

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA  
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET  
DE L'UNIVERS  
DEPARTEMENT DE SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE



## Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité : Immunologie appliquée

---

**Thème : Etude du bilan sanguin chez des patients atteints de la  
thyroïdite de Hashimoto dans la région de Guelma**

---

Présenté par :MELLOUKI Adil

Devant le jury composé de :

- Président (e): M<sup>me</sup> ABDAOUI Wissam(M.A.A) Université de Guelma
- Examinatrice: M<sup>me</sup> ZIDI Sourour(M.A.A) Université de Guelma
- Encadreur : M<sup>me</sup> BRAIK Asma (M.A.A) Université de Guelma

Juin 2018



## Remerciements

*Avant tout nous rendrons grâce à Dieu le tout puissant qui nous a donné la volonté et la force pour réaliser ce travail de recherche.*

*Tout d'abord, Nous remercions notre encadreur Madame BRAIK.A pour sa disponibilité et pour tous les efforts qu'elle a fourni afin de nous aider à réaliser notre travail de recherche avec plaisir.*

*Nos remerciements vont également aux membres du jury qui nous ont fait l'honneur d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Nous profitons de ces quelques lignes pour remercier toutes les personnes qui nous avons aidées, de près ou de loin, réalisation de ce travail de fin d'études, en particulier docteur GOURI Adel, Docteur DEKAKEN.O, docteur KHELIFA Bilel et madam AZOUZ.S.*

*Sans oublier également tous les enseignants et les travailleurs de leur bienveillance et les efforts déployés durant les années de notre formation universitaire.*





## Dédicaces

*Je dédie ce modeste travail, fruit des années d'études;*

*A ceux qui ont consacré toute leur vie pour la réussite de leur  
fils : A mes chers parents;*

*A mon cher frère Samir mes chers sœurs Sihem, Fouzia et  
Nabila, sans oublier mes proches parents.*

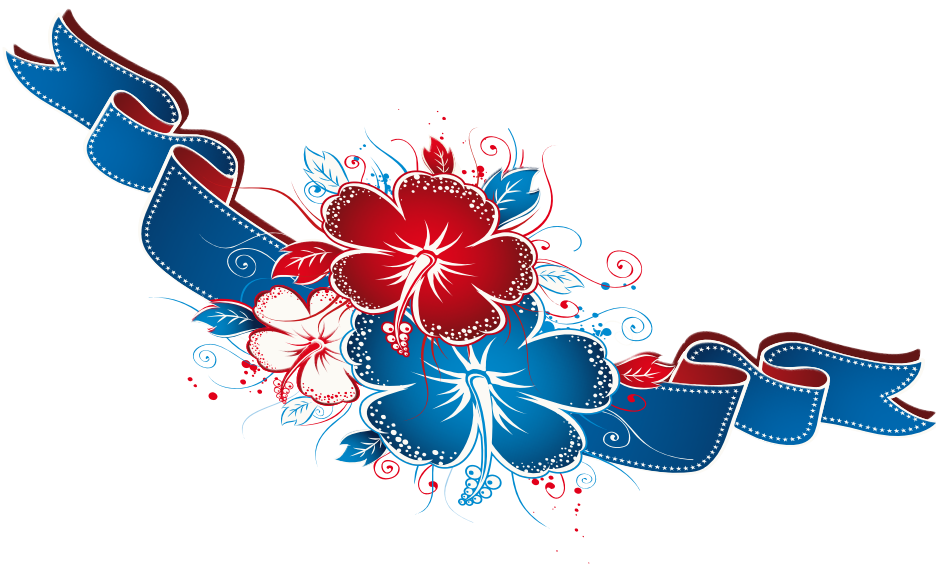
*A mes frères amis BOUKARTOUTA Sami, ATHAMENIA  
Mohamed, AOUTA Réda, HAMLAOUI Mohamed Elarbi, BEZAHÍ  
Chaker, MAKHLOUF Walid, BENAICHÉ Hamza, AZOUZI  
Mohamed et CHAOUECHE Yazid.*

*A mes sœurs amies Mm AZOUZ S. et HARIDI Zeineb.*

*Au personnel du Laboratoire d'Analyses Médicales Docteur  
KHELIFA et Le laboratoire de biochimie de CHU IBN-ROCHED  
Annaba.*

*Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour réaliser ce  
travail.*

*Adil*



## Liste des abréviations

- **AIT** : Apical Iodide Transporter
- **Anti-TPO**: anti-Thyroperoxydase
- **Anti-TG** : anti-Thyroglobuline
- **AND**: Acide désoxyribonucléique
- **ADCC**: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
- **ATP**: Adenosine Triphosphate
- **ADP**: Adenosine diphosphate
- **CRP** : C-reactive protein
- **Ca<sup>2+</sup>** : Calcium
- **CK** : Créatine Kinase
- **CHE** : Cholestérol Estérase.
- **CHOD** : Cholestérol Oxydase.
- **CTLA-4** : Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
- **DIT** : Tri-iodotyrosine
- **EDTA** : Acide Ethylène Diamine Tétracétique
- **ELFA** : Enzyme-linked fluorescence assay
- **ELISA**: Enzyme-linked immunosorbent assay
- **FGF**: Fibroblast Growth Factor
- **FNS** : Formule Numérique Sanguin
- **GPO** : Glycérol Phosphate Déshydrogénase
- **HT** : Hormones Thyroïdienne
- **HDL** : Lipoprotéines de Haute Densité.
- **HLA** : Human Leukocyte Antigen
- **H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène.
- **HK**: Hexokinase
- **IFN**: Interferon
- **IGF-1**: Insulin-like Growth Factor
- **IL1**: Interleukine 1
- **IMC** : Indice de Masse Corporelle
- **K<sup>+</sup>** : Potassium

- **LDL**: Low Density Lipoproteine.
- **LDH** : Lactate Déshydrogénase
- **MIT** : Mono-iodotyrosine
- **NAD<sup>+</sup>** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide (forme oxydée).
- **NADH, H<sup>+</sup>** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide (forme réduite).
- **NADPH** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
- **Na<sup>+</sup>** : Sodium
- **NIS** : Symporteur de l'iode et du sodium
- **O<sub>2</sub>** : Oxygène
- **PP**: Post-Partum
- **POD**: Peroxydase.
- **PTPN-22** : Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22
- **rpm**: Rotations par minute
- **TH** : Thyroïdite de Hashimoto
- **T<sub>3</sub>**: Tri-iodothyronine
- **T<sub>4</sub>**: Tétrai-iodothyronine (thyroxine)
- **TPO** : Thyroperoxydase
- **TBG** : ThyroxinBinding Globulin
- **TBPA**: Thyroxin Binding Pre-Albumin
- **TSH**: Thyroïde Stimuline Hormone
- **TRH**: Thyroïde Releasing Hormone
- **TGF**: Tumor Growth Factor
- **TNF**: Tumor Necrosing Factor
- **TSH-R** : Récepteur de la thyroestimuline
- **TG**: Thyroglobuline
- **Th 1**:Cellule T helper 1
- **Th 2**:Cellule T helper
- **VLDL**: Very Low Density Lipoproteine.

# SOMMAIRE

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction .....	1
I Chapitre I : Physiopathologie de la glande thyroïdienne	
1. Anatomie de la glande thyroïdienne .....	3
2. Physiologie thyroïdienne .....	3
2.1 Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	3
2.1.1 Métabolisme de l'iode.....	6
2.1.2 Synthèse de la thyroglobuline.....	6
2.1.3 Libération des hormones thyroïdiennes.....	6
2.2 Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes.....	7
2.2.1 Régulation centrale.....	7
2.2.2 Rôle de l'iode dans la régulation.....	7
2.2.3 Autres modulateurs de l'activité thyroïdienne.....	8
3. Effets des hormones thyroïdiennes.....	8
3.1 Rôle dans le développement embryonnaire et fœtal.....	8
3.2 Effets métaboliques des hormones thyroïdiennes.....	9
3.3 Effets spécifiques d'organes.....	9
3.3.1 Os et squelette.....	9
3.3.2 Muscles et cœur.....	9
3.3.3 Le système nerveux.....	10
3.3.4 Le système reproducteur.....	10
4. Pathologies thyroïdiennes.....	10
4.1 Hyperthyroïdie.....	10
4.1.1 Physiopathologie.....	11
4.1.2 Hyperthyroïdies d'origine auto-immune.....	11
4.1.3 Hyperthyroïdies iatrogènes .....	12
4.2 Hypothyroïdie.....	12
4.2.1 Physiopathologie.....	12
4.2.2 Thyroïdites non auto-immunes.....	12
4.2.3 Origine Thyroïdites auto-immunes ou thyroïdites chroniques lymphocytaires.....	13
II Chapitre II : Maladie autoimmune de Hashimoto	
1. Auto-immunité thyroïdienne.....	14
1.1 Anticorps anti-thyropéroxydase.....	15
1.2 Anticorps anti-thyroglobuline.....	15
1.3 Anticorps anti récepteur de la TSH.....	15
1.4 Anticorps anti-cytoplasme thyroïdiens et anticorps anti-colloïde thyroïdiens .....	16
2. La thyroïdite d'Hashimoto.....	16

2.1	Définition.....	16
2.2	Base auto immune de la maladie de Hashimoto.....	16
2.2.1	Lymphocyte B.....	16
2.2.2	Lymphocytes T.....	17
2.3	Antigènes thyroïdiens et auto-anticorps de la TH.....	18
2.4	Diagnostic .....	19
2.5	Traitement et évolution.....	19
<b>III</b>	<b>Chapitre 03 : Matériel et méthodes</b>	
1.	Matériel biologiques.....	21
2.	Matériel non biologiques.....	21
3.	Méthodes.....	21
3.1	La fiche d'enquête.....	21
3.2	Les prélèvements sanguins.....	21
3.3	Évaluation du profil général.....	22
3.3.1	La formule numérique sanguine FNS.....	22
3.3.2	L'ionogramme Na <sup>+</sup> , K <sup>+</sup> et Ca <sup>2+</sup> .....	22
3.3.3	La Protéine Réactive C (CRP).....	23
3.4	Évaluation du profil Lipidique.....	23
3.4.1	Cholestérol total et Triglycéride plasmatique.....	23
3.4.2	Cholestérol HDL et LDL.....	24
3.4.3	Apolipoprotéine A-1 et Apolipoprotein B.....	25
3.4.4	Lipoproteine (a).....	25
3.5	Évaluation des marqueurs cardiaques.....	25
3.5.1	Lactate Déshydrogénase LDH.....	25
3.5.2	Créatine Kinase CK.....	25
3.6	Évaluation hormonal.....	26
4.	Analyse statistique.....	27
<b>IV</b>	<b>Chapitre 04 : Résultats et interprétation</b>	
1.	Analyse des renseignements personnels.....	28
2.	Analyse des résultats biologiques.....	28
2.1	Evaluation de la formule numérique sanguine.....	28
2.2	Évaluation de l'ionogramme Ca <sup>2+</sup> , Na <sup>+</sup> et K <sup>+</sup> .....	29
2.3	Evaluation de l'état d'inflammation.....	30
2.4	Evaluation du bilan lipidique.....	31
2.4.1	Evaluation du bilan lipidique classique.....	31
2.4.2	Evaluation du bilan lipidique spécialisé.....	32
2.5	Evaluation de la fonction cardiaque.....	33

2.6	Evaluation des hormones thyroïdiennes.....	33
2.7	Evaluation du statut auto-immun.....	34
2.8	Relation de l'âge de la maladie avec les paramètres biologiques.....	35
<b>V</b>	<b>Discussions</b> .....	36
	<b>Conclusion</b> .....	40
	<b>Références bibliographiques</b> .....	41
	<b>Annexe</b>	
	<b>Résumé</b>	



## Introduction

Les dysthyroïdies regroupent toutes les anomalies de la sécrétion d'hormones thyroïdiennes aboutissant soit à une hyperthyroïdie (hypersécrétion) ou à une hypothyroïdie (insuffisance de sécrétion). Par ailleurs, les maladies thyroïdiennes, pour la quasi-totalité des patients, ont pour cause des processus auto-immuns ou tumoraux probablement sous-tendus par des facteurs génétiques ou environnementaux (01)

En effet, la thyroïde est l'organe le plus concerné par la pathologie auto-immune chez l'homme, qui associe une atteinte histologique (infiltrats lymphocytaires) et la présence d'auto-anticorps circulants. Les maladies thyroïdiennes auto-immunes, toutes causes confondues, touchent environ 10 % de la population générale. Par ailleurs, l'élévation isolée des anticorps antithyroïdiens peut atteindre 22 % (02)

La pathologie thyroïdienne constitue un motif fréquent de consultation que ce soit en médecine générale ou en endocrinologie, elle a souvent une présentation insidieuse qui peut la faire méconnaître si des moyens diagnostiques adéquats ne sont pas mis en jeu. Cette difficulté justifie pour certains la mise en place de dépistages ciblés (03). En effet, Une large palette de prestations biologiques est actuellement disponible pour le diagnostic et la surveillance des dysfonctionnements thyroïdiens (03).

Actuellement, l'approche exploratoire des dysthyroïdies a bénéficié de l'amélioration de la fiabilité et la puissance diagnostique des dosages grâce à de meilleurs réactifs, utilisant notamment des anticorps monoclonaux plus spécifiques, à l'automatisation des dosages et à l'introduction de nouvelles techniques de mesure (03).

D'autre part, La thyroïdite de Hashimoto est la maladie auto-immune la plus courante de la thyroïde, considérée comme un prototype de maladies auto-immunes spécifiques à un organe. La TH présente des degrés variables de dysfonctionnement glandulaire, de présence d'anticorps antithyroïdiens et de goitre ou d'atrophie de la glande et de lymphocytes adipeux (Infiltration tissulaire). (01)

Au cours de l'insuffisance de sécrétion des hormones thyroïdiennes, il y a des pathologies qui touchent les autres systèmes du corps humain, des manifestations cardiovasculaires chez les patients atteints d'hypothyroïdie et surtout la thyroïdite auto-immune de Hashimoto ont été décrites depuis longtemps.

Dans le but de mieux comprendre les manifestations cliniques pendant l'évolution de cette maladie auto-immune, il est conventionnellement établi d'effectuer des profils biologiques classiques tels que le dosage des hormones thyroïdiennes et des anticorps représentant le statut auto-immun de la maladie. Cependant, la nécessité d'effectuer un bilan spécialisé portant sur la fonction cardiaque, touchée à long terme par l'évolution de la maladie, s'impose. Ceci représente l'objectif de notre travail visant à déterminer un nouveau profil de suivi de la maladie de Hashimoto pour une meilleure prévention des effets secondaires de cette maladie.

