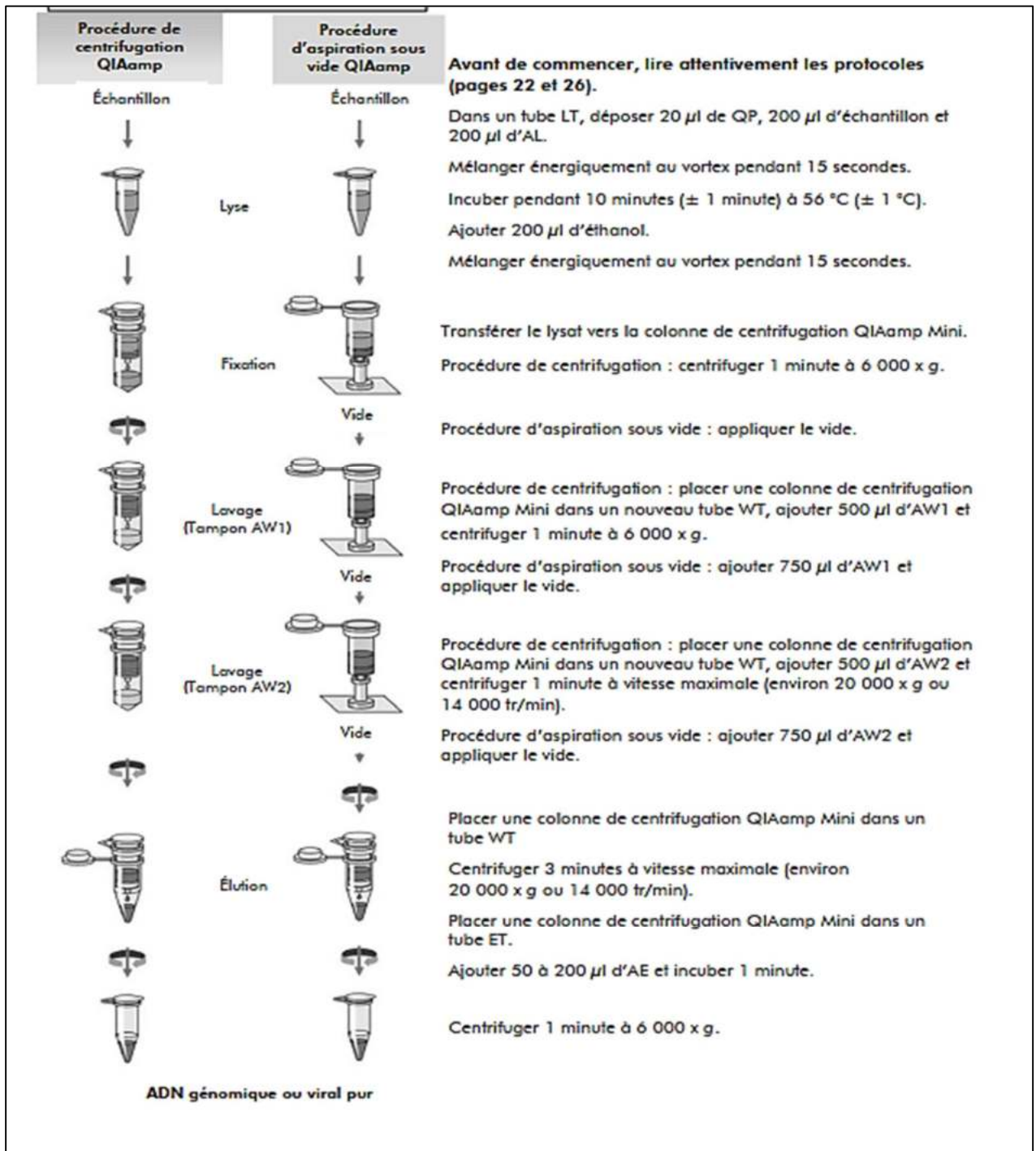
- **Echographie cervical :**

.....

Autres:

.....

Annexe 3. Procédure d'extraction d'ADN par le kit QIAGEN



Annexe 4. Consentement pour les malades



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة باتنة -2-

كلية علوم الطبيعة والحياة

مخبر بحث بيوتكنولوجيا الجزيئات ذات النشاط البيولوجي و أمراض الفيزيولوجية



شهادة موافقة

لأخذ العينات لغرض دراسة جينية

(أنشأت نسختين من شهادة الموافقة مع تسليم نسخة للمعني)

أنا الممضي أسفله السيد(ة)

بعد الاطلاع على التوضيحات المذكورة أسفله و بعد اخذ رأي الطبيب المعالج:.....
أوافق بملء إرادتي على المشاركة في الدراسة التي سيكون موضوعها حول معرفة الأسباب الجينية المؤدية لظهور المرض الذي أعالج منه حاليا ألا و هو: خمول الغدة الدرقية و ذلك باعطاء المعلومات و العينات اللازمة لغرض القيام بهذه الدراسة الجينية التي يمكن أن تساعد على التشخيص و الوقاية من هذا المرض.

كما أوافق أيضا على نشر النتائج المتحصل عليها من خلال الدراسة لأغراض علمية . في هذه الحالة، سوف تتم حماية جميع البيانات من خلال الحفاظ على السرية (عدم الكشف عن الاسم).

