



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2017

Thèse N° 035

Signification clinique des anticorps antithyroïdiens

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22 /03/2017

PAR

M. Mourad CHAQRAOUI

Né le 01 Octobre 1990 à SIDI SLIMANE

Médecin Interne au CHU Mohammed VI

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Anticorps antithyroïdiens – Anti-TPO – Anti-TG – Anti-RTSH –
Pathologies associées – Signification clinique

JURY

Mme.	L. ESSAADOUNI Professeur de Médecine Interne	PRESIDENT
M.	B. ADMOU Professeur d'Immunologie	RAPPORTEUR
Mme.	S. CHELLAK Professeur de Biochimie	} JUGES
M.	H. QACIF Professeur agrégé de Médecine interne	

أعوذ بالله من الشيطان الرجيم

إِنَّ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَاخْتِلَافِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ
لَآيَاتٍ لِّأُولِي الْأَلْبَابِ (190) الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ فِيمَا مَا
وَفُعُودًا وَعَلَىٰ مَنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ
وَالْأَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَذَا بَاطِلًا سُبْحَانَكَ بَعِثْنَا
النَّارَ (191) رَبَّنَا إِنَّا مِن تَكَخُلِ النَّارِ فَعَدَا أَخْرَجْتَهُ وَمَا
لِلضَّالِّمِينَ مِن أَنْصَارٍ (192) رَبَّنَا إِنَّا سَمِعْنَا مُنَادِيًا
يُنَادِي لِلْإِيمَانِ أَنْ آمِنُوا بِرَبِّكُمْ فَآمَنَّا رَبَّنَا فَاغْبِرْ لَنَا
عُنُوبَنَا وَكَفِّرْ عَنَّا سَيِّئَاتِنَا وَتَوَقَّنَا مَعَ الْأَبْرَارِ (193) رَبَّنَا
وَأْتِنَا مَا وَعَدْتَنَا عَلَىٰ رُسُلِكَ وَلَا تُخْزِنَا يَوْمَ الْقِيَامَةِ إِنَّكَ لَا
تُخْلِبُ الْمِيعَادَ (194)

سورة آل عمران

صدق الله العظيم



Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité. Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KISSANI Najib	Neurologie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie

BOURROUS Monir	Pédiatrie A	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SARF Ismail	Urologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	ZOUHAIR Said	Microbiologie

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HADEF Rachid	Immunologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B

AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	HOCAR Ouafa	Dermatologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKMICHY Mohamed Amine	Urologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Nouredine	Pédiatrie A

DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie

BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	MOUZARI Yassine	Ophthalmologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire
Hammoune Nabil	Radiologie		



DEDICACES

*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et
ma reconnaissance et de dédier cette thèse*



Je dédie cette thèse



A mes parents



A L'ame de ma très chère et adorable mère: Mme Zineb Ait Lemouden

Je remercie dieu pour les 20 années que j'ai passé à tes cotés, Aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de ma reconnaissance, parce que, après dieu, c'est à toi que je dois ce que je suis. Tu m'as donné la vie, tu m'as élevé, tu m'as comblé de ton amour et de ta tendresse. Il me faudra plus que les mots de toutes les langues pour exprimer mon amour. Je t'aime, maman, et ce qui me console et qui m'a permis surmonter toutes ces longues années d'étude ce n'est que le fait d'être sûr que tu seras là et toujours à mes côtés.

ce travail est le fruit de ton amour, de ta tendresse et de ta patience, et ce jour, je souhaite réaliser Votre Rêves et que tu seras fière de moi.

Je t'aimerai jusqu'à la fin de mon existence



A mon très cher et adorable père: Mr. CHAQRAOUI Rachid

A celui qui m'a tout donné sans compter, à celui qui m'a soutenue toute ma vie, à celui à qui je dois ce que je suis et ce que je serai. Voici le jour que tu as attendu impatientement. Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être. Merci pour tes sacrifices le long de ces années. Je me souviens très bien de ta joie lorsque j'ai réussi le concours. Me voilà je ne raterai cette deuxième occasion pour raviver cette joie. Ce modeste travail qui est avant tout le tien, n'est que la consécration de tes grands efforts et tes immenses sacrifices. Sans toi, je ne saurais arriver où je suis. Avec toi, j'ai appris tout ce qu'il me faut pour y arriver à ce stade : la discipline, l'honnêteté, et beaucoup de valeurs. J'espère rester toujours digne de ton estime. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études. Puisse Dieu tout puissant te préserver du mal, te combler de santé, de bonheur et t'accorder une longue et heureuse vie, afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. Je t'aime très fort, mon très cher papa, et j'espère que tu seras toujours fier de moi.



A Ma très chère Grande Mère : Lalla Zahra ait-benjalali

je vous dédie ce modeste travail. Tu étais toujours une deuxième mère pour moi, je n'oublierai jamais tes prières pour moi. j'implore dieu qu'il vous garde pour nous. Vous êtes pour moi plus qu'un membre de la famille, vous êtes la pierre angulaire de cette famille.

A mes très chers frères et soeurs

Abdessamad, Siham et Ilham

Je vous suis toujours reconnaissant pour votre soutien moral que vous m'avez accordé tout au long de mon parcours. Vous avez toujours cherché mon plaisir et mon sourire dans les moments les plus difficiles de ma vie. Je vous dédie ce travail en témoignage de tout ce que je ressens pour vous, qu'aucun mot ne le saurait exprimer. Puisse nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. J'implore Dieu qu'il vous apporte tout le bonheur et toute la réussite et vous aide à réaliser tous vos rêves. Je vous adore.