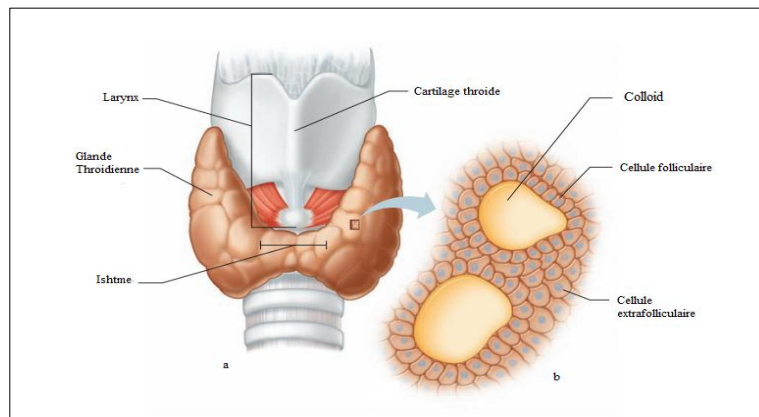
Notre méthodologie de travail consiste à effectuer un bilan standard et un autre plus spécialisée chez des patients atteints de la maladie auto-immune de Hashimoto et chez d'autres patients atteints d'une hypothyroïdie non auto-immune.

## **1. Anatomie de la glande thyroïdienne**

La thyroïde est une glande endocrine impaire et médiane située à la face antérieure du cou, sous la peau et les muscles, c'est une glande superficielle facilement palpable(04,05).

La glande thyroïde est de consistance ferme, de couleur brune rougeâtre, friable, enveloppée par une capsule fibreuse qui lui adhère. A l'état normal son poids est entre 20 et 30 g (légèrement plus chez les femmes). Sa hauteur est d'environ 6cm pour une longueur de 6 à 8cm au niveau des lobes, avec l'isthme qui fait environ 1 cm de large sur 1.5 cm de haut.

La thyroïde a la forme d'un papillon avec deux lobes latéraux réunis par un isthme. Les lobes latéraux ont la forme d'une pyramide arrondie et sont plaqués contre la trachée, ils s'étendent depuis le cartilage thyroïde jusqu'à 2 cm au-dessus du sternum. L'isthme recouvre les 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> anneaux trachéaux. Il peut s'en détacher une petite languette de parenchyme glandulaire qui monte devant la trachée, la pyramide de Lalouette (Fig. 01) (06, 07, 08,09).



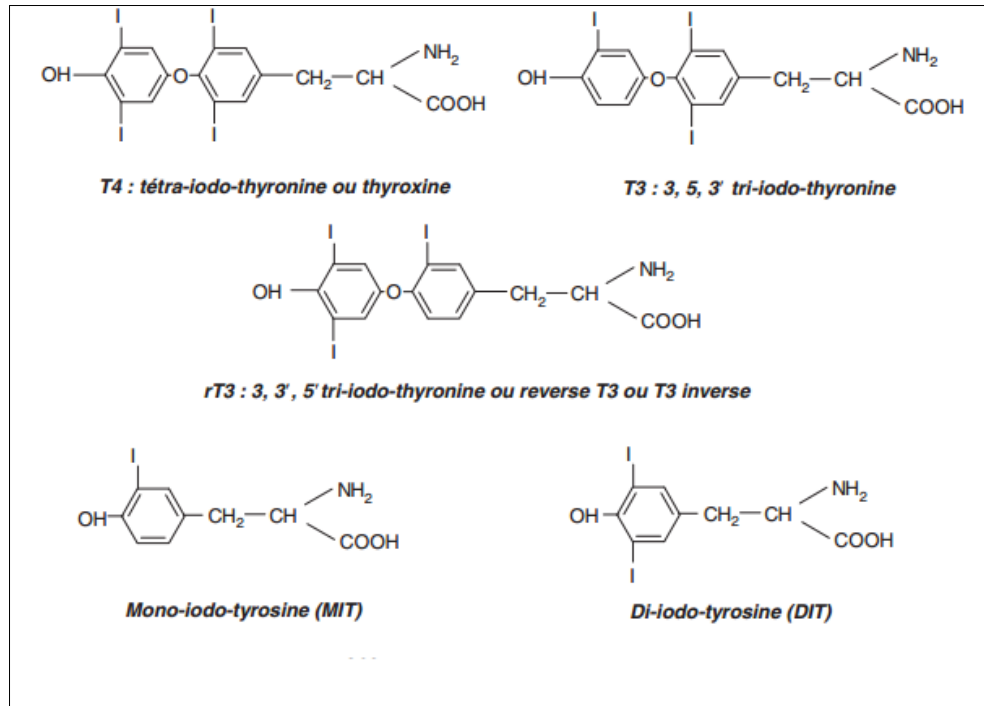
**Figure 01 : Morphologie de la glande Thyroïdienne (06)**

## **2. Physiologie thyroïdienne**

### **2.1 Biosynthèse des hormones thyroïdiennes**

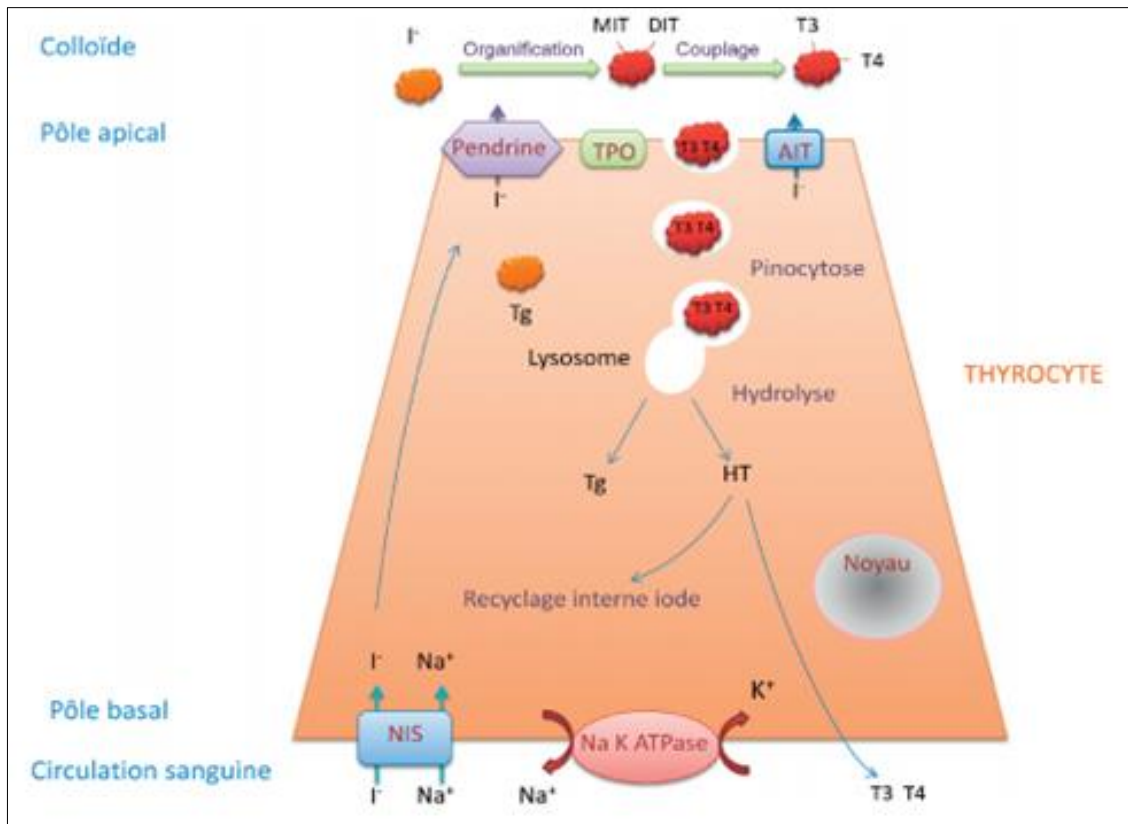
Les cellules folliculaires assurent la production des hormones thyroïdiennes sous forme de tri-iodothyronine (T<sub>3</sub>) et tétra-iodothyronine (T<sub>4</sub> ou thyroxine). Elles possèdent une structure

organique commune : la thyronine, dérivant de l'acide aminé tyrosine et comprenant deux cycles phénols réunis par un pont diphenyl-éther. Les hormones thyroïdiennes ne diffèrent que par le nombre et la position des atomes d'iode qu'elles portent (Fig.04) (04).



**Figure 04** : Structure des hormones thyroïdiennes (10)

La cellule folliculaire capte les ions iodure par l'intermédiaire du symporteur sodium iodure (NIS) sous l'effet d'un gradient sodique généré par la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase. Ces ions sont ensuite transportés du milieu intracellulaire vers le colloïde par la pendrine et l'*Apical Iodide Transporter* (AIT) notamment. Les ions iodure sont oxydés en iode libre, incorporés à la thyroglobuline grâce à la thyroperoxydase (TPO) et au système générateur d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. L'iodation de résidus tyrosine et le couplage des mono-iodotyrosine (MIT) et di-iodotyrosine (DIT) permet la formation des HT. Celles-ci sont stockées dans la thyroglobuline qui est internalisée par pinocytose. La fusion d'une vésicule et d'un lysosome permet la libération des HT par clivage protéolytique de la thyroglobuline. Les HT peuvent ensuite être déversées dans la circulation générale tandis que la désiodation des MIT et DIT permet le recyclage interne de l'iode (Fig. 03) (04).



**Figure 03 :** Représentation schématique des étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes (04).

Les hormones thyroïdiennes sont hydrophobes et se lient donc à des protéines de transport non spécifiques (albumine) et spécifiques (TBG *ThyroxinBinding Globulin* et TBPA *Thyroxin Binding Pre-Albumin*). Il est important de rappeler que seule la fraction libre, même très minoritaire (0,01 à 0,03 % de la T<sub>4</sub> et 0,1 à 0,4 % de la T<sub>3</sub>) est active. La totalité de la T<sub>4</sub> circulante provient de la production thyroïdienne, tandis que la plus grande partie de la T<sub>3</sub> est issue de la conversion périphérique de T<sub>4</sub> en T<sub>3</sub>.

La demi-vie de T<sub>3</sub> est de 24h, elle est beaucoup plus brève que la T<sub>4</sub> dont la demi-vie est de 7jours. Biologiquement la T<sub>3</sub> est plus active que la T<sub>4</sub> mais sa concentration plasmatique est plus faible. Ces hormones thyroïdiennes mises en circulation sont dégradées au niveau du foie (11, 12, 13,14).

### **2.1.1 Métabolisme de l'iode**

L'iode est le constituant essentiel à la synthèse des HT. Une thyroïde normale en contient environ 10g, principalement sous forme organique puisque moins de 1% se trouve sous forme d'iodure I. Il existe également une production endogène d'iode, par désiodation périphérique et intrathyroïdienne des HT.

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

Par ailleurs, le transfert à travers la membrane apicale n'est pas encore élucidé. Comme les ions iodure sont utilisés dans la lumière folliculaire au niveau de la membrane apicale, leur passage pourrait se faire grâce à un gradient de concentration. Un transporteur particulier, la pendrine, a quand même été identifié, mais on n'en connaît encore pas son rôle exact. Arrivé dans la lumière folliculaire, l'iodure est incorporé à une protéine, la thyroglobuline (15, 16, 17).

### **2.1.2 Synthèse de la thyroglobuline**

La thyroglobuline est une glycoprotéine spécifique de la thyroïde, stockée dans la lumière folliculaire où elle constitue jusqu'à 95% du colloïde. Elle est synthétisée par les thyrocytes et excrétée dans la lumière folliculaire. Elle est considérée comme une pro hormone thyroïdienne car c'est l'iodation de ses résidus tyrosyls terminaux qui est à l'origine de la formation des hormones thyroïdiennes proprement dites (16, 17).

### **2.1.3 Libération des hormones thyroïdiennes**

Dans le compartiment plasmatique, la fraction d'hormones libres circulante est infime, représentant 0,02 % de la T4 et 0,3 % de la T3. Les hormones restantes sont liées aux protéines plasmatiques. Les trois principales sont la TBG, la transthyréline et l'albumine qui assurent la stabilité des taux d'hormones libres plasmatiques par effet tampon.

La TBG présente une forte affinité pour la T4, mais une faible capacité de liaison. La transthyrétine et l'albumine ont une affinité moindre mais une capacité de liaison bien meilleure. Lors du déficit congénital en TBG, la T4 totale est basse alors que le taux d'hormones libres est conservé grâce à l'action compensatrice de la transthyrétine et de l'albumine. La grossesse, les œstrogènes, certains opiacés élèvent les niveaux de TBG. En conséquence, le taux de T4 totale est alors augmenté mais les fractions libres restent normales. À l'inverse, les androgènes et les glucocorticoïdes réduisent la TBG (19, 15, 18).

## **2.2 Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes**

Il existe plusieurs mécanismes de contrôle de la synthèse hormonale ; le plus important se situe au niveau central.

### **2.2.1 Régulation centrale**

La synthèse des hormones thyroïdiennes est sous le contrôle d'une glycoprotéine appelée TSH (*Thyroïde Stimuline Hormone*), produite par les cellules thyrotropes de l'hypophyse. Les récepteurs de la TSH se trouvent sur la membrane des thyrocytes. Ce sont des récepteurs couplés à une protéine G. La liaison à ces récepteurs active une adénylcyclase et phospholipase C, ce qui stimule toutes les étapes du métabolisme de la thyroïde : captation de l'iode, synthèse de la thyroglobuline, de la thyroperoxydase et la synthèse hormonale.

La TSH est sous le contrôle de l'hypothalamus, puisque sa sécrétion est stimulée par la TRH (*Thyroïde Releasing Hormone*). La T3 et la T4 exercent quant à elles un rétrocontrôle négatif, leur augmentation entraînant une diminution de la sécrétion de la TRH et une moindre sensibilité de l'antéhypophyse (20).

### **2.2.2 Rôle de l'iode dans la régulation**

L'apport d'iode conditionne le fonctionnement de la thyroïde. Une carence iodée va augmenter la sensibilité des thyrocytes à la TSH, provoquant une hypertrophie et une hyperplasie de ces cellules.

L'état nutritionnel conditionne également le niveau de désiodation périphérique. En cas de jeûne, de dénutrition ou d'hypercatabolisme, la 5' désiodase est inhibée avec diminution des taux sanguins de T3 et augmentation de ceux de T3 reverse (21,11, 22, 23).

### **2.2.3 Autres modulateurs de l'activité thyroïdienne**

Des signaux autres que la TSH et l'iode modulent également le fonctionnement de la thyroïde tels que les neurotransmetteurs produits par les extrémités axonales des nerfs du système nerveux végétatif, certaines cytokines, qui sont plutôt inhibitrices ou certains facteurs de croissance comme le FGF (*fibroblast growth factor*), IFN (*interferon*) ; IGF-1 (*insulin-like growth factor*); IL1 (*Interleukine 1*) ; TGF (*tumor growth factor*) ; TNF(*tumor necrosing factor*) (19, 16, 18).

L'autorégulation thyroïdienne correspond à des mécanismes transitoires permettant un blocage de l'iodation et de la sécrétion en cas d'excès d'iode (effet Wolf-Chaikoff).

## **3. Effets des hormones thyroïdiennes**

Les effets des HT sont variés mais s'exercent sans véritables organes cibles spécifiques. Classiquement, au cours du développement embryonnaire et fœtal, on sépare les effets métaboliques et les effets spécifiques d'organe(20).

### **3.1 Rôle dans le développement embryonnaire et fœtal**

Les HT apparaissent plus nécessaires à l'ossification qu'à la croissance, les enfants déficitaires ont un poids et une taille dans les limites de la normale mais leurs épiphyses osseuses sont peu ou pas calcifiées.