توضيحات

- الاستفادة من خلال هذه المشاركة في هذه الدراسة من تحليل طبي جيني مجاني .
- لن يطلع على المعلومات السرية سوى الباحث الرئيسي.
- جمع المعلومات الطبية وذلك من خلال : الاطلاع على سجلاتك الطبية و طرح بعض الأسئلة عليك أثناء زيارتك لطبيبك أو من خلال الاتصال بك عن طريق الهاتف على الرقم:
- من حقاك الانسحاب من المشاركة في هذه الدراسة في أي وقت و بدون أن تطالب أو تتحمل أي تكاليف و سوف يتم إخبارك بأي معلومات جديدة قد تظهر خلال البحث والتي يمكن أن تؤثر على الاستمرار في الدراسة.

تنجز هذه الدراسة العلمية في إطار أعمال تحضيرية لشهادة الدكتوراه بعنوان دراسة جينية حول خمول الغدة الدرقية من طرف الطالبة خورور وردة المتخصصة في فرع بيولوجيا الجزيئات

حرر بباتنة بتاريخ:.....\.....\.....

إمضاء المعني

إمضاء الباحثة

ختم و إمضاء الطبيب

.....

.....

.....

Annexe 5. Consentement pour les témoins



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة باتنة -2-

كلية علوم الطبيعة والحياة

مخبر بحث بيوتكنولوجيا الجزيئات ذات النشاط البيولوجي و أمراض الفيزيولوجية

شهادة موافقة

لأخذ العينات لغرض دراسة جينية

(أنشأت نسختين من شهادة الموافقة مع تسليم نسخة للمعني)



أنت مدعوة (ة) للمشاركة في بحث علمي سيجري على مستوى جامعة باتنة -2- الرجاء أن تأخذ الوقت الكافي لقراءة المعلومات المبينة في التوضيحات المذكورة أسفله قبل أن تقر (ي) إذا كنت تريد (ين) المشاركة أم لا.

تنجز هذه الدراسة العلمية في إطار أعمال تحضيرية لشهادة الدكتوراه بعنوان دراسة جينية حول حمول الغدة الدرقية من طرف الطالبة خور و ردة المتخصصة في فرع بيولوجيا الجزيئات

توضيحات

- الاستفادة من خلال هذه المشاركة في هذه الدراسة من تحليل طبي مجاني للغدة الدرقية و المتمثل في : TSH- FT4- anti-TPO و كذلك من تحليل جيني مجاني
- لن يطلع على المعلومات السرية سوى الباحث الرئيسي.
- جمع المعلومات الطبية وذلك من خلال: المحادثة المباشرة معك وذلك لطرح بعض الأسئلة عليك أو من خلال الاتصال بك عن طريق الهاتف على الرقم:
- من حقك الانسحاب من المشاركة في هذه الدراسة في أي وقت وبدون أن تطالب أو تتحمل أي تكاليف و سوف يتم إخبارك بأي معلومات جديدة قد تظهر خلال البحث والتي يمكن أن تؤثر على الاستمرار في الدراسة.

أنا الممضي أسفله السيد(ة)

بعد الاطلاع على التوضيحات المذكورة أعلاه أوافق بملء إرادتي على المشاركة في الدراسة التي سيكون موضوعها حول معرفة الأسباب الجينية المؤدية للمرض الذي هو حاليا منتشر في منطقتنا ألا و هو: حمول الغدة الدرقية و ذلك باعطاء المعلومات و العينات اللازمة لغرض القيام بهذه الدراسة الجينية التي يمكن أن تساعد على التشخيص و الوقاية من هذا المرض.

كما أوافق أيضا على نشر النتائج المتحصل عليها من خلال الدراسة لأغراض علمية . في هذه الحالة، سوف تتم حماية جميع البيانات من خلال الحفاظ على السرية (عدم الكشف عن الاسم).

حرر بباتنة بتاريخ:\.....\.....

إمضاء المعني

.....

إمضاء الباحثة

.....

RESEARCH

Open Access



Genotype association of *IP6K3* gene with Hashimoto's thyroiditis in Algerian population (Aures region)

Warda Kherrou^{1*}, Dean Kalicanin², Luka Brčić², Leila Hambaba³, Mouloud Yahia¹, Souheyla Benbia¹ and Vesna Boraska Perica²**Abstract**

Background: Hashimoto's thyroiditis (HT) is a chronic autoimmune disease of the thyroid gland and is also the main cause of hypothyroidism. A recent genome-wide association study (GWAS) suggested an association of three novel genetic variants with HT in a population of Caucasian origin (Croatian). A case-control study was performed to investigate the association of these three newly suggested genetic variants with HT in a non-Caucasian ethnic group, an Arab-Berber from Algeria.

Three variants (rs12944194 located 206 kb from *SDK2*, rs791903 inside *IP6K3*, and rs75201096 inside *GNA14*) were genotyped using real-time PCR.

Results: There were no significant differences in allele frequencies of the three genetic variants between HT cases and controls. However, the present study showed nominal significance in the genotype distribution of rs791903 (*IP6K3* gene) between HT patients and the control group ($P = 0.024$); we observed a decrease in the frequency of rs791903 recessive homozygotes (CC) in HT cases versus controls (OR = 0.476, $P = 0.025$).

Conclusion: This is the first study that showed the genotypic association of *IP6K3* intronic variant with decreased risk for HT in non-Caucasian, Algerian, population, whereas we did not confirm the association of *SDK2* and *GNA14* genetic variants with HT. The *IP6K3* gene (inositol hexaphosphate kinase 3), located near major histocompatibility complex (MHC), has previously been associated with other common autoimmune diseases beside HT, such as Graves's disease and rheumatoid arthritis, which is providing more evidence of a good candidacy for the genetic contribution to the development of HT and autoimmunity.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis, *IP6K3* gene, rs791903 variant, Real-time PCR, Genetic association study, Algerian population

Background

Hashimoto's thyroiditis (HT), also known as chronic lymphocytic thyroiditis, is the most common form of autoimmune thyroid disease. HT is characterized by chronic inflammation of the thyroid gland and synthesis

of thyroid peroxidase antibodies (TPO Ab) and/or thyroglobulin antibodies (TG Ab) [1]. The pathogenesis of this autoimmune disease is complex, and it is generally accepted that the infiltration of T lymphocytes and plasma cells leads to the destruction of thyroid tissue [2, 3].

HT is the most common cause of hypothyroidism in areas with excess iodine intake [4, 5]. On the worldwide scale, it is reported that the incidence of HT is higher in women than men (0.28 per 1000 population/year for women and 0.03 per 1000 population/year for men) [6].

* Correspondence: w.kherrou@univ-batna2.dz

¹Biotechnology's Laboratory of the Bioactive Molecules and the Cellular Physiopathology, Department of Biology of Organisms, Faculty of Natural and Life Sciences, University of Batna 2, 53, Route of Constantine, Fesdis, 05078 Batna, Algeria

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

In addition, according to Chabchoub et al. [7], the prevalence of HT is estimated to be 22.8% in Africa.

HT is multifactorial autoimmune diseases where interaction between genetic and environmental factors plays an important role [8–10]. Many recent studies also pointed the role of epigenetic modifications in HT pathogenesis [11]. However, family and twin studies suggested that genetic factors are the main drivers of HT. It is estimated that genetic predisposition contributes to about 80% to HT development [7, 12].

Several genetic studies suggested the contribution of two types of genes to HT susceptibility: immune regulatory genes (*HLA-DR*, *CTLA-4*, *PTPN22*) [13] and thyroid-specific ones (*TG* and *TPO*) [14]. Recently, several other genes (*IL15*, *IL27*, *FOXP3*, and *SEPS1*) have also been suggested to be associated with HT [15–18].

A first genome-wide association analysis (GWAS) on patients with autoimmune thyroid disease (AITD) used ImmunoChip and identified the association of four loci with HT: 2p25.1, 3q27.3/3q28, 6q15, and 11q21 [19]. Additionally, another GWAS by Inoue et al. [20] reported the association of *ZFAT* gene with HT severity but not with its development. Another GWAS by Oryoji et al. [21] directly compared HT and GD cases and indicated the association of rs7537605 in the *VAV3* locus with HT. Finally, a GWAS by Eriksson et al. [22] has shown the association of rs6679677 near *PTPN22*, rs3184504 in *SH2B3*, and rs2517532 in the *HLA* class I region with a large spectrum of autoimmune diseases.

Importantly, there was only one GWAS that focused exclusively on HT to date. That study was performed in the Croatian population and included 405 cases and 433 controls, followed up by replication in 303 cases and 302 controls from two replication cohorts [23]. That study suggested an association of three novel HT variants: rs12944194 located 206 kb from *SDK2*, rs791903 inside *IP6K3*, and rs75201096 inside *GNAI4* [23]. These three genetic variants are located in genomic regions with good biological candidacy to HT/autoimmunity and with the regulation of thyroid function.

The main aim of our study was to analyze the association of these three newly suggested genetic variants with HT in a different ethnic group than originally reported, the non-Caucasian, Arab-Berber population from Algeria.

Methods

Subjects

We performed a case-control study that included one hundred patients with HT and one hundred and twenty-six healthy subjects from the Aures region of Algeria that belong to an Arab-Berber ethnic group. Cases and controls were recruited in the period of 2 years (from January 2016 to February 2018).

HT patients (96% of women), with a median age of 39.5 years and median body mass index (BMI) of 27.26 kg/m², were recruited from three clinics: El Balsem el Chafy (Khenchela), Endocrinology & Metabolism Clinics of Dr. Mallem and Endocrinology & Metabolism Clinics of Dr. Heddar (Batna). HT was diagnosed by specialists in nuclear medicine based on several criteria that included clinical symptoms, ultrasound findings, biochemical measurements of thyroid-stimulating hormone (TSH), and thyroid antibody (TPO Ab), according to European Thyroid Association (ETA) guidelines (Management of Subclinical Hypothyroidism) [24]. All HT patients had high levels of TSH and TPO-Ab and were treated with levothyroxine sodium (Merck KGaA, Frankfurter Str. 250, Darmstadt, Germany). We excluded patients with a personal history of any other autoimmune disease.

A control group (64.3% of women), with a median age of 33 years and a median BMI of 24.73 kg/m², were recruited from the University Hospital of Batna. All control participants were selected according to the following criteria: TPO Ab negative (5–34 UI/mL), TSH levels between 0.27 and 4.7 μ IU/mL, and FT4 levels between 12 and 22 pmol/L. None of the control subjects had a personal history of HT or any other autoimmune disease.

Clinical and demographic characteristics of HT patients and the control group are presented in Table 1.

The study was approved by the scientific-ethical committee of the University Hospital of Batna, under the number 524. Informed consent was obtained from all participants and the study was conducted according to the Declaration of Helsinki.

Blood samples and DNA extraction

Venous blood was collected in EDTA tubes (4 mL) from all study participants and stored at -80° until extraction. Genomic DNA was extracted by the QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany) according to the manufacturer's instructions. DNA concentration was measured using Nanodrop ND-1000 Spectrophotometer (ND-1000, Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA).

Genotyping

We selected single nucleotide polymorphisms (SNPs) (rs12944194, rs791903, and rs75201096) from the recently published GWAS of HT in Caucasian population [23]. SNP genotyping was performed by real-time PCR using ABI PRISM 7500 Sequence Detection System (Applied Biosystems, Foster City, USA) and pre-developed TaqMan SNP genotyping assays.