Pour le système nerveux l'appréciation d'un déficit intra-utérin est difficilement perceptible à la naissance puisque la maturation nerveuse est alors loin d'être achevée (11, 23).



### **3.2 Effets métaboliques des hormones thyroïdiennes**

L'action générale des HT est d'accroître les métabolismes. Pour le métabolisme de base, les HT augmentent la thermogénèse et la consommation d'O<sub>2</sub> dans tous les tissus. L'action des HT sur le métabolisme glucidique est d'accélérer l'absorption intestinale de glucose en accroissant la glycogénolyse et en réduisant la glucogénèse et la néoglucogénèse d'origine protidique ou lipidique d'où leur effet hyperglycémiant. Le métabolisme protidique est également affecté par les HT en stimulant la synthèse et le catabolisme protidiques. L'action des HT sur le métabolisme lipidique est complexe avec une action stimulatrice de la synthèse du cholestérol aux concentrations physiologiques mais inhibitrices à des concentrations supérieures.

Par ailleurs, les HT augmentent la synthèse de vitamines et des coenzymes dont elles dérivent. Elles augmentent aussi la cétogénèse et l'absorption intestinale du calcium (11,24).

### **3.3 Effets spécifiques d'organes**

#### **3.3.1 Os et squelette**

Les hormones thyroïdiennes agissent à la fois sur la synthèse et la destruction osseuse, la destruction étant quand même un peu plus active que la synthèse. Par conséquent, une ostéoporose peut apparaître dans les hyperthyroïdies, réversible au retour à l'euthyroïdie (25).

#### **3.3.2 Muscles et cœur**

Ces hormones ont une action sur les protéines musculaires, en particulier la myosine. Au niveau cardiaque, la T3 et la T4 ont un effet chronotrope (augmentent la fréquence cardiaque), ionotrope (augmentent la force de contraction), et dromotrope (facilite la vitesse de conduction). Les muscles lisses sont également concernés, comme ceux impliqués dans la motilité intestinale. Une augmentation du métabolisme thyroïdien les stimule, accélérant le transit jusqu'à provoquer une diarrhée (25).

### **3.3.3 Le système nerveux**

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans le développement et la maturation du système nerveux. Une carence à la naissance ou pendant les premières années de vie peut conduire à un retard mental plus ou moins important. Chez l'adulte, un manque d'hormones va ralentir l'intellect, le sujet devient léthargique. Au contraire, un sujet qui reçoit un excès d'hormones thyroïdiennes est hyper-irritable et réagit excessivement à son environnement(15).

### **3.3.4 Le système reproducteur**

La thyroïde intervient dans le déroulement de la puberté, une hypothyroïdie peut être responsable d'un retard. Chez l'adulte, un dysfonctionnement thyroïdien perturbe la fertilité et la sexualité (15).

## **4. Pathologies thyroïdiennes**

Les dysfonctionnements de la glande thyroïde ont des répercussions multiples sur la santé, principalement au niveau du cœur, du poids, du système digestif, de la température corporelle, de la peau et sur le caractère.

Les maladies de la thyroïde sont nombreuses et peuvent conduire à un manque (hypothyroïdie) ou au contraire à un excès d'hormones thyroïdiennes (hyperthyroïdie). Dans certains cas, la thyroïde peut augmenter de volume et former un goitre. Elle peut également être le siège du développement de nodules qui correspondent le plus souvent à un kyste ou adénome bénin et plus rarement à un cancer de la thyroïde (26).

### **4.1 Hyperthyroïdie**

L'hyperthyroïdie constitue l'ensemble des troubles liés à l'excès d'hormones thyroïdiennes au niveau des tissus cibles; on parle de syndrome de thyrotoxicose, auquel s'associent des troubles variés selon l'étiologie. La prévalence est élevée mais variable selon les pays (0,2 à 1,9 % toutes causes confondues). La sex-ratio est d'environ 7 (femme/homme) (27).

#### **4.1.1 Physiopathologie**

Une imprégnation excessive des tissus en hormones thyroïdiennes provoque un hyper métabolisme de ces tissus. Une augmentation de la consommation en O<sub>2</sub> est corrélée expliquant la symptomatologie cardiaque. L'hyperthyroïdie est en rapport, dans la très grande majorité des cas, avec un trouble périphérique autonome

#### **4.1.2 Hyperthyroïdies d'origine auto-immune**

- ***Maladie de Basedow (Grave disease)***

Il s'agit de la plus fréquente des causes d'hyperthyroïdie. Elle atteint 1,9 % des femmes et 0,4 % des hommes (soit 1 % de la population). Elle touche surtout la femme jeune. C'est une maladie auto-immune due à des anticorps stimulant le récepteur de la TSH. Elle survient sur un terrain génétiquement prédisposé (28).

- **Thyroïdite du post-partum**

Il s'agit d'une variété de thyroïdite auto-immune. Elle touche environ 5 % des femmes dans les semaines suivant l'accouchement, mais passe souvent inaperçue. Elle peut récidiver après chaque grossesse. Elle se manifeste par une hyperthyroïdie transitoire de la glande suivie d'une hypothyroïdie transitoire. Elle s'accompagne d'anticorps anti-TPO très positifs(28).

- **Thyroïdite de Hashimoto**

Elle peut être responsable dans la phase initiale d'une hyperthyroïdie, ou «hashi toxicose» avant d'installation de l'hypothyroïdie. Elle est caractérisée par l'absence d'anticorps anti récepteur de la TSH et la présence d'anticorps anti-TPO à un titre élevé (28, 29).

- **Nodules thyroïdiens hypersécrétants**

Ces nodules se manifestent à un âge plus avancé que la maladie de Basedow. Ils se traduisent par un syndrome de thyrotoxicose pur, sans atteinte oculaire, On distingue le goitre

multi nodulaire toxique qui constitue l'évolution naturelle des goitres multi nodulaires anciens. Ainsi que l'adénome toxique qui est dû dans la plupart des cas à une mutation somatique, activatrice du récepteur de la TSH (28,29).

#### **4.1.3 Hyperthyroïdies iatrogènes**

Les produits de contraste iodés et surtout certains médicaments (amiodarone, Cordarone: 75 mg d'iode/comprimé) peuvent être responsables d'une thyrotoxicose. Les hormones thyroïdiennes prises dans un but d'amaigrissement peuvent également entraîner une thyrotoxicose. Les interférons intervenant dans la régulation de l'immunité sont actuellement une cause importante de dysthyroïdie iatrogène (27).

#### **4.2 Hypothyroïdie**

C'est un syndrome caractérisé par une carence en hormones thyroïdiennes et ses effets périphériques. L'hypothyroïdie est moins fréquente, à l'inverse de l'hyperthyroïdie, elle s'installe de façon lente et progressive. Plus fréquente chez les femmes de plus de 50 ans, l'hypothyroïdie peut avoir une origine périphérique due à l'hypofonctionnement de la glande thyroïde ou centrale (dysfonctionnement de l'axe thyroïdienne). Elle est favorisée par le post-partum, les antécédents familiaux auto-immuns (30).

##### **4.2.1 Physiopathologie**

Ensemble des manifestations liées à l'insuffisance, l'imperfection ou la non utilisation de la sécrétion thyroïdienne. Plus courant chez les femmes de plus de 50 ans, l'hypothyroïdie peut avoir au contraire de l'hyperthyroïdie une origine périphérique ou central (30,31)

##### **4.2.2. Thyroïdites non auto-immunes**

###### **▪ Thyroïdite subaiguë de De Quervain**

Il s'agit d'une inflammation du parenchyme thyroïdien qui conduit à des douleurs cervicales intenses, avec un tableau initial de thyrotoxicose. L'examen histologique montre une destruction des follicules, ce qui explique la thyrotoxicose initiale par relargage des stocks

d'hormones thyroïdiennes contenues dans la colloïde et la survenue secondaire (environ 1 à 3 mois) d'une hypothyroïdie, transitoire le plus souvent(31).

- **Thyroïdites iatrogènes**

Elles sont comparables à la thyroïdite de Quervain dans leurs mécanismes lésionnels et dans leurs phases cliniques (thyrotoxicose puis hypothyroïdie). Elles sont souvent silencieuses mais peuvent parfois être douloureuses. Elles sont secondaires à une réaction inflammatoire suite à la prise de traitements comme les interférons et les traitements iodés (31).

#### **4.2.3 Origine Thyroïdites auto-immunes ou thyroïdites chroniques lymphocytaires**

- **Thyroïdite du post-partum auto-immune**

Elle présente les mêmes mécanismes auto-immuns avec souvent un petit goitre. La thyrotoxicose initiale transitoire (vers les 2 mois post-partum (PP)) est aussi observée, puis l'évolution se fait vers l'hypothyroïdie (3e au 6e mois PP). L'hypothyroïdie est récessive dans l'année le plus souvent mais peut être définitive. Elle est souvent non diagnostiquée, les symptômes étant attribués aux conséquences de la grossesse, au manque de sommeil. Sa fréquence est estimée à 5 % des grossesses (27).

- **Thyroïdite atrophique**

Elle s'accompagne d'une atrophie de la glande thyroïde, touche surtout la femme âgée. Les anticorps anti-TPO sont présents à un titre moins élevé (27).

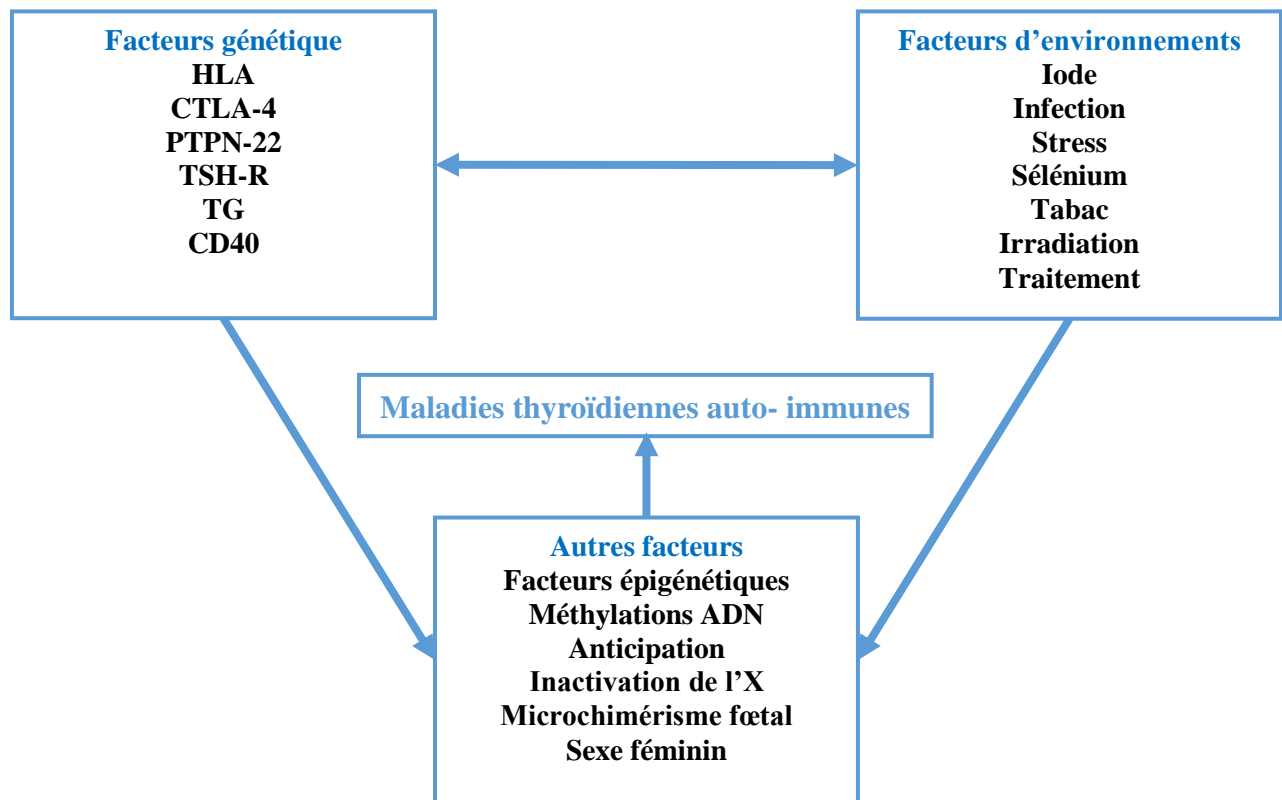
- **Thyroïdite de Hashimoto**

Elle est accompagnée de goitre avec infiltration lymphoplasmocytaire de la glande. Elle touche surtout la femme d'âge moyen, s'accompagne de titres très élevés d'anticorps anti-TPO, plus accessoirement d'anticorps anti-TG. La thyroïdite de Hashimoto peut être associée ou succéder à une maladie de Basedow, ce qui explique l'évolution spontanée de certaines hyperthyroïdies basedowiennes vers l'insuffisance thyroïdienne (30, 31).

## 1. Auto-immunité thyroïdienne

Les maladies thyroïdiennes auto-immunes sont fréquentes. Elles représentent 30% des maladies spécifiques d'organes et un large spectre de manifestations cliniques parfois totalement opposées telles que, par exemple, l'hypothyroïdie ou thyroïdite de Hashimoto et l'hyperthyroïdie ou maladie de Basedow. Le seul élément commun à toutes ces formes de maladies est la présence d'infiltrat lymphocytaire intra-thyroïdien. Cet infiltrat est le plus souvent associé à de forts titres d'anticorps circulants spécifiques d'autoantigènes thyroïdiens.

La maladie auto-immune intervient en général sur un terrain génétique prédisposé et peut être induite par des facteurs environnementaux (Fig. 06) (31).



**Figure 06 :** Facteurs étiologiques de l'auto-immunité thyroïdienne(32).

Les principaux antigènes du follicule thyroïdien sont représentés par :

### **1.1 Anticorps anti-thyropéroxydase**

Ce sont des IgG qui fixent le complément et ont la capacité de médier des réactions de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps. Leur taux est corrélé à l'abondance de l'infiltrat lymphocytaire thyroïdien(33).

Ces auto-anticorps sont surtout présents en cas de thyroïdite de Hashimoto à des titres très élevés, mais peuvent se voir également dans d'autres pathologies thyroïdiennes auto-immunes (maladie de Basedow, thyroïdite atrophiante, thyroïdite du post-partum, thyroïdite auto-immune asymptomatique).

Dans la population générale sans dysfonction thyroïdienne, la prévalence d'anticorps anti-TPO est de 10-12% ; elle est plus importante chez la femme et augmente avec l'âge (35, 37).

### **1.2 Anticorps anti-thyroglobuline**

Historiquement, ce sont les premiers anticorps antithyroïdiens reconnus. Ils sont de type IgG, moins souvent IgM ou IgA. Ils n'ont pas de rôle pathogène, ne fixent pas le complément.

En pratique clinique, leur dosage dans le cadre des pathologies thyroïdiennes auto-immunes n'est indiquée qu'en cas de forte suspicion clinique et /ou échographique, en cas d'absence d'anticorps anti-TPO, puisque l'immunisation se fait conjointement contre la TPO et la TG, les anticorps anti-TPO apparaissant plus tôt et étant mieux détectés (34).

Les anticorps anti-Tg sont présents chez 10% de la population générale, mais seulement 3% de la population présente des anticorps anti-Tg sans anticorps anti-TPO détectables (35).