Association analysis

All statistical tests were performed by Plink software version 1.07 [25]. Prior association analysis, we checked if genotypes of the three investigated SNPs were

Table 1 Clinical and demographic characteristics of HT patients and control group

Characteristics	HT (N = 100)	Control (N = 126)
Gender, n (%)		
Men	4 (4%)	45 (35.7%)
Women	96 (96%)	81 (64.3%)
Age (years)	39.5 (32.5–47.75)	33 (28–40)
BMI (kg/m ²)	27.26 (24–30.19)	24.73 (23.04–26.68)
TPO Ab level (UI/mL)	411.5 (245.60–600)	11.1 (7.87–15.00) ^a
Log ₁₀ of TPO Ab level (mean ± SD)	2.57 ± 0.26 ^b	–

Data are presented by percentages for qualitative data and by a median with interquartile range (25–75th percentile) for quantitative data

^aReference values for TPO Ab levels: 5–34 UI/mL

^bTPO Ab level of HT patients is presented by mean ± SD after a logarithmic transformation

according to Hardy–Weinberg equilibrium (HWE) using an exact test [26]. Association of the three SNPs with HT was tested using a logistic regression model adjusted for age and BMI. Differences in the distribution of genotype frequencies of three SNPs were tested by Fisher's exact test. In addition, we checked the association of these three SNPs with TPO Ab levels in the group of HT cases only, using a linear regression model adjusted for age and BMI. A logarithmic transformation of TPO Ab levels in HT cases was performed prior analysis to ensure normal distribution.

Odds ratio (OR) and confidence intervals (95% CI) were calculated using IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. (Armonk, NY: IBM Corp). We used Bonferroni corrected *P* value of 0.017 (0.05 corrected for 3 SNPs) for declaring significant associations.

Results

Genotype distribution of all SNPs in HT patients and the control group was according to HWE (Table 2).

We did not detect significant allelic association of the three investigated SNPs with HT at the Bonferroni-corrected significance threshold (Table 3). However, we observed nominal significance in the distribution of rs791903 genotype (*P* = 0.024) between HT and the control group. Recessive homozygotes (CC) were less frequent in HT cases than in controls (*P* = 0.025) (Table 4).

Table 2 SNP characteristics in HT patients and control group

SNP	Chr	Position	MAF HT patients ^a	MAF control group ^b	<i>P</i> (HWE) HT patients ^c	<i>P</i> (HWE) control group ^d
rs12944194	17	71846563	0.365	0.361	0.280	0.564
rs791903	6	33702645	0.455	0.496	0.072	0.076
rs75201096	9	80098900	0.025	0.0119	1.0	1.0

Chr chromosome

^aMAF minor allele frequency of HT patients

^bMAF minor allele frequency of control group

^c*P* value for Hardy–Weinberg equilibrium test in HT patients

^d*P* value for Hardy–Weinberg equilibrium test in the control group

No associations were detected with TPO Ab levels in the group of HT patients (Table 5).

Discussion

The goal of our study was to explore the association of three newly suggested HT-associated genetic variants with the risk of developing HT in 100 HT patients and 126 controls of Arab-Berber ethnicity. To our knowledge, this is the first genetic study that focused on the evaluation of the association of these genetic variants (rs12944194, rs791903, and rs75201096) with susceptibility to HT in non-Caucasian population from Algeria. Our main result is the observation of a nominally significant decrease in the frequency of rs791903 recessive genotype in HT cases versus controls.

The original GWAS study, performed by Brčić et al. [23], showed an association of rs12944194, rs791903, and rs75201096 genetic variants with HT in Croatian population. The present study did not confirm the allelic association of these three SNPs and HT in our population. However, we observed that the rs791903 recessive homozygotes (CC) were significantly less frequent in HT patients than in controls (*P* = 0.025, OR = 0.476) (Table 4).

Genetic variant rs791903 is located in the intronic region of inositol hexaphosphate kinase 3 (*IP6K3*) gene on chromosome 6 (6p21). This locus has already been strongly associated with several inflammatory and autoimmune diseases [27–29].

A recent study observed association of rs791903 with rheumatoid arthritis (RA) [30], which is an autoimmune disease that is also present in 4.25% of patients with HT [31]. It is suggested that HT and RA share genetic background and our study adds more evidence to genetic contribution of rs791903 in, both, RA and HT. Furthermore, it has been reported that *IP6K3* gene is expressed in the thyroid tissue [32], but until now, its exact role remains unclear.

Several HT-related autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus (SLE), GD, and RA, were already associated with genetic variants in *ITPR3* gene that belongs to thyroid hormone synthesis pathway [33]. *ITPR3* gene is located very near to our SNP rs791903 (38 kb away). According to Oishi et al. [33], the rs3748079, located in the promoter region of *ITPR3* gene

Table 3 Results of Association analysis for rs12944194, rs791903, and rs75201096 in HT case-control analysis

SNP	Gene/nearest gene	MA	OA	OR (95% CI)	P value
rs12944194	<i>SDK2</i> (206 kb away)	T	C	1.016 (0.623–1.654)	0.934
rs791903	<i>IP6K3</i>	C	G	0.849 (0.520–1.384)	0.387
rs75201096	<i>GNAT4</i>	C	T	2.158 (0.318–14.63)	0.300

MA minor allele, OA other allele, OR odds ratio, CI confidence interval

and 114 kb from rs791903 ($D' = 0.671$, $r^2 = 0.1557$), was strongly associated with SLE in Japanese population. Also, two other markers of the same gene, rs9394159 and rs4713693, were associated with GD [34]. Genetic studies of AITD showed the existence of a common genetic background between HT and GD [35–37]. Almost 74% of SNPs related to GD have the same effect on HT [23]; therefore, the genetic overlap between HT and GD, as supported by our study, gives additional evidence of the role of this SNP in AITD.

The most important limitation of our study is the sample size. Future studies of the genetic background of HT in our ethnic group should include larger sample sizes to confirm the results from this study. It is important to note that there is a difference in gender distribution between our case and control group: our case group consists of 96% women (as is expected for this female prevalent disease) [38, 39] whereas the control group consists of 64.3% of women. The difference in the gender distribution between cases and controls should not affect our results as the latest scientific reports encourage using mixed-sex controls (those consisted of both males and females) in studies of sex-specific traits (such as HT, which is predominantly affecting women). This largest genetic study including 61,094 women and 53,769 men showed that there are no allele frequency

Table 5 Results of association analysis of three SNPs with TPO-Ab levels

SNP	Minor allele	TPO Ab	
		β (SE)	P value
rs12944194	T	-0.0159 (0.0337)	0.6365
rs791903	C	-0.0276 (0.0383)	0.4724
rs75201096	C	-0.0173 (0.1113)	0.8763

β linear regression slope coefficient, SE standard error

differences at common SNPs between men and women [40]. The advantages of our study include the stringent selection of HT patients, which are characterized by the presence of significantly higher levels of TPO Ab than controls (< 0.001). Our patients also had a higher BMI than controls, which is in line with the observations from most studies [41]. Another advantage is the careful selection of controls in clinical settings. We excluded individuals with any type of thyroid or any other autoimmune disorder from controls. Controls had TPO Ab levels in the reference ranges, thus minimizing potential bias (Table 1).

Finally, it is now a common practice to analyze genetic variants in different ethnic groups than originally reported, as we now know that differences in the strength and even the direction of genetic signals across different populations exist. We believe that results of our study add to the current scientific knowledge on genetic susceptibility to HT. However, in the present time, when genetic influence on HT is just starting to be deciphered, there is no translational benefit for study subjects. Therefore, it is important to continue these efforts and perform replication studies and additional functional studies using other high-throughput analytic methods, to understand the mechanisms by which *IP6K3* gene

Table 4 Genotype association of rs12944194, rs791903, and rs75201096 with HT

SNPs	HT, n (%)			Control group, n (%)			OR (95% CI)	P value
	TT	TC	CC	TT	TC	CC		
rs12944194	16(16%)	41(41%)	43(43%)	18(14.2%)	55(43.7%)	53(42.1%)	–	0.899
	TT + TC vs. CC (dominant model)						0.962 (0.566–1.637)	0.887
	TT vs. TC + CC (recessive model)						1.143 (0.550–2.375)	0.720
rs791903	16(16%)	59(59%)	25(25%)	36(28.6%)	53(42.1%)	37(29.3%)	–	0.024
	CC + CG vs. GG (dominant model)						1.247 (0.689–2.257)	0.465
	CC vs. CG + GG (recessive model)						0.476 (0.246–0.921)	0.025
rs75201096	0(00%)	5 (5%)	95(95%)	0 (00%)	3 (2.4%)	123 (97.6%)	–	0.471
	CC + CT vs. TT (dominant model)						2.158 (0.503–9.256)	0.471
	CC vs. CT + TT (recessive model)						–	1.0

OR odd ratio, CI confidence interval

exerts its roles in HT. The final aim in the future is to benefit patients by translating new knowledge on genetic factors (thus biological mechanisms) into clinical practice.

Conclusion

In conclusion, this is the first genetic study that was focused on understanding the genetic basis of HT in Algerian population. Our results suggest the lack of allelic association of rs12944194, rs791903, and rs75201096 with HT. However, we found differences in the genotype distribution of rs791903 between HT and the control group, where recessive homozygotes (CC) were significantly less frequent in HT patients.

Due to the increased prevalence of HT in the Arab-Berber ethnic group from Algeria, future large-scale case-control studies are necessary for replication of our results.

Abbreviations

HT: Hashimoto's thyroiditis; *IP6K3* gene: Inositol hexaphosphate kinase 3 gene; MHC: Major histocompatibility complex; TPO Ab: Thyroid peroxidase antibody; TG Ab: Thyroglobulin antibody; GWAS: Genome-wide association studies; AITD: Autoimmune thyroid disease; GD: Graves' disease; ETA: European Thyroid Association; BMI: Body mass index; SNP: Single nucleotide polymorphism; HWE: Hardy-Weinberg equilibrium; OR: Odds ratio; RA: Rheumatoid arthritis; SLE: Systemic lupus erythematosus

Acknowledgements

The study was supported by International Center for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB) Trieste, Italy; Department of Medical Biology, University of Split School of Medicine, Split, Croatia; and Laboratory of Biotechnology of Bioactive Molecules and Cell Pathophysiology, The Directorate General for Scientific Research and Technological Development (DG-RSDT), Algeria.

We are grateful for Dr. Rachid Lahmari, Dr. Adel Guellouh, and all doctors of El Balssem el Chafy clinics (Khenchela) and Dr. Noureddine Mallem and Dr. Noureddine Heddar from Endocrinology & Metabolism Clinics (Batna) to accept us within their clinics and for their guidance.

We thank all healthy volunteers and patients who agreed to participate in our study. Big grateful is given to University Hospital of Batna, Saad Laoud, Ibn Sina, and Nezar laboratories, Batna, Algeria, for their help in sample collection.