### **1.3 Anticorps anti récepteur de la TSH**

Ce sont des anticorps de type IgG1, qui contrairement aux anticorps anti-TPO et anti-TG sont pathogènes, en stimulant ou en inhibant les actions du récepteur de la TSH. Les anticorps stimulants et bloquants peuvent coexister chez le même patient et leur

concentration changer dans le temps. La présentation clinique (hyperthyroïdie ou hypothyroïdie) dépend de l'affinité et de la concentration relative de l'anticorps dominant. Ils sont présents dans 60 – 90% des maladies de Basedow (36).

#### **1.4 Anticorps anti-cytoplasme thyroïdiens et anticorps anti-colloïde thyroïdiens**

Les anticorps anti-cytoplasme thyroïdien correspondent aux anticorps anti-TPO; les anticorps anti-colloïde thyroïdiens peuvent être assimilés aux anticorps anti-TG. Les anticorps anti-colloïde thyroïdiens sont de deux types : anti-CA1, premier antigène du colloïde, la thyroglobuline et anti CA-2, deuxième antigène du colloïde, qui est un antigène protéique non iodé minoritaire du colloïde(38).

## **2. La thyroïdite d'Hashimoto**

### **2.1 Définition**

La thyroïdite de Hashimoto (TH) est la plus fréquente des thyroïdites lymphocytaires chroniques. Sa définition, non consensuelle, repose sur l'association d'un goitre et d'auto-anticorps antithyroïdiens, avec ou sans hypothyroïdie et sur le plan histologique par une infiltration lymphocytaire avec atrophie, fibrose et des cellules éosinophiles(39). L'évolution se fait vers une atrophie de la glande, souvent plusieurs années après l'apparition de l'hypothyroïdie.

### **2.2 Base auto immune de la maladie de Hashimoto**

#### **2.2.1 Lymphocyte B**

Les cellules du tissu thyroïdien des patients avec la TH sont activées comme indiqué par leur capacité à sécréter des anticorps antithyroïdiens spontanément *in vitro*. Ainsi, la thyroïde peut être un site majeur pour la sécrétion d'anticorps thyroïdiens comme il est démontré dans le déclin dans le sérum des concentrations d'anticorps thyroïdiennes après la chirurgie et pendant l'administration de médicaments antithyroïdiens aux patients atteints de ce trouble. Cependant, il y a aussi la preuve que les tissus lymphoïdes extrathyroïdiens peuvent contribuer à la production d'anticorps (40, 41)



Le nombre de plasmocyte est augmenté chez les patients atteints de la TH. Les cellules B CD79 alpha+ constituaient presque la moitié des cellules dans l'infiltration lymphatique mononucléaire chez les patients atteints de la TH. Le foyer de destruction des follicules thyroïdiens et les thyrocytes étaient visibles sur les sites d'accumulation des cellules plasmatisques (34).

Les niveaux d'IgG et IgG4 sont positivement corrélés avec les titres d'anti TG et anti TPO. Cette observation suggère qu'au moins un petit nombre de patients avec HT avec des titres élevés d'anticorps antithyroïdiens peuvent également souffrir de la thyroïdite liée aux IgG4 (42).

### **2.2.2 Lymphocytes T**

Les lymphocytes T CD4+ excités de manière excessive ont un rôle principal dans la pathogenèse de la TH. Les cellules T effectuent deux fonctions dans la pathogenèse de TH. Les Th2 conduisent à une stimulation excessive et à la production des cellules B et les cellules plasmatisques qui produisent des anticorps contre les antigènes thyroïdiens conduisant à une thyroïdite (43).

Les cellules Th1 et Th2 produisent de l'IFN $\gamma$  et l'IL-4, respectivement, les polymorphismes du gène IFN $\gamma$  et IL-4, qui sont liés à une production plus élevée d'IFN $\gamma$  et d'IL-4 inférieure, sont plus fréquents chez les patients atteints de TH sévère que chez ceux qui ont une TH légère (44).

Les cellules Th1 activent la cytotoxicité des lymphocytes et macrophages, qui affectent directement le tissu de la thyroïde en détruisant les cellules folliculaires thyroïdiennes. Dans les tissus de la thyroïde chez les patients atteints de TH les cellules Th1 sont les cellules prédominantes.

Des études d'histopathologies ont montré que plus de cellules T ont été observées dans TH à la fois dans le parenchyme et dans les infiltrations lymphatiques. Dans la TH, les follicules thyroïdiens endommagés avec thyrocytes apoptotiques (noyaux pycnotiques, cytoplasme condensé avec mitochondries élargies et réticulum endoplasmique cisternes) étaient visibles dans cette zone.

Un certain nombre de cellules T CD4 + dans les infiltrats thyroïdiens dans TH étaient significativement diminué dans l'interstitiel (34).

### **2.3 Antigènes thyroïdiens et auto-anticorps de la TH**

Les principaux antigènes thyroïdiens sont la thyroglobuline et la thyroperoxydase, leur localisation, leur poids moléculaire, leur fonction et la fonction des anticorps qui leur sont associés sont rassemblés dans le tableau I(45).

La thyroglobuline est reconnue par des autoanticorps anti-TG au niveau d'un nombre limité d'épitopes. La thyroperoxydase connue auparavant comme l'antigène microsomal, est une hémoprotéine dont le groupe prosthétique est vraisemblablement la protoporphyrineIX. Elle possède 2 à 6 épitopes reconnus par les anticorps anti-TPO(46).

Les Ac anti-TG sont habituellement des IgG, moins fréquemment des IgA ou des IgM. Les Ac anti-TG ne reconnaissent qu'un nombre limité d'épitopes sur la molécule de TG. Le rôle pathogène de ces anticorps n'est pas apparent. Ils peuvent constituer des complexes immuns circulants ou fixés dans le tissu thyroïdien (47).

Les Ac anti-TPO sont habituellement des IgG beaucoup plus rarement des IgA ou des IgM. Les Ac anti TPO fixent le complément, ce qui leur donne un effet potentiel de cytotoxicité. Il semble également capable de médier l'ADCC. Les Ac anti-TPO spontanés ne reconnaissent que deux à six épitopes de la molécule de TPO. Dans certains cas, les Ac anti-TPO sont capables d'inhiber l'activité de l'enzyme. Le degré d'inhibition est indépendant du titre des Ac. Les molécules d'anticorps inhibitrices semblent reconnaître des épitopes particuliers de la molécule(47).

**Tableau I** Les principaux autoantigènes thyroïdiens de Hashimoto (45).

Antigène	Fonction	PM	Site	Fonction anticorps
TPO	Enzyme	100kD	Pôle apical cytoplasme	cytotoxicité par complément + ADCC
TG	Prohormone	600kD	Pôle apical pôle basal colloïde Sérum	antihormones

## 2.4 Diagnostic

Le diagnostic du syndrome de Hashimoto s'effectue en pratiquant un dosage sanguin des hormones thyroïdiennes qui sont abaissées, ainsi qu'un dosage sanguin de la TSH qui est augmenté. Le dosage sanguin des anticorps dirigés contre la thyroïde, les anticorps anti-TPO, confirme le diagnostic lorsque ils sont élevés. Une échographie de la thyroïde peut révéler la présence d'un goitre. (48)

## 2.5 Traitement et évolution

Le traitement consiste à administrer pendant de nombreuses années, voire le plus souvent à vie des hormones thyroïdiennes, comme l'hormone T4, identique à celle produite par la glande thyroïde, afin de compenser l'insuffisance de production de la glande. Ce traitement n'agit pas sur l'origine de la maladie, la cause étant d'origine immunitaire, mais permet à la thyroïde de mieux fonctionner et permet de mener une vie normale.

Le traitement dépend également du volume du goitre. Lorsque le goitre est de volume peu important, l'absence de traitement est parfois envisagée, mais une surveillance régulière doit être effectuée. Lorsque le diagnostic de la maladie de Hashimoto est effectué très précocement avant que la glande thyroïde ne soit trop volumineuse, le traitement médicamenteux permet le plus souvent de stabiliser voir de diminuer ou même de normaliser le volume de la thyroïde (48).

Généralement, le suivi conventionnel de la maladie de Hashimoto se fait par le dosage des TSH et T4 pour régler le dosage du traitement. Cependant, les effets secondaires du traitement, le taux élevé des Ac anti-TPO et Ac anti-TG dans la circulation sanguine, la perturbation de la TSH, T3 et T4 au cours de la maladie ainsi que l'atteinte du cœur durant l'évolution de la maladie de

Hashimoto impose la nécessité d'effectuer un bilan spécialisé portant sur la fonction cardiaque en plus d'analyses générales contenant un bilan lipidique, FNS, Ionogramme et CRP.

## **1. Matériel biologiques**

Ce travail a été réalisé au niveau de laboratoire privé du Docteur KHELIFA Bilel et au sein du laboratoire de biochimie du CHU Ibn Rochd à ANNABA.

L'étude a été portée sur une population de 14 sujets atteints de la thyroïdite de Hashimoto ayant un âge compris entre 24 ans et 87 ans et 05 sujets témoins atteints hypothyroïdie ayant un âge compris entre 29 et 43 ans. Le groupe de patient atteint de la TH à une moyenne d'âge d'évolution de la maladie égale à 18ans.

Le choix des patients a été effectué au niveau du service de Médecine Interne au sein de l'hôpital OKBI Hakim.

## **2. Matériel non biologiques**

Les réactifs et les automates utilisés pour la réalisation des paramètres biologiques sont mentionné dans l'annexe 01

## **3. Méthodes**

### **3.1 La fiche d'enquête**

La fiche d'enquête est un document contenant des renseignements personnels des patients (âge et sexe) ainsi que des informations cliniques radiologiques et biologiques. (Annexe 02)

La partie biologique de la fiche d'enquête comprend d'abord un profil général représenté par la formule numérique sanguine, l'ionogramme et la CRP, un profil spécialisé est ensuite élaboré constitué de bilan lipidique et des marqueurs cardiaques ainsi qu'un profil hormonal thyroïdien de diagnostic de la maladie de Hashimoto.

### **3.2 Les prélèvements sanguins**

Les échantillons sanguins ont été prélevés après 12 heures de jeûne au niveau de la veine du coude et mis dans des tubes héparines et des tubes contenant l'EDTA. Le sang prélevé a été centrifugé à 3500 t.p.m pendant 10 min. Le surnageant (sérum) est utilisé pour le dosage des

paramètres biochimiques. Le sang total des tubes EDTA est utilisé pour le comptage de la formule numérique sanguin.

### **3.3 Évaluation du profil général**

#### **3.3.1 La formule numérique sanguine FNS**

Le comptage de la formule numérique sanguin a été réalisé par un system automatisé MINDRY COULTER selon le principe d'analyse par impédance qui permet de compter les érythrocytes, les leucocytes et les thrombocytes.

Les cellules mises en suspension dans un liquide conducteur et guidées à travers un petit orifice cylindrique vont déclencher lors de leur passage entre deux électrodes immergées dans ce liquide une augmentation de la résistance électrique (variation d'impédance) qui génère une impulsion électrique. Le nombre d'impulsions correspond au nombre de cellules ayant franchi l'orifice. L'amplitude de l'impulsion est proportionnelle au volume de la cellule. Les impulsions sont ensuite classées dans différents canaux selon leur amplitude, ce qui permet la construction d'histogrammes de distribution volumétrique (49).

#### **3.3.2 L'ionogramme Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> et Ca<sup>2+</sup>**

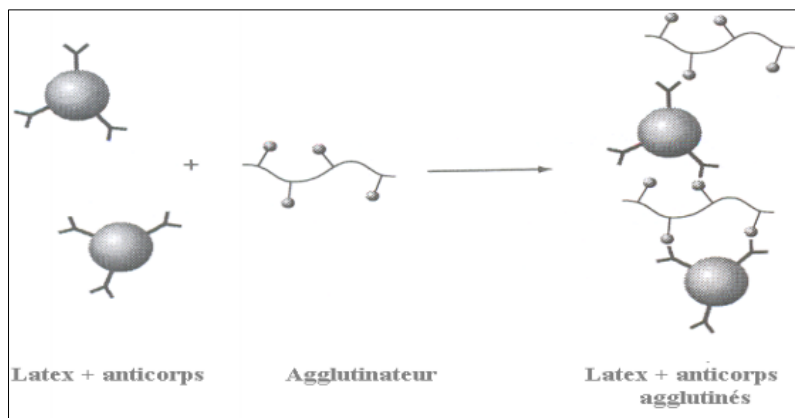
Les mesures d'électrolytes (sodium Na<sup>+</sup> et potassium K<sup>+</sup>) dans le sang étaient effectuées en utilisant la photométrie à flamme (50) selon laquelle un échantillon dilué avec une concentration connue d'un ion de référence (habituellement le lithium ou le césium) est transformé en aérosol et passe à travers une flamme excitant les cations. Ceux-ci retransmettent l'énergie sous forme de lumière à différentes fréquences, l'amplitude de cette émission est proportionnelle à la concentration des ions dans l'échantillon (51).

Le dosage du calcium se fait par la technique d'ArsenazoIII ou à pH légèrement acide et en présence d'ion de calcium, le métallo-chromogène ArsenazoIII forme un complexe coloré, dont l'absorbance mesurée à 650 nm est proportionnelle à la concentration en calcium dans le plasma (52, 53,54).

### 3.3.3 La Protéine Réactive C (CRP)

Le Turbilatex CRP est un essai quantitatif immuno-turbidimétrique destiné à déterminer la protéine réactive C (CRP) dans le sérum ou le plasma humain.

Les particules de latex enrobées d'anticorps humains anti-CRP sont agglutinées lorsqu'elles sont mélangées aux échantillons qui contiennent la CRP (Fig. 07). L'agglutination cause une variation de l'absorbance qui dépend du contenu de la CRP dans l'échantillon du patient qui peut être quantifié en comparaison avec un calibrateur d'une concentration connue de la CRP (55,63).



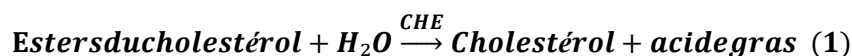
**Figure07** : Illustration de la méthode Immuno-turbidimétrie CRP Latex (56,63).

## 3.4 Évaluation du profil Lipidique

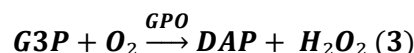
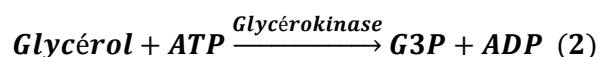
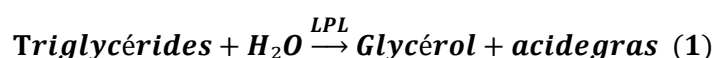
### 3.4.1 Cholestérol total et Triglycéride plasmatique

Le dosage du cholestérol total et des triglycérides se fait par une technique enzymatique colorimétrique. Après quelques réactions chimiques la forme simple du cholestérol et des triglycérides reliée avec un chromogène mesurable par spectrophotomètre à une longueur d'onde de 505 nm pour donner une concentration proportionnelle à la concentration du cholestérol et des triglycérides (57, 58,59).