Authors' contributions

MY, SB, LH, and VBP supervised and conceived study conception and design. WK participated in data collection and/or processing. WK, DK, VBP, and LB carried out the molecular genetic work, the statistical analysis, and interpretation. WK, VBP, and DK drafted the manuscript. All authors read and approved the final manuscript and accepted the publication.

Funding

None.

Availability of data and materials

The data used or analyzed during the study are available from the corresponding author.

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by scientific committee of University Hospital of Batna, under the number 524. Informed written consent was obtained from all participants. Reference number: not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests

Author details

¹Biotechnology's Laboratory of the Bioactive Molecules and the Cellular Physiopathology, Department of Biology of Organisms, Faculty of Natural and Life Sciences, University of Batna 2, 53, Route of Constantine, Fesdis, 05078 Batna, Algeria. ²Department of Medical Biology, University of Split School of Medicine, Split, Croatia. ³Biotechnology's Laboratory of the Bioactive Molecules and the Cellular Physiopathology, Department of Microbiology and Biochemistry, Faculty of Natural and Life Sciences, University of Batna 2, Batna, Algeria.

Received: 10 February 2020 Accepted: 23 July 2020

Published online: 27 November 2020

References

- Kotani T, Aratake Y, Hirai K, Fukazawa Y, Sato H, Ohtaki S (1995) Apoptosis in thyroid tissue from patients with Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity* 20: 231–236 <https://doi.org/10.3109/08916939508995700>
- Roitt IM, Doniach D, Campbell PN, Vaughan Hudson R. Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). *Lancet* 1956;268:820–821. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(56\)92249-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(56)92249-8).
- Lin J-D (2001) The role of apoptosis in autoimmune thyroid disorders and thyroid cancer. *BMJ* 322:1525–1527 <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7301.1525>
- Reinhardt W, Luster M, Rudorff K, Heckmann C, Petrasch S, Lederbogen S et al (1998) Effect of small doses of iodine on thyroid function in patients with Hashimoto's thyroiditis residing in an area of mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 23–28 <https://doi.org/10.1530/eje.0.1390023>
- Zois C, Stavrou I, Kalogera C, Svama E, Dimolatis I, Seferiadis K et al (2003) High prevalence of autoimmune thyroiditis in schoolchildren after elimination of iodine deficiency in northwestern Greece. *Thyroid* 13:485–489 <https://doi.org/10.1089/10507250332021151>
- Seo GH, Chung JH (2015) Incidence and prevalence of overt hypothyroidism and causative diseases in Korea as determined using claims data provided by the health insurance review and assessment service. *Endocrinol Metab* 30:288 <https://doi.org/10.3803/EnM.2015.30.3.288>
- Chabchoub G, Mnif M, Maalej A, Charfi N, Ayadi H, Abid M. Etude épidémiologique des maladies autoimmunes thyroïdiennes dans le sud tunisien. *Ann Endocrinol* 2006;67:591–595. [https://doi.org/10.1016/S0003-4266\(06\)73012-8](https://doi.org/10.1016/S0003-4266(06)73012-8).
- Jacobson EM, Tomer Y (2007) The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH receptor, and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: Back to the future. *J Autoimmun* 28:85–98 <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2007.02.006>
- Ajjan R, Weetman A (2015) The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding. *Horm Metab Res* 47:702–710 <https://doi.org/10.1055/s-0035-1548832>
- Wiersinga WM (2016) Clinical relevance of environmental factors in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab* 31:213 <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.2.213>
- Coppede F (2017) Epigenetics and autoimmune thyroid diseases. *Front Endocrinol* 8:149 <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00149>
- Brix TH, Kyvik KO, Hegedüs L (2000) A Population-based study of chronic autoimmune hypothyroidism in Danish twins. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 536–539 <https://doi.org/10.1210/jeem.85.2.6385>
- Ban Y, Tomer Y (2003) The contribution of immune regulatory and thyroid specific genes to the etiology of Graves' and Hashimoto's diseases. *Autoimmunity* 36:367–379 <https://doi.org/10.1080/08916930310001603037>
- Ramesh BG, Bhargav PR, Rajesh BG, Vimala Devi N, Vijayaraghavan R, Apama VB (2015) Genomics and phenomics of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: a prospective study from Southern India. *Ann Transl Med* 3 <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.10.46>
- Arakawa Y, Watanabe M, Takemura K, Inoue N, Hidaka Y, Iwatani Y (2017) The IL15 +96522 A>T functional polymorphism is related to the differentiation of Th17 cells and the severity of Hashimoto's disease. *Int J Immunogenet* 44:41–50 <https://doi.org/10.1111/iji.12305>
- He W, Wang B, Mu K, Zhang J, Yang Y, Yao W et al (2019) Association of single-nucleotide polymorphisms in the IL27 gene with autoimmune

- thyroid diseases. *Endocr Connect* 8:173–181 <https://doi.org/10.1530/EC-18-0370>
17. Fathima N, Naime P, Ishaq M (2019) Association and gene–gene interaction analyses for polymorphic variants in CTLA-4 and FOXP3 genes: role in susceptibility to autoimmune thyroid disease. *Endocrine* 64:591–604 <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01859-3>
 18. Li M, Liu B, Li L, Zhang C, Zhou Q (2015) Association studies of SEPS1 gene polymorphisms with Hashimoto's thyroiditis in Han Chinese. *J Hum Genet* 60:427–433 <https://doi.org/10.1038/hjg.2015.42>
 19. Cooper JD, Simmonds MJ, Walker NM, Burren O, Brand OJ, Guo H et al (2012) Seven newly identified loci for autoimmune thyroid disease. *Hum Mol Genet* 21:5202–5208 <https://doi.org/10.1093/hmg/dds357>
 20. Inoue N, Watanabe M, Yamada H, Takemura K, Hayashi F, Yamakawa N et al (2012) Associations between autoimmune thyroid disease prognosis and functional polymorphisms of susceptibility genes, CTLA4, PTPN22, CD40, FCRL3, and ZFAT, previously revealed in genome-wide association studies. *J Clin Immunol* 32:1243–1252 <https://doi.org/10.1007/s10875-012-9721-0>
 21. Oyoji D, Ueda S, Yamamoto K, Yoshimura Noh J, Okamura K, Noda M et al (2015) Identification of a Hashimoto thyroiditis susceptibility locus via a genome-wide comparison with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 100:E319–E324 <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3431>
 22. Eriksson N, Tung JY, Kiefer AK, Hinds DA, Francke U, Mountain JL et al (2012) Novel associations for hypothyroidism include known autoimmune risk loci. *PLoS One* 7:e34442 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034442>
 23. Brčić L, Barić A, Gračan S, Brekalo M, Kalitćanin D, Gunjača I et al (2019) Genome-wide association analysis suggests novel loci for Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Investig* 42:567–576 <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0955-4>
 24. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Montzani F, Peeters RP, Razvi S et al (2013) 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2:215–228 <https://doi.org/10.1159/000356507>
 25. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D et al (2007) PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet* 81:559–575 <https://doi.org/10.1086/519795>
 26. Wigginton JE, Cutler DJ, Abecasis GR (2005) A note on exact tests of Hardy-Weinberg equilibrium. *Am J Hum Genet* 76:887–893
 27. Laddha NC, Dwivedi M, Begum R (2012) Increased tumor necrosis factor (TNF)- α and its promoter polymorphisms correlate with disease progression and higher susceptibility towards vitiligo. *PLoS One* 7:e52298 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052298>
 28. Yang S-K, Hong M, Zhao W, Jung Y, Baek J, Tayebi N et al (2014) Genome-wide association study of Crohn's disease in Koreans revealed three new susceptibility loci and common attributes of genetic susceptibility across ethnic populations. *Gut* 63:80–87 <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305193>
 29. Lee YH, Bae S-C, Song CG (2015) Meta-analysis of associations between functional HLA-G polymorphisms and susceptibility to systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 35:953–961 <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3155-3>
 30. the RACI consortium, the GARNET consortium, Okada Y, Wu D, Trynka G, Raj T et al (2014) Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 506:376–381 <https://doi.org/10.1038/nature12873>
 31. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med* 2010;123:183.e1–183.e9. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.06.030>.
 32. Moritoh Y, Oka M, Yasuhara Y, Hozumi H, Iwachidow K, Fuse H et al (2016) Inositol hexakisphosphate kinase 3 regulates metabolism and lifespan in mice. *Sci Rep* 6:32072 <https://doi.org/10.1038/srep32072>
 33. Oishi T, Iida A, Otsubo S, Kamatani Y, Usami M, Takel T et al (2008) A functional SNP in the NKX2.5-binding site of ITPR3 promoter is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese population. *J Hum Genet* 53:151–162 <https://doi.org/10.1007/s10038-007-0233-3>
 34. Nakabayashi K, Tajima A, Yamamoto K, Takahashi A, Hata K, Takashima Y et al (2011) Identification of independent risk loci for Graves' disease within the MHC in the Japanese population. *J Hum Genet* 56:772–778 <https://doi.org/10.1038/hjg.2011.99>
 35. Zeitlin AA, Heward JM, Newby PR, Carr-Smith JD, Franklyn JA, Gough SCL et al (2008) Analysis of HLA class II genes in Hashimoto's thyroiditis reveals differences compared to Graves' disease. *Genes Immun* 9:358–363 <https://doi.org/10.1038/gene.2008.26>
 36. Ban Y, Tozaki T, Taniyama M, Nakano Y, Ban Y, Ban Y et al (2010) Association of the protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22 haplotypes with autoimmune thyroid disease in the Japanese population. *Thyroid* 20:893–899 <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0104>
 37. Yang J, Qin Q, Yan N, Zhu Y, Li C, Yang X et al (2012) CD40 C/T-1 and CTLA-4 A/G49 SNPs are associated with autoimmune thyroid diseases in the Chinese population. *Endocrine* 41:111–115 <https://doi.org/10.1007/s12020-011-9510-1>
 38. Chiovato L, Lapi P, Fiore E, Tonacchera M, Pinchera A (1993) Thyroid autoimmunity and female gender. *J Endocrinol Investig* 16:384–391 <https://doi.org/10.1007/BF03348863>
 39. McGrogan A, Seaman HE, Wright JW, de Vries CS (2008) The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. *Clin Endocrinol* 69:687–696 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03338.x>
 40. Boraska V, Jerončić A, Colonna V, Southern L, Nyholt DR, William Rayner N et al (2012) Genome-wide meta-analysis of common variant differences between men and women. *Hum Mol Genet* 21:4805–4815 <https://doi.org/10.1093/hmg/dds304>
 41. Popławska-Kita A, Siewko K, Telejko B, Kosciuszko-Zdrodowska M, Hryniewicka J, Szelachowska M et al (2014) Body mass analysis in patients with Hashimoto thyroiditis. *Endocr Abstr* <https://doi.org/10.1530/endoabs.35.P978>

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Submit your manuscript to a SpringerOpen® journal and benefit from:

- Convenient online submission
- Rigorous peer review
- Open access: articles freely available online
- High visibility within the field
- Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ► [springeropen.com](https://www.springeropen.com)