- Réactions du cholestérol



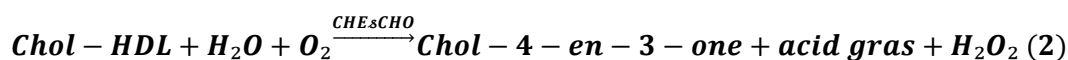
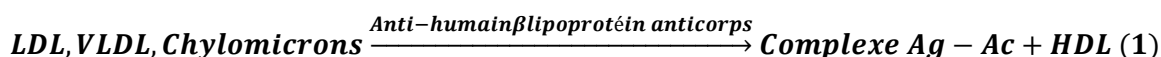
- Réactions des triglycérides



### 3.4.2 Cholestérol HDL et LDL

Le dosage du HDL selon la méthode immuno FS est une méthode en phase homogène sans étape de centrifugation. Des anticorps dirigés contre les lipoprotéines humaines sont utilisés pour former des complexes antigènes-anticorps avec les LDL, les VLDL et les chylomicrons, de sorte que seul le HDL est mesuré de façon sélective par un dosage enzymatique de cholestérol (61,60).

- Réaction du Cholestérol HDL





Le cholestérol LDL est déterminé à partir des taux du cholestérol total, du cholestérol HDL et des triglycérides par la formule modifiée de Friedwald (60):

$$\text{Chol-LDL} = \text{Chol total} - \text{Chol-HDL} - (\text{TG} / 5).$$

### 3.4.3 Apolipoprotéine A-1 et Apolipoprotein B

Le dosage d'Apolipoprotéine A-1 et Apolipoprotein B se fait par la méthode immuno-turbidimétrique où se forme un précipité en présence d'un antisérum spécifique qui est mesuré à 340 nm (60).

### 3.4.4 Lipoproteine (a)

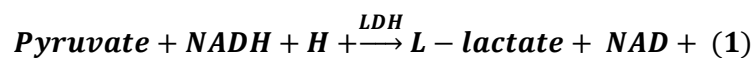
Le dosage de la Lipoproteine (a) se fait par la méthode immuno-turbidimétrie avec particules de latex sensibilisées par les anticorps spécifiques réagissant par une réaction d'agglutination avec les particules de latex recouvertes d'anticorps anti-Lp(a). Le précipité est mesuré à 552 nm (60).

## 3.5 Évaluation des marqueurs cardiaques

### 3.5.1 Lactate Déshydrogénase LDH

Le dosage de la LDH se fait par une technique enzymatique exploitant la réaction bidirectionnelle catalysée par l'enzyme. Des méthodes de dosage ont été développées, soit dans le sens pyruvate-lactate soit dans le sens lactate-pyruvate en suivant la disparition ou l'apparition du NADH. L'activité de la LDH est mesurée, soit directement à 340 nm en continu (64).

*Réaction de la LDH*

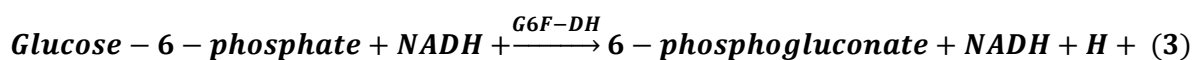
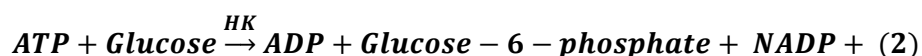


### 3.5.2 Créatine Kinase CK

La créatine kinase (CK) catalyse le transfert réversible d'un groupe de phosphates de la phosphocréatine vers l'ADP. Cette réaction s'accouple avec d'autres réactions catalysées par

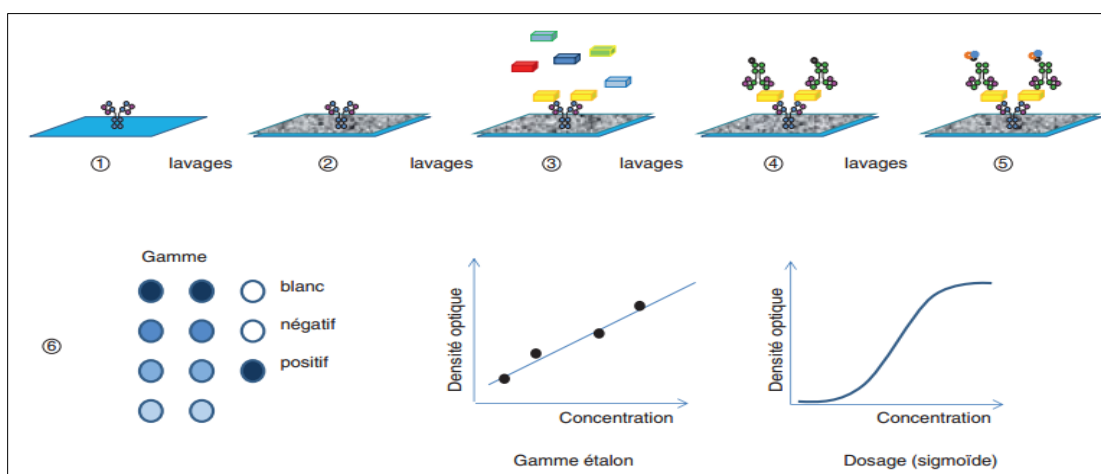
l'hexokinase (HK) et par la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6F-DH). La vitesse de formation de NADPH, déterminée par spectrophotométrie à une longueur d'onde 340 nm, est proportionnelle à la concentration catalytique en CK présente dans l'échantillon testé (65, 66).

### Réaction de la CK



### 3.6 Évaluation hormonal

Le principe du dosage de la TSH, FT3, FT4 anti-TPO anti-TG associe la méthode immuno-enzymatique sandwich en deux étapes à une détection finale en fluorescence (ELFA). La valeur du signal de fluorescence est proportionnelle à la quantité d'anticorps ou antigène présent dans l'échantillon.



**Figure08:** les différentes étapes de la technique ELISA de type sandwich (62).

#### 4. Analyse statistique

Les résultats quantitatifs des différentes évaluations réalisées sont exprimés en moyenne  $\pm$ S.E.M (*Standard Error of the Mean*). Les résultats sont traités statistiquement par le t-test pour comparaison entre deux groupes. Le seuil de signification est supérieur à 95% ( $p < 0.05$ ), tel que :

( $p > 0.05$ ) désigne un effet non significatif.

( $p \leq 0.05$ ) désigne un effet significatif.

L'ensemble des traitements statistiques a été réalisé à l'aide du logiciel Graph Pad Prism, version 5.0.

## 1. Analyse des renseignements personnels

L'étude a été réalisée sur une population qui regroupe 19 patients de sexe et âge différents. Ils sont répartis en deux groupes :

- Groupe Hashimoto (n=14)
- Groupe Hypothyroïdie non auto-immun (n=5)

La répartition de la population générale par sexe est illustrée dans le tableau (02) représenté ci-dessous.

**Tableau 02 :** Renseignements personnels des patients atteints de la TH et ceux atteints d'une hypothyroïdie non auto-immune.

Chaque valeur représente les moyennes  $\pm$  S.E.M. des deux groupes de patients étudiés (14 et 5 respectivement). Les données ont été analysées par le t- test. \*: signifie une différence significative ( $p < 0,05$ ), ns : signifie une différence non significative ( $p > 0,05$ ).

	Sexe (F)	Age (année)	Poids (Kg)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )
<b>Hashimoto</b>	<b>93%</b>	<b>42,9<math>\pm</math>11,9</b>	<b>72,2<math>\pm</math>13,4</b>	<b>28,2 <math>\pm</math>4,4 (ns)</b>
<b>Hypothyroïdie</b>	<b>100%</b>	<b>44,6<math>\pm</math>9,5</b>	<b>81,6<math>\pm</math>8,3</b>	<b>29,7<math>\pm</math> 3.6</b>

Parmi les 19 patients inscrits dans cette étude, 5.3 % (n = 1) étaient des hommes et 94.7% (n = 18) étaient des femmes. La répartition de la population selon le sexe montre une forte prédominance féminine avec un sexe ratio H/F de 0,05.

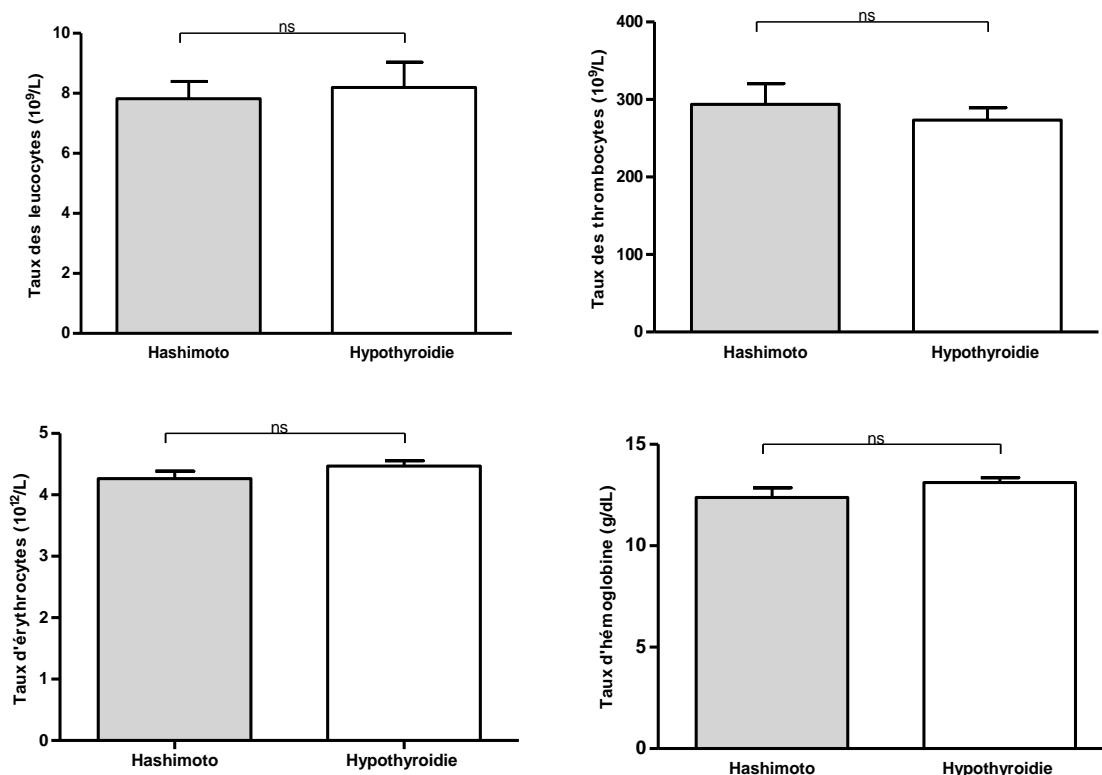
Il est remarqué également que les patients des deux groupes d'étude ont la même tranche d'âge (la quarantaine).

Concernant l'IMC, l'analyse statistique des résultats n'a montré aucune différence significative ( $p > 0,05$ ).

## 2. Analyse des résultats biologiques

### 2.1 Evaluation de la formule numérique sanguine

La figure 07, illustrant les résultats de la FNS, montre qu'il n'y a pas une différence significative entre les deux groupes. Toutefois, il a été noté une leucocytose chez 03 patients, une anémie modérée chez 02 patients et une thrombocytose chez 02 autres patients atteints de la TH. Quant aux patients atteints d'une hypothyroïdie non-auto-immune, une leucocytose chez un seul patient a été remarqué.

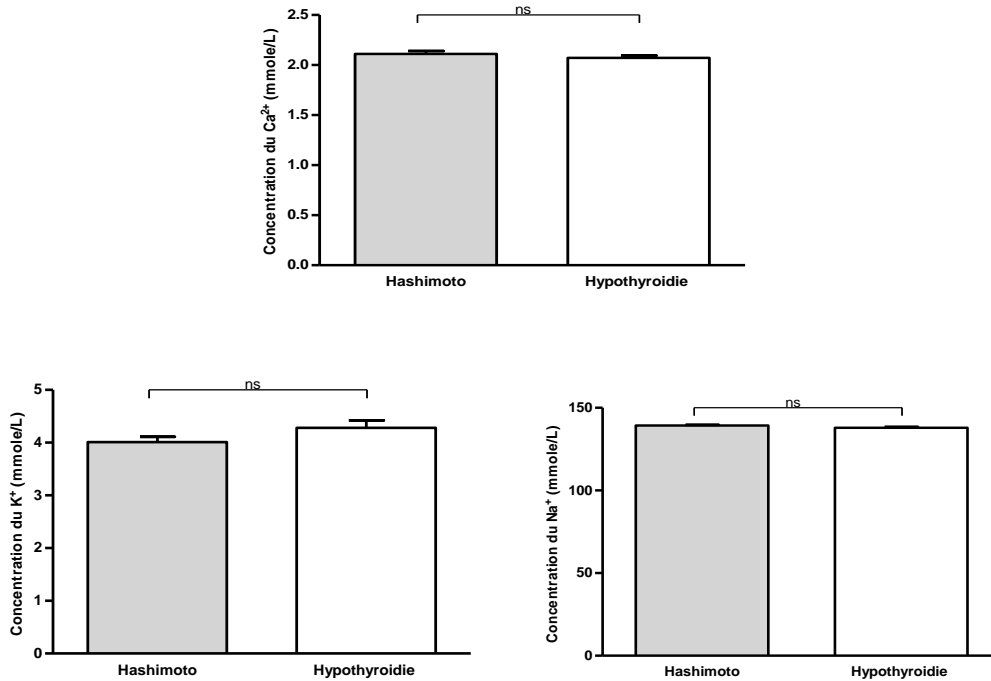


**Figure07 :** Comparaison de la formule numérique du sang chez les patients atteints de la TH et ceux atteints d'une hypothyroïdie non auto-immune.

Chaque barre représente les moyennes  $\pm$  S.E.M. des deux groupes de patients étudiés (14 et 5 respectivement). Les données ont été analysées par le t- test. \*: signifie une différence significative ( $p < 0,05$ ), ns : signifie une différence non significative ( $p > 0,05$ ).

## 2.2 Evaluation de l'ionogramme Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup> et K<sup>+</sup>

Les résultats des électrolytes, regroupés dans la figure 08, montrent qu'il n'y a pas une différence significative ( $p > 0,05$ ) entre les deux groupes étudiés, cependant, une hypocalcémie chez 12 patients atteints de la TH et chez tous les patients atteints de l'hypothyroïdie non auto-immune a été signalée.

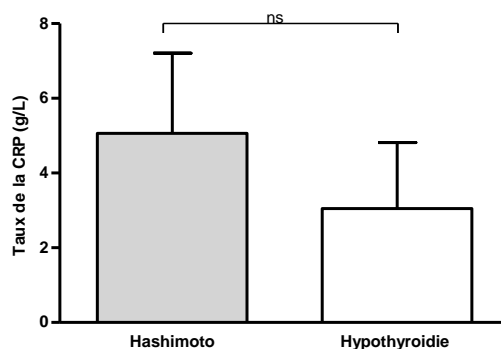


**Figure08 :** Comparaison de l'ionogramme  $Ca^{2+}$ ,  $K^+$  et  $Na^+$  chez les patients atteints de la TH et ceux atteints d'une hypothyroïdie non auto-immune.

Chaque barre représente les moyennes  $\pm$  S.E.M. des deux groupes de patients étudiés (14 et 5 respectivement). Les données ont été analysées par le t- test. \*: signifie une différence significative ( $p < 0,05$ ), ns : signifie une différence non significative ( $p > 0,05$ ).

### 2.3 Evaluation de l'état d'inflammation

Les résultats de l'état inflammatoire qui sont représentés par la figure 09 montrent une augmentation du taux de la CRP chez le groupe Hashimoto comparé aux deuxième groupe d'étude, cette différence reste non significative ( $p > 0,05$ ).

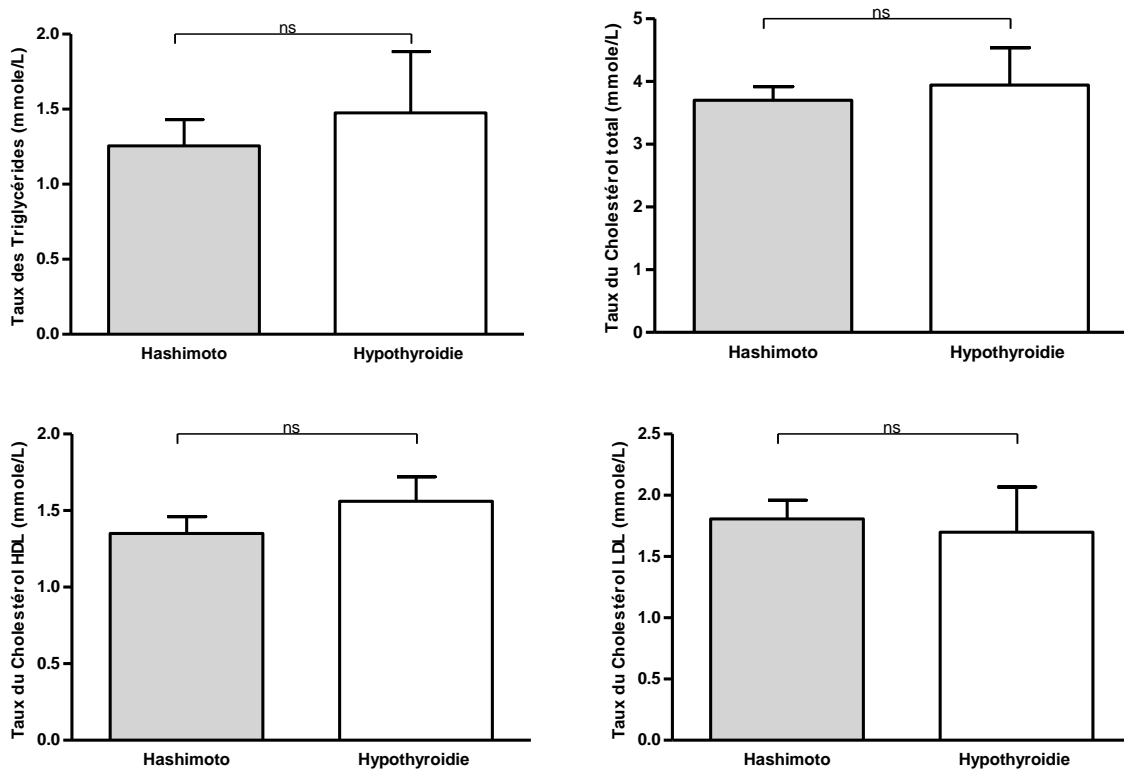


**Figure09 :** Comparaison de l'état d'inflammation chez les patients atteints de la TH et ceux atteint d'une hypothyroïdie non auto-immune.

Chaque barre représente les moyennes  $\pm$  S.E.M. des deux groupes de patients étudiés (14 et 5 respectivement). Les données ont été analysées par le t- test. \*: signifie une différence significative ( $p < 0,05$ ), ns : signifie une différence non significative ( $p > 0,05$ ).

## 2.4 Evaluation du bilan lipidique

### 2.4.1 Evaluation du bilan lipidique classique



**Figure 10:** Comparaison du bilan lipidique de routine (Cholestérol et Triglycérides) chez les patients atteints de la TH et ceux atteints d'une hypothyroïdie non auto-immune.

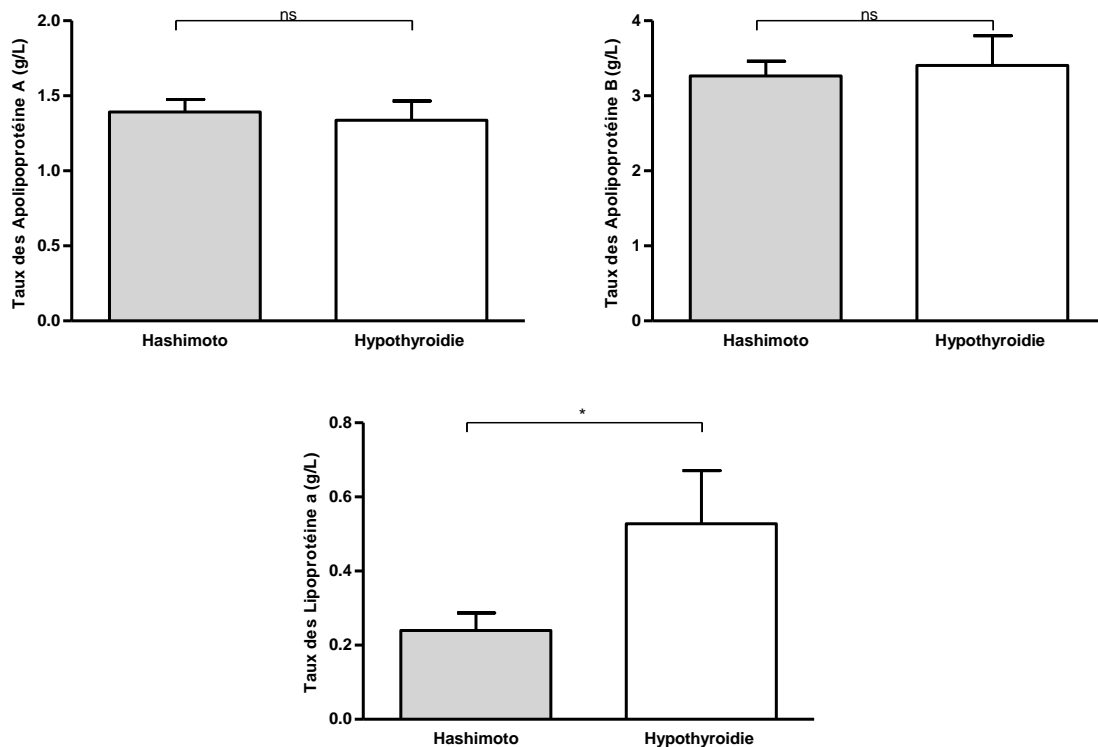
Chaque barre représente les moyennes  $\pm$  S.E.M. des deux groupes de patients étudiés (14 et 5 respectivement). Les données ont été analysées par le t- test. \*: signifie une différence significative ( $p < 0,05$ ), ns : signifie une différence non significative ( $p > 0,05$ ).

Les résultats de l'analyse statistique de la variation du bilan lipidique classique regroupés dans la figure 10 montrent qu'il n'y a pas une différence significative. Cependant par

rapport aux normes on a noté une hypercholestérolémie chez tous les patients des deux groupes ainsi qu'une hypertriglycémie chez 03 patients atteints de la TH et 02 patients atteints de l'hypothyroïdie non auto-immune.

Le taux du cholestérol- HDL est normal chez tous les patients des deux groupes mais pour le taux du cholestérol- LDL, 03 patients atteints de la TH et 02 patients atteints de l'hypothyroïdie non auto-immune ont montré une augmentation par rapport aux normes de ce paramètre.

#### 2.4.2 Evaluation du bilan lipidique spécialisé



**Figure11:** Comparaison des taux des lipoprotéines chez les patients atteints de la TH et ceux atteints d'une hypothyroïdie non auto-immune.

Chaque barre représente les moyennes  $\pm$  S.E.M. des deux groupes de patients étudiés (14 et 5 respectivement). Les données ont été analysées par le t- test. \*: signifie une différence significative ( $p < 0,05$ ), ns : signifie une différence non significative ( $p > 0,05$ ).

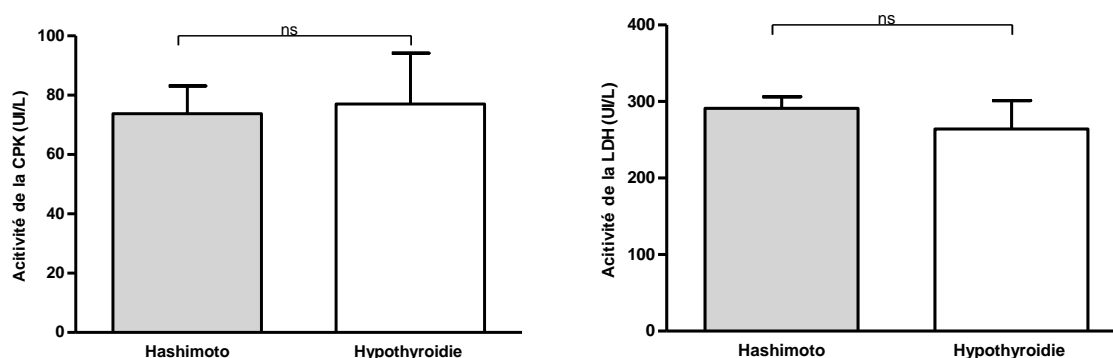


Les résultats de l'exploration lipidique spécialisés illustré par la figure 11 montrent qu'il n'y a pas une différence significative dans les taux des apolipoprotéines A et apolipoprotéinesB. Les taux des Apo A sont conformes aux normes alors que le taux des ApoB est supérieur aux normes chez tous les patients des deux groupes étudiés.

Par ailleurs, une différence significative ( $p > 0.05$ ) entre les deux groupes a été remarquée concernant le taux des lipoprotéines (a).

## 2.5 Evaluation de la fonction cardiaque

Les résultats des marqueurs cardiaques montrent qu'il n'y a pas une différence significative entre les deux groupes concernant les deux paramètres. Il est a noté que toutes les valeurs du CPK étaient normale mais pour le dosage de la LDH, les valeurs étaient élevées chez 06 patients atteints de la TH et 02 patients atteints de l'hypothyroïdie non auto-immune.



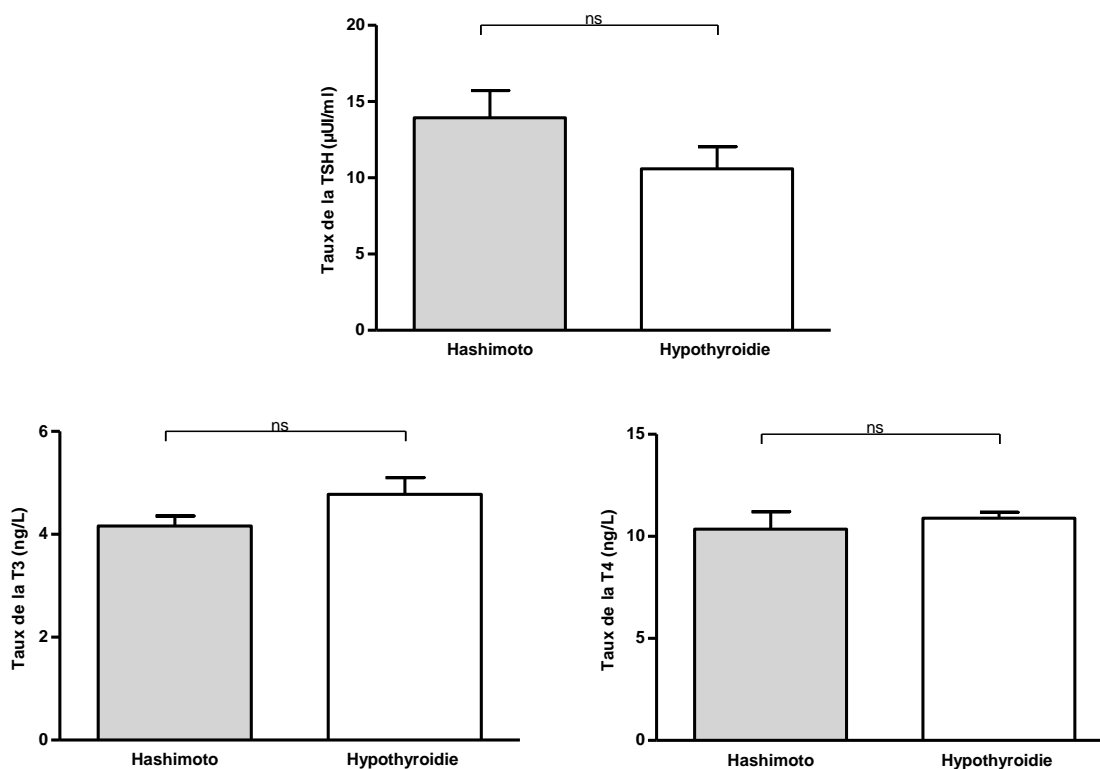
**Figure 12 :** Comparaison des marqueurs de la fonction cardiaque chez les patients atteints de la TH et ceux atteint d'une hypothyroïdie non auto-immune.

Chaque barre représente les moyennes  $\pm$  S.E.M. des deux groupes de patients étudiés (14 et 5 respectivement). Les données ont été analysées par le *t*- test. \*: signifie une différence significative ( $p < 0,05$ ), ns : signifie une différence non significative ( $p > 0,05$ ).

## 2.6 Evaluation des hormones thyroïdiennes

Les résultats de la TSH, FT3 et FT4, regroupés dans la figure 13, montrent une augmentation, mais qui n'est pas significatives, du taux de la TSH dans le groupe Hashimoto par rapport au deuxième groupe d'étude sachant que le taux de la TSH est supérieur à la norme pour tous les patients des deux groupes.

Pour les hormones T3 et T4, on a noté aucune différence significative entre les deux groupes de l'étude. Par ailleurs, 06 patients atteints de la TH et un patient du deuxième groupe ont montré une diminution du taux de la T3 alors que 06 patients atteints de la TH ont montré des valeurs de la FT4 légèrement faibles contre des valeurs normales de la même hormone chez tous les patients atteints de l'hypothyroïdie non auto-immune.



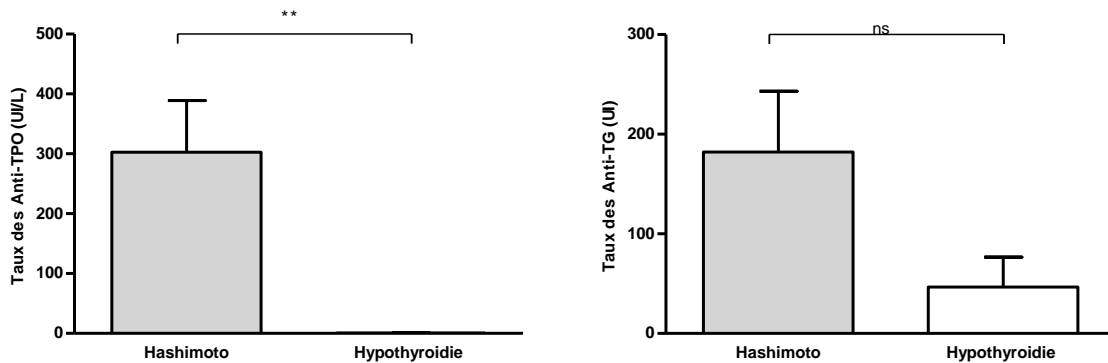
**Figure13 :** Comparaison des hormones thyroïdiennes chez les patients atteints de la TH et ceux atteint d'une hypothyroïdie non auto-immune.