Résumé

L'hypothyroïdie est l'un des troubles endocriniens les plus répandus dans le monde. En fait, la relation entre les facteurs liés au mode de vie, le facteur génétique et l'hypothyroïdie n'était pas claire et le manque des données épidémiologiques sur cette maladie dans notre population nous ont poussé à réaliser une recherche préliminaire afin d'éliminer certaines ambiguïtés. Pour atteindre les objectifs de notre présente étude, nous avons mené deux études épidémiologiques : la première étude est une étude transversale utilisant les données de 408 malades. Les informations sociodémographiques, les paramètres anthropométriques, les facteurs de risque, les paramètres cliniques (symptômes) et les paramètres paracliniques (biologiques) ont été recueillis à l'aide d'un questionnaire bien élaboré. Une analyse descriptive et un modèle de régression logistique ont été utilisés pour décrire les caractéristiques de base des données de l'étude en utilisant un logiciel SPSS pour Windows. La deuxième étude est une étude génétique (étude cas-témoins) où les sujets de l'étude, dont 100 malades atteints de l'hypothyroïdie qui est causée par la thyroïdite de Hashimoto et 126 témoins sains et 5 SNP rs7537605, rs28665122, rs12944194, rs791903 et rs75201096 des gènes *VAV3*, *SEPS1*, 206 kb proches de *SDK2*, *IP6K3* et *GNA14*, ont été génotypés respectivement par la PCR en temps réel. Un modèle de régression logistique a été utilisé pour tester l'association des variantes génétiques sélectionnées avec la thyroïdite de Hashimoto et l'hypothyroïdie. De plus, nous avons testé l'association des mêmes variantes génétiques avec des traits quantitatifs liés à la thyroïde (niveaux de TPOAb, niveaux de TSH et niveaux de FT4) à l'aide d'un modèle de régression linéaire en utilisant le programme de Plink. Concernant l'étude transversale : 96 patients (23.5%) ont développé une euthyroïdie et 312 patients (76.5%) sont atteints d'hypothyroïdie [hypothyroïdie franche : n=94 (30.1%), hypothyroïdie fruste : n=218 (69.9%)]. Les femmes (95.1%) avaient un pourcentage plus élevé que celui des hommes (4.9%). Dans l'analyse de régression logistique, les contraceptifs oraux et les antécédents familiaux de 2^{ème} degré ont augmenté presque deux fois (OR : 1.840, 1.648 respectivement, $P \leq 0.050$) le risque de développer la thyroïdite auto-immune. De plus, le tabagisme passif était associé à un risque accru d'hypothyroïdie 8 fois chez les femmes par rapport aux hommes [OR : 10.833, IC à 95% : 5.997–19.569, $P < 0.001$], [OR : 2.885, IC à 95% : 1.150–7.234, $P = 0.024$] respectivement. De plus, dans la zone des plaines : la thyroïdite auto-immune est plus fréquente à AïnDjasser, Seriana et Batna [OR=4.667, IC95% (1.341–16.239)], [OR=2.571, IC95% (1.074–6.156)] et [OR=5.357 IC96% (3.028–9.479)] respectivement. Dans la zone des montagnes, la thyroïdite auto-immune est plus fréquente à El Madher, AïnTouta, Merouana et Arris [OR=4.333, IC95% (1.235–15.206)], [OR=8.500, IC95% (3.016–23.953)], [OR=3.111, IC95% (1.829–5.291)], [OR=3.667, IC95% (1.023–13.143)] respectivement. Concernant l'étude génétique, nos résultats suggèrent l'absence d'associations alléliques et génotypiques des rs7537605, rs28665122, rs12944194 et rs75201096 des gènes *VAV3*, *SEPS1*, *SDK2* et *GNA14*, respectivement avec la thyroïdite de Hashimoto et l'hypothyroïdie. Cependant, nous avons trouvé des différences dans la distribution du génotype du rs791903 du gène *IP6K3* entre la thyroïdite de Hashimoto, l'hypothyroïdie et le groupe témoin où l'analyse des combinaisons génotypiques a montré une fréquence significativement moins fréquente du génotype CC par rapport au génotype CG + GG [$P = 0.023$, OR : 0.462] chez les patients atteints d'hypothyroïdie ($P = 0.025$, OR : 0.476) et chez les patients atteints de thyroïdite de Hashimoto. La prévalence de l'hypothyroïdie dans la région des Aurès (Algérie) était élevée qui touche beaucoup plus les femmes et dont la pathologie majoritaire était une hypothyroïdie fruste. La pilule contraceptive orale et les antécédents familiaux peuvent être associés à un risque plus élevé d'hypothyroïdie. De plus, sur le plan génétique, notre étude est la première étude génétique qui s'est concentrée sur la compréhension des bases génétiques de la thyroïdite de Hashimoto et de l'hypothyroïdie chez une partie de la population algérienne. Nos résultats montrent le manque d'association allélique de cinq SNPS avec cette maladie. Cependant, nous avons trouvé des différences dans la distribution du génotype du rs791903 entre la thyroïdite de Hashimoto, l'hypothyroïdie et le groupe témoin où les homozygotes récessifs (CC) étaient significativement moins fréquents chez les patients. En raison de l'augmentation de la prévalence de l'hypothyroïdie auto-immune dans la région des Aurès (Algérie), de futures études à grande échelle seront nécessaires pour confirmer nos résultats.

Mots clés : Hypothyroïdie, thyroïdite de Hashimoto, étude transversale, étude génétique cas-témoin, facteurs de risque, gène *IP6K3*.