Chaque barre représente les moyennes  $\pm$  S.E.M. des deux groupes de patients étudiés (14 et 5 respectivement). Les données ont été analysées par le *t*-test. \*: signifie une différence significative ( $p < 0,05$ ), ns : signifie une différence non significative ( $p > 0,05$ ).

## 2.7 Evaluation du statut auto-immun

Les résultats des anticorps thyroïdiens (anti-TPO et anti-TG) illustrés par la figure 14 montrent qu'il existe une grande différence des deux anticorps entre les deux groupes d'étude. Chez les patients Hashimoto, les anti-TPO sont présent et élevés ainsi que pour les anti-TG qui sont présents 12 patients.

Chez les patients atteints de l'hypothyroïdie non auto-immune, il n'y a pas d'anti-TPO, avec des anti-TG positives chez 03 patients uniquement.



**Figure 14 :** Comparaison des marqueurs d'auto-immunité chez les patients atteints de la TH et ceux atteints d'une hypothyroïdie non auto-immune.

Chaque barre représente les moyennes  $\pm$  S.E.M. des deux groupes de patients étudiés (14 et 5 respectivement). Les données ont été analysées par le t- test. \*: signifie une différence significative ( $p < 0,05$ ), ns : signifie une différence non significative ( $p > 0,05$ ).

### 2.8 Relation de l'âge de la maladie avec les paramètres biologiques

Chez les patients qui ont une longue durée de maladie on a pu constater que certains paramètres biologiques tel que le cholestérol, les triglycérides, le cholestérol-LDL, les ApoB, ont un taux élevé et un faible taux pour la Lipo(a) que ceux des patients ayant un âge de maladie plus court. La même remarque a été faite pour un paramètre de la fonction cardiaque qui est la LDH.

## Discussion

Les dysthyroïdies représentent une situation clinique fréquente en pratique de laboratoire. Leur diagnostic positif repose sur le dosage de la TSH dont les performances sont largement documentées par la littérature, permettant de distinguer l'hyper de l'hypothyroïdie. (1)

Le taux élevé de la TSH est en faveur d'une hypothyroïdie qui peut s'installer, la présence du taux élevé de l'anti-TPO montre qu'il existe une réaction auto-immune (non spécifique de la thyroïdite d'Hashimoto). Avec le temps la sécrétion non contrôlée des hormones thyroïdiennes peut causer d'autres pathologies associées. Les manifestations cardiovasculaires chez les patients atteints d'hypothyroïdie ont été décrites depuis longtemps, ainsi que l'association avec une athérosclérose plus fréquente et plus sévère que chez les euthyroïdiens. Des progrès récents ont été réalisés pour élucider les mécanismes qui favorisent l'événement cardiovasculaire chez les sujets hypothyroïdiens et le sujet atteint de thyroïdite auto-immun de Hashimoto : cela passe par les facteurs de risque traditionnels (hypercholestérolémie, hypertension artérielle), mais également par d'autres « nouveaux » facteurs et peut-être le résultat d'un effet direct des hormones thyroïdiennes sur la paroi vasculaire.

Dans ce contexte, nous avons mené cette étude sur une cohorte de patients atteints d'hypothyroïdie non auto-immune et la thyroïdite auto-immun de Hashimoto dans la wilaya de Guelma afin d'évaluer le risque cardiovasculaire dans cette population en utilisant essentiellement des marqueurs biologique classiques (cholestérol HDL et LDL) et non conventionnels (Apoprotéines A, B et Lipoprotéine a).

L'âge moyen de notre population était de  $43.37 \pm 14.22$  ans avec des extrêmes allant de 24 à 73 ans. Cela concorde avec des séries de la littérature. Dans une étude épidémiologique menée au sud tunisien par Chabchoub et al. en 2006, l'âge moyen des cas de TH est  $39 \pm 14,6$  ans(66). Concernant la thyroïdite de Hashimoto, les âges extrêmes varient selon les séries, de 9 à 80 ans pour certains auteurs et de 30 à 60 ans pour d'autres (67).

Une prédominance féminine a été notée (94.7%).Ceci concorde avec d'autres études où la prédominance féminine est classique (68).Cette prédominance est encore plus nette chez les patients atteints de thyroïdite de Hashimoto selon la série de Chabchoub (66). Cette prédominance féminine pourrait s'expliquer par le rôle des hormones sexuelles en particulier les œstrogènes dans l'immunité et l'effet des androgènes sur les maladies auto-immunes (66).

Par ailleurs, les manifestations cardiaques d'hypothyroïdie sont le résultat d'une diminution de l'action des hormones thyroïdiennes sur le cœur ainsi que le système vasculaire périphérique (55). L'hypothyroïdie entraîne une augmentation systémique de la résistance vasculaire, contribuant en outre à la diminution du débit cardiaque (72). L'hypothyroïdie aiguë est également associée à l'athérosclérose accélérée et la maladie coronarienne, probablement causée par l'incidence plus élevée de l'hypercholestérolémie et l'hypertension (69,70).

Il a été mentionné dans la littérature que l'augmentation du cholestérol, LDL et ApoB se produit dans le cadre de l'hypothyroïdie et est proportionnelle à l'augmentation des taux de TSH sérique (70,71), ce qui est similaire à nos résultats. Les Hormones thyroïdiennes modifie le métabolisme du cholestérol à travers une variété de mécanismes, y compris une diminution dans l'expression du récepteur LDL mais, peut-être plus important encore, une diminution de l'excrétion biliaire. Le catabolisme du cholestérol dans la bile est sous le contrôle de l'enzyme cholestérol 7 $\alpha$ -hydroxylase. Cette enzyme spécifique du foie est rétro-inhibé par la T3 et peut contribuer à la diminution du catabolisme et l'augmentation des taux de cholestérol sérique associés avec l'hypothyroïdie (72, 84).

D'autres études incriminent une diminution de la T3 dans le mauvais pronostic des maladies cardiaques (77). Ceci peut être expliqué par l'éventuel rôle de la T3 dans l'expression des isoformes de la chaîne lourde de myosine des oreillettes, un phénomène qui a été décrit dans l'insuffisance cardiaque congestive, mais il reste à déterminer si ces changements sont à médiation hormonale thyroïdienne (84). On sait actuellement que les hormones thyroïdiennes affectent directement la contractilité cardiaque, par régulation du cycle du calcium à travers le réticulum sarcoplasmique Système Ca-ATPase (SERCA) -phospholamban (75,76).

Notre étude a constaté également une augmentation de l'activité de la LDH chez les patients atteints d'hypothyroïdie qui est en corrélation avec le degré d'hypothyroïdie, ce qui concorde avec les données de la littérature (80,81). D'autres études ont montré une faible corrélation positive avec la TSH (82).

Par ailleurs, une vaste étude de cohorte (77) a révélé une relation positive significative entre les concentrations des hormones thyroïdiennes libres et l'hémoglobine, l'hématocrite et le taux d'érythrocytes, avec une corrélation négative entre les niveaux de TSH et le fer sérique et la saturation de la transferrine (77). En effet, L'étiopathogénie de l'anémie dans l'hypothyroïdie est complexe et peut être lié à la diminution de stimulation de la moelle

osseuse, diminution de production de l'érythropoïétine, carence en éléments nutritifs (fer, vitamine B12 ou folate). Chez les patients atteints de thyroïde auto-immune Hashimoto, le risque d'anémie peut être augmenté par une maladie auto-immune concomitante comme l'anémie pernicieuse et la gastrite atrophique (78) ce qui explique la prévalence élevée de l'anémie dans notre population (TH).

De nombreux troubles thyroïdiens sont causés par l'inflammation. Des taux élevés de la CRP, un marqueur très sensible mais non spécifique de l'inflammation, étaient observés dans différentes entités de la maladie thyroïdienne dans les résultats de cette étude ou sont s, ce marqueur peut fournir un outil de diagnostic précieux (79). Des études constatent qu'il y a une corrélation entre TSH et CRP et des concentrations plus élevées de CRP chez les patients atteints de TH, suggérant une association entre la fonction thyroïdienne et les facteurs significatifs pour l'inflammation de bas grade et les maladies cardiovasculaires. Cette observation a été confirmée par observations récentes de valeurs considérablement augmentées de CRP chez les patients atteints d'hypothyroïdie (79).

### **Limite de l'étude**

L'étude a été faite pendant une période très courte, les renseignements cliniques et le nombre des patients n'étaient pas suffisamment détaillés pour justifier notamment certaines discordances clinico-biologiques telle que ;

- Manque de conscience chez les patients de l'intérêt du suivi de leur maladie ainsi que l'intérêt porté par notre étude afin de leur proposer un nouveau bilan plus spécialisé à des fins pronostique de la thyroïdite auto-immune de Hashimoto.
- Petite taille d'échantillon dans cette étude prospective.
- Prise irrégulière des médicaments par les patients au cours du suivi de leur maladie, les patients ne s'appliquent pas aux recommandations conseillée par le médecin traitant.
- Absence ou manque des informations des examens biologiques au cours d'une et plusieurs périodes du suivi de la maladie.

### **Recommandations et suggestions**

A l'issue de cette étude, nous suggérons l'intégration des marqueurs cardiaques et du métabolisme lipidique dans le suivi des patients atteints d'hypothyroïdie. Ces marqueurs

devraient désormais attirer l'attention pour un diagnostic précoce susceptible d'améliorer le pronostic cardiovasculaire de ces patients.

Nous proposons aux médecins de confectionner une nouvelle fiche de suivi plus détaillée pour leurs patients dont le but est de mieux comprendre l'état des patients selon leurs historiques de la maladie. Cela est également nécessaire afin de pouvoir exploiter les informations contenues dans ces fiches dans des études à visée diagnostique et thérapeutique.

Nous proposons également aux administrateur du secteur de santé de proposer au public et aux patients atteints d'hypothyroïdie des journées scientifiques dont le but est de sensibiliser les patients et les aider à mieux comprendre leurs maladies et être conscient de l'importante du suivi de leurs maladies.

## **Conclusion**

L'hypothyroïdie, en particulier la thyroïdite auto-immune d'Hashimoto, est devenue une affection fréquente qui est à l'origine de plusieurs complications pathologiques. L'association des maladies cardiaques avec les pathologies thyroïdiennes auto-immunes est connue depuis de nombreuses années déjà, sans que le lien physiopathologique ou étiologique entre ces deux entités soit clairement établi.

Notre étude a permis de révéler plusieurs perturbations biologiques chez les patients atteints d'hypothyroïdie. Le groupe atteint de la thyroïdite d'Hashimoto est le plus exposé à l'anémie, à l'augmentation des marqueurs cardiaques (LDH) et à la perturbation du bilan lipidique par ses composants classiques (C-HDL, C-LDL) et non conventionnel (ApoB, Lpa), toutes ces anomalies ont été corrélées à la longue durée de la maladie.

Néanmoins, compte tenu du manque d'exhaustivité dans le recueil des données et la petite taille d'échantillon dans cette étude prospective, nos constatations ne peuvent pas être extrapolées.

En conclusion, notre série suggère un dépistage systématique de ses anomalies lors du diagnostic de la thyroïdite d'Hashimoto et une réévaluation après le traitement afin de minimiser les complications cardiovasculaires associées à ce type de pathologie.

Afin d'enrichir et approfondir notre étude, nous proposons les perspectives suivantes :

- Travailler sur un nombre de patients plus important afin de valider les résultats et pouvoir les extrapoler.
- Effectuer d'autres paramètres plus spécifiques à la fonction cardiaque tels que la ProBNP, Troponine HS, et CKMB.



## **Résumé**

La thyroïdite de Hashimoto est l'affection auto-immune la plus courante de la thyroïde. Au cours de cette maladie, il est possible que les patients soient exposés à des d'autres pathologies à cause d'insuffisance des hormones thyroïdiennes.

Le but de ce travail est de réaliser un profil des examens biologiques généraux et autres spécialisés caractérisant les signes biologiques des pathologies secondaires à la maladie d'Hashimoto afin de réduire l'incidence de ces effets secondaires qui peuvent toucher ces patients.

L'étude a été réalisée sur 19 patients atteints d'hypothyroïdie d'Hashimoto et d'hypothyroïdie non-auto immune. Des paramètres du bilan lipidique, de la fonction cardiaque, de la formule sanguine, de l'état inflammatoire et du statut auto-immun ont été effectués.

Les résultats de cette étude montrent que les patients atteints de la TH pendant une longue durée sont exposés à une anémie modérée avec des risque d'atteinte cardiovasculaire.

A l'issue de cette étude, nous suggérons l'intégration des marqueurs cardiaques et du métabolisme lipidique dans le suivi des patients atteints d'hypothyroïdie et surtout celle d'Hashimoto. Ces marqueurs devraient désormais attirer l'attention pour un diagnostic précoce susceptible d'améliorer le pronostic cardiovasculaire de ces patients.

***Mots clés*** : Thyroïdite de Hashimoto, maladies cardiovasculaire, bilan lipidique.

## **Abstract**

Hashimoto's thyroiditis is the most common autoimmune disorder of the thyroid. During this disease, it is possible that patients are exposed to other pathologies due to deficiency of thyroid hormones.

The purpose of this work is to create a new profile composed of general and other specialized biological tests characterizing the biological signs of pathologies secondary to Hashimoto's disease in order to reduce the incidence of these side effects that may affect these patients.

The study was performed on 19 patients with Hashimoto hypothyroidism and non-autoimmune hypothyroidism. Parameters of lipid status, heart function, blood count, inflammatory and autoimmune status were performed.

The results of this study show that Hashimoto patients are exposed to moderate anemia with risk of cardiovascular disease.

We suggest the integration of cardiac markers and lipid metabolism in the follow-up of patients with hypothyroidism and especially that of Hashimoto. These markers should now attract attention for early diagnosis that may improve the cardiovascular outcome of these patients.

***Key words:*** Hashimoto's thyroiditis, cardiovascular disease, lipid profile.

## Références bibliographiques

### Articles

- 01** .Ciliana Cardoso B. Costaa, Morgana et al, Hashimoto thyroiditis may be associated with a subset of patients with systemic sclerosis with pulmonary hypertension Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brazil 2014.04.001.
- 02** .Orgiazzi J. Auto-immunité thyroïdienne et auto-immunité générale.Rev MedInterne 1999;20:123.
- 03** .Rush J, Danzi S, Klein I. Role of thyroid disease in the development of statin-induced myopathy. *The Endocrinologist*. 2006;16:279 –285.
- 07** .Bruno A. Policeni, Wendy R.K. Smoker, Deborah L. Reede. Anatomy and Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands Seminars in Ultrasound , CT, and MRI, Issue 2, April 2012, 33 :104-114 . Science direct.
- 08** .Harold Ellis. Anatomy of the thyroid, parathyroid and suprarenal (adrenal) glands. Surgery (Oxford), Issue 12, 1 December 2003, 21: 289- 291 . Science direct.
- 10** .Friesmaec , Janenj et al. Effective cellular uptake and efflux of thyroid hormone by human monocarboxylate transporter 10. *MolEndocrinol*. 2008; 22 (6): 1357-69.
- 32** .Rodien P, Madec AM, Ruf J, Rajas F, Bornet H, Carayon P, et al. Antibodydependent cell-mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease: relationship to antithyropoxidase antibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1996 Jul;81(7):2595–600.
- 33** .I. Ben-Skowronek, L. Szewczyk, B. Kulik-Rechberger, and E. Korobowicz, “The differences in T and B cell subsets in thyroid of children with Graves’ disease and Hashimoto’s thyroiditis,” *World Journal of Pediatrics*,vol.9,no.3,pp.245–250,2013.
- 34** .Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J ClinEndocrinolMetab*. 2002 Feb 1; 87(2):489–99.
- 36** .Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *ClinEndocrinol*. 1977 Dec; 7(6):481–93.
- 39** .A.M.McGregor,H.K.Ibbertson,B.R.Smith,andR.Hall, “Carbimazole and autoantibody synthesis in Hashimoto’s thyroiditis,”*British Medical Journal*,vol.281,no.6246,pp.968–969, 1980.

- 40** .Y. Fang, G. C. Sharp, H. Yagita, and H. Braley-Mullen, “A critical role for TRAIL in resolution of granulomatous experimental autoimmune thyroiditis,”*The Journal of Pathology*, vol.216,no. 4, pp. 505–513, 2008.
- 41** .S.T.Kawashima, T. Tagami, K. Nakao et al., “Serum levels of IgG and IgG4 in Hashimoto thyroiditis,”*Endocrine*, vol.45, no. 2, pp.236–243, 2014.
- 42** .A. P. Weetman and A. M. McGregor, “Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding,”*Endocrine Reviews*, vol. 15, no. 6, pp. 788–830, 1994.
- 43** .T. Nanba, M. Watanabe, N. Inoue, and Y. Iwatani, “Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto’s disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves’ disease,”*Thyroid*, vol.19,no.5,pp.495–501,2009.
- 44** .Rotondi M , et al, Long term treatment with interferon-beta therapy for multiple sclerosis and occurrence of Graves’ disease. *J. Endocrinol. Invest.* 2000, 3, 321-324.
- 45** .Kohno Y , et al, Thyroglobulin and thyroperoxydase share common epitopes recognized by autoantibodies in patients with chronic auto-immune thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988, 67, 899-907.
- 49** .Hartman, K , et al, *Mikrochimica Acta*, 1978, pp.235-246.
- 50** .Simon, W, Amman, D, et al *Anat.Chem*, 1981 pp. 1970-1974.
- 51** .Farell E C. Calcium. Kaplan A et al. *Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis.Toronto. Princeton* 1984; 1051-1255 and 418.
- 52** .Kessler G. et al. *Clin Chem* 1964; 10 (8); 686-706.
- 53** .Connerty H. V. et al. *Am J Clin Path* 1996; 45 (3); 200-296.
- 55** .Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007;116:1725–35.
- 56** .Buccolo G et al. Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. *Clin Chem* 1973; 19 (5): 476-482.
- 57** .Fossati P et al. *Clin. Chem* 1982; 28(10): 2077-2080.
- 58** .Kaplan A et al. Tryglycerides. *Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto.*
- 60** .Nauck M, Maerz W, Wieland H. New immunoseparation based homogenous assay for HDL cholesterol compared with three homogenous and two heterogenous methods for HDL cholesterol. *ClinChem* 1998, 44, 1443 51.
- 62** .Kari Pulki et al. *Sacand J Clin Lab Invest* 1986; 46: 606 – 607. 5. Werner Müller et al. *Journal of Immunological Methods* 1985; 80: 77 – 90.
- 63** .Pesce A. Lactate dehydrogenase. Kaplan A et al. *Clin Chem The C.V. Mosby Co.St Louis. Toronto. Princeton* 1984; 1124-117, 438.

- 64 .Abbot B et al. Creatinine kinase. Kaplan A et al. ClinChemThe C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984: 1112-1116.
- 65 .Gerhardt W et al. Creatine kinase B-Subunit activity in serum after immunohinhibition of M-Subunit activity. ClinChem1979;(25/7): 1274-1280.
- 66 .G. Chabchoub , M. Mnif , A. Maalej , N. Charfi, H. Ayadi , M. Abid  
Etude épidémiologique des maladies auto-immune thyroïdiennes au sud tunisien.Sfax, Tunisie. Ann Endocrinol, 2006.
- 68 .Cooper GS, Stroehla BC. The epidemiology of auto-immune diseases. Auto-immunityReviews 2003 ; 2 : 119-25.
- 69 .Klein I, Becker D, Levey GS. Treatment of hyperthyroid disease. Ann Intern Med 1994;121:281–8.
- 70 .Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2438–44.
- 71 .Ladenson PW, Kristensen JD, Ridgway EC, et al. Use of the thyroid hormone analogue eprotirome in statin-treated dyslipidemia. N Engl J Med 2010;362:906–16.
- 72 .Rush J, Danzi S, Klein I. Role of thyroid disease in the development of statin-induced myopathy. *The Endocrinologist*. 2006;16:279 –285.
- 73 .Iervasi G, Pingitore A, Landi P, et al. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. Circulation 2003;107:708–13.
- 74 .Ojamaa, K., Ascheim, D., Hryniewicz, K., et al. (2002). *CVR&R* 23, 20–26.
- 75 .Carr, A. N. and Kranias, E. G. (2002). *Thyroid* 12, 453–457.
- 76 .Kiss, E., Brittsan, A. G., Edes, I., Grupp, I. L., Grupp, G., and Kranias, E. (1988). *Circ. Res.* 83, 608–613.
- 77 .Bremner AP, Feddema P, Joske DJ, et al. Significant association between thyroid hormones and erythrocyte indices in euthyroid subjects. Clin Endocrinol (Oxf). 2012; 76: 304-311.
- 78 .Ewelina Szczepanek-Parulska, Aleksandra Hernik, Marek Ruchała et al. Anemia in thyroid diseases Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Medicine, Poznan University of Medical Sciences, Poznań, Poland 353-352-360.
- 79 .Christ-Chrain, M., Meier, C., Guglielmetti, M., Huber, P.R., Riesen, W.,Staub, J.-J. & Müller, B. (2003) Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*, 166, 386.

- 80** .Roti E, Bandini P, Robuschi G, Emanuele R, Bolognesi R, Ciarlini E, *et al.* Serum concentrations of myoglobin, creatine kinase, lactate dehydrogenase and cardiac isoenzymes in euthyroid, hypothyroid and hyperthyroid subjects. *Ric Clin Lab* 1980;10:609-17.
- 81** .Finsterer J, Stellberger C, Grossege C, Koroiss A. Hypothyroid Myopathy with unusually high serum creatine kinase. *Hormone Res* 1999;52:205-8.
- 82** .Fleisher GA, McConahey WM, Pankow M. Serum creatine kinase, lactic dehydrogenase and glutamicoxaloacetic transaminase in thyroid diseases and pregnancy. *Mayo Clin Proc.*1965;40:300-11.
- 83** .Katzeff H, Powell SR, Ojamaa K. Alterations in cardiac contractility and gene expression during the low T3 syndrome. *Am J Physiol* 1997;273:E951–6.
- 84** .Drover VAB, Agellon LB. Regulation of the human cholesterol 7-hydroxylase gene (*CYP7A1*) by thyroid hormone in transgenic mice. *Endocrinology*. 2004;145:574 –581

## Livres

- 04** .Professeur Jean-Louis Wémeau, Les maladies de la thyroïde, Paris Elsevier Masson (7 avril 2010) ISBN-10: 2294074645.
- 05** .Marie-Paule Bounaud , Françoise Duron et al, l'exploration de la thyroïde ,Paris bioforma 1999 ISBN 2-913 633-20-X.
- 06** .David N Shier et Jackie L Butler, Hole's Essentials of Human Anatomy & Physiology 12th, USA Mc Graw Hill, ISBN 1259277364.
- 12** .RaduMihai. Physiology of the pituitary, thyroid and adrenal glands. *Surgery* (Oxford), Volume 29, Issue 9, September 2011, P419-427.
- 13** .Ingrand J., À propos de l'exploration fonctionnelle thyroïdienne About thyroïdassays. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 17 (2002) 165–171.
- 14** .Pocock G, *Physiologie Humaine : les fondements de la médecine*, 2004. Elsevier-Masson, ISBN 2294010027.
- 15** .Leclère J. et al, *La thyroïde : des concepts à la pratique clinique*, 2<sup>ème</sup> édition, Editions Elsevier (2001), 617 pages, passim.
- 19** .Hazard J., Perlemuter L., *Endocrinologie*, 4<sup>ème</sup> édition, Editions Masson (2000), 484 pages, p.125 à 222.
- 22** .Radu Mihai. Physiology of the pituitary, thyroid and adrenal glands. *Surgery* (Oxford), Volume 29, Issue 9, September 2011, P419-427.

- 24** .Santelli D, Martin C, fonction thyroïdienne. In : Martin C, Riou B, Vollet B. Physiologie humaine appliquée, 2006. P519.
- 25** .LÉGER Aubéne Pathologie throidienne diagnostique et traitement 4 emeedition Paris Flammarion médecine Science 2001 225 p.
- 28** .Wémeau JL., Les maladies de la thyroïde, Elsevier Masson Paris 2010, 186 pages, passim.
- 29** .Willem J.P, Les pathologies de la thyroïdes, les comprendre, les traiter, Editions du Dauphin (2010), 172 pages, passim.
- 38** .Klein M. Thyroïdites dans Traité d'endocrinologie. Médecine-Sciences Flammarion; 2007.
- 46** .Leclère J , et al la thyroid de la physiologie cellulaire aux dysfonctions des concepts a la pratique clinique .Paris 6eme Expansion Scientifique Française 1992. 573 p.
- 48** .Mason, W.B. R.J. Henry et al, Harper and Row Flame photometry. In Clinical Chemistry : Principales and Techniques, 2<sup>nd</sup>, Hagerstown, MD 1963.
- 59** .Schaefer EJ, McNamara J. Overview of diagnosis and treatment of lipid disorders. In : Rifai N, Warnik GR , Dominicsak MH, eds. Handbook of lipoprotein testing. Washington : AACC Press ; 1997.p.25-48.
- 61** .Marie Christine Béné Guides des analyses en immunologie : indications, critères de réalisation et limites, Collège des enseignants d'immunologie (Assim) 284 pages, 2014.

## **Mémoires**

- 16** .Gallois M., L'hypothyroïdie : quand la thyroïde se dérègle ?, thèse de diplôme d'Etatde docteur en pharmacie de Lille 2, 2008.
- 17** .Auteur Coralie, Les pathologies thyroïdiennes : enquêtes sur le ressenti des patients., thèse de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie de Brouet université Henri Poincar - Nancy 1-2011.
- 18** .Normand Blanchard H., Prise en charge actuelle de l'hyperthyroïdie en France, thèse de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie de Lille 2, 2009.
- 20** .Mélanie Ramos Jorge, la maladie de Hashimoto, thèse de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie d'Université Limoges Faculté de pharmacie 2008.
- 26** .Mohamed Mahmoud Ely, Profil épidémiologique des thyroïdites médicamenteuses Thèse N° :046/16, CHU de Fès- région fès Boulmane.2016.

## Documents électroniques

- 09** .YVES CHAPIUS<Anatomie du corps thyroïde>Encycl.Méd.Chir ; Endocrinologie-Nutrition, 10-002- A ; 1997.
- 11** .PCEM2 – MI6 – Régulation hormonale et Chronobiologie – Physiologie des hormones – Physiologie de la glande thyroïde Année 2006-2007. A. PÉREZ-MARTIN. Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes.
- 21** .Vlaeminck-Guillem V.Structure et physiologie thyroïdiennes. EMC Endocrinologie-Nutrition, 10-002-B-10, 2011.
- 23** .Vlaeminck-Guillem: Structure et physiologiethyroïdienne. Encycl MedChir (Elsevier SAS, Paris), Endocorinologie –Nutrition 10-002-B-10, 2003, 13p.
- 27** .Collège des enseignants d'endocrinologie  
<http://www.sfendocrino.org/article/246/polycopie-des-enseignants-enendocrinologie-diabete-et-maladies-metaboliques-2eme-edition-2011>.
- 30** .Cour du certificat d'endocrinologie, Pr Patrick Roger université de Bordeaux2  
<http://www.caducee.net/DossierSpecialises/endocrinologie/hyperthyroidie-hypothyroidie.asp>.
- 31** .Brix TH. A link between X chromosome inactivation pattern and subclinical autoimmune thyroid disease evidence from a twin study. Presented at 33rd Annual Meeting of the European Thyroid Association 2008, Thessaloniki, Greece.
- 35** .Charrié A. Le point sur l'auto-immunité thyroïdienne, Spectra Biologie n° 143 Janvier -Février 2005.
- 37**.Auto-anticorpsantithyroïde  
[http://s353942754.onlinehome.fr/index.php?option=com\\_content&view=article&id=616&Itemid=1461](http://s353942754.onlinehome.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=616&Itemid=1461).
- 47** .<http://www.sante-medecine.journaldesfemmes.fr/faq/15469-thyroidite-de-hashimoto-symptomes-et-traitement> consulté le 11.03.2018.
- 54** .EP5-A (Vol.19 - N°2) Evaluation of precision Performance of Clinical Chemistry Devices; Approved Guideline – NCCLS
- 67** .<http://www.emconsulte.com/showarticlefile/77231/index.pdf>.



## ملخص

التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو هو اضطراب المناعة الذاتية الأكثر شيوعا في الغدة الدرقية. خلال هذا المرض ، من الممكن أن يتعرض المرضى لأمراض أخرى بسبب نقص هرمونات الغدة الدرقية.

الغرض من هذا العمل هو إنشاء ملف تعريف جديد يتكون من اختبارات بيولوجية عامة وخاصة أخرى تميز العلامات البيولوجية للأمراض الثانوية لمرض هاشيموتو من أجل الحد من حدوث هذه الآثار الجانبية التي قد تؤثر على هؤلاء المرضى.

تم إجراء الدراسة على 19 مريض مصابين بقصور الغدة الدرقية الغير مرتبطة باضطراب المناعة الذاتية و قصور الغدة الدرقية من نوع هاشيموتو. تم إجراء تحاليل مخبرية لكل من حالة الدهون ، وظيفة القلب ، عدد خلايا الدم ، الوضع الالتهابي و حالة المناعة الذاتية.

نتائج التحاليل بينت أن المرضى المصابين بقصور الغدة الدرقية هاشيموتو خلال فترة زمنية طويلة معرضين لفقر الدم و أمراض القلب و الأوعية الدموية.

بعد هذه الدراسة نقترح دمج تحاليل القلب وحالة الدهون في متابعة المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية وخصوصا هاشيموتو ، هذه العلامات يجب أن تجذب الانتباه الآن للتشخيص المبكر الذي قد يحسن نتائج القلب والأوعية الدموية لهؤلاء المرضى.

**الكلمات الرئيسية:** الغدة الدرقية من نوع هاشيموتو ، أمراض القلب و الأوعية الدموية ، حالة الدهون.