A ma très chère tante Samira

Je serai toujours reconnaissant pour votre soutien moral que vous m'avez accordé tout au long de mon parcours. Vous étiez pour moi une deuxième mère depuis que j'étais tout petit. Vous avez toujours cherché mon sourire. Je vous dédie ce travail en témoignage de tout ce que je ressens pour vous, qu'aucun mot ne le saurait exprimer. J'implore Dieu qu'il vous apporte tout le bonheur et toute la réussite et vous aide à réaliser tous vos rêves. Je t'adore.

A mes très chères oncles et tantes: Abdelkébir, Youssef, Hassan, Aicha et Touria

Je vous dédie ce travail en témoignage du soutien que vous m'aviez accordé et en reconnaissance des encouragements durant toutes ces années. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A mes très chers amis et collègues : Lotfi, Rachid, Souhil, Amine, Ider, Hassan, Ahmed, Azzedine, et tous mes amis qui sont très chers et les lignes de cette feuille ne suffira pas pour les citer.

Vous êtes pour moi plus que des amis! Je ne saurais trouver une expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments de fraternité que je vous porte. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma grande affection et en souvenir des agréables moments passés ensemble. Vous êtes les meilleurs.

A toute l'équipe du service d'Immunologie : Lahcen, Houria, et tout les médecins, les techniciens, la serétaire Imane

A tous mes enseignants du primaire, collège et secondaire

A tous mes collègues, confrères et enseignants de la faculté de médecine de Marrakech

A tous ceux qui sont chers et que j'ai omi de les citer

Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect que je vous apporte de même que ma reconnaissance pour tous les sacrifices consentis pour ma formation, mon instruction et mon bien être. Puisse Dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et longue vie.

Je vous dédie ce travail modeste.....

Cette thèse



REMERCIEMENTS



الحمد لله رب العالمين

يُحِبُّ مَنْ وَعَاهُ خَفِيًّا، وَيُجِيبُ مَنْ نَادَاهُ نَجِيًّا

وَيُرِيذُ مَنْ كَانَ مِنْهُ حَمِيًّا، وَيَكْرَهُ مَنْ كَانَ لَهُ وِفِيًّا

. وَيَهْدِي مَنْ كَانَ صَادِقَ الْوَعْدِ رَضِيًّا

الحمد لله الذي بعزته وجلاله، تتم الصالحات

A notre maître et présidente de thèse :

Professeur ESSAADOUNI Lamia
Professeur d'e médecine interne
Au CHU Mohamed VI de Marrakech

Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant aimablement de présider le jury de ma thèse. Nous avons eu le grand privilège de bénéficier de votre enseignement lumineux durant nos années d'étude. Veuillez cher Maître, trouver dans ce travail, le témoignage de ma gratitude, ma haute considération et mon profond respect.

A notre maître et rapporteur de thèse :
Professeur ADMOU Brahim
Professeur d'Immunologie
Au CHU Mohamed VI de Marrakech

C'est avec un grand plaisir que je me suis adressé à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement et j'étais très touché par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail.

Merci pour m'avoir guidé tout au long de ce travail. Merci pour l'accueil aimable et bienveillant que vous m'avez réservé à chaque fois.

Vous nous avez éblouis par votre sérieux, votre sympathie, votre modestie, votre honnêteté, votre compétence, votre dévouement pour votre profession et toutes vos qualités humaines et professionnelles qui nous servent d'exemple dans l'exercice de cette honorable mission. Nous espérons avoir mérité votre confiance. Notre reconnaissance sera éternelle.

Veillez accepter l'expression de nos sentiments les plus respectueux et les plus reconnaissants

A notre maître et juge de thèse :

Professeur CHELLAK Salîha

Professeur agrégé de Biochimie

Al'Hopital Militaire Avicenne Marrakech

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude pour votre bienveillance et votre simplicité avec lesquelles vous nous avez accueillis. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre grande estime et de notre sincère reconnaissance.

A notre maître et juge de thèse :

Professeur QACIF Hassan

Professeur de médecine interne

Al'Hopital Militaire Avicenne Marrakech

Votre présence au sein de notre jury constitue pour moi un grand honneur. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Par votre modestie, vous m'avez montré la signification morale de notre profession. Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.



ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

AAN	: Anticorps anti nucléaires
AAT	: Anticorps anti-thyroïdiens
Ac	: Anticorps
Anti-RTSH	: Anticorps anti- Recepteur de la Thyréostimuline
Anti-TG	: Anticorps anti- Thyroglobuline
Anti-TPO	: Anticorps anti-thyropyroxydase
CBP :	: Cirrhose biliaire primitive
DT1	: Diabète de type 1
DT2	: Diabète de type 2
HVB :	: Hépatite virale B
HVC :	: Hépatite virale C
LES	: Lupus érythémateux systémique
MAI	: Maladie auto-immune
MB	: Maladie de Basedow
MC	: Maladie coeliaque
PEAI	: Polyendocrinopathies auto-immunes
PHCC :	:Phéochromocytome
PR	: Polyarthrite rhumatoïde
RCH :	: Rectocolite ulcéro-hémorragique
RTSH	: Recepteur de la Thyréostimuline

SAPL	: Syndrome des anti-phospholipides
SC	: Sclérodémie
SGS	: Syndrome de Gougerot Sjogren
SPA :	: Spondylarthropathie ankylosante
T4_L	: Thyroxine libre
TAI	: Thyroïdite auto-immune
TG	: Thyroglobuline
TH	: Thyroïdite de Hashimoto
TPO	: Thyroperoxydase
TSH	: Thyréostimuline



PLAN

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	3
I. TYPE D'ETUDE.....	4
II. LIEU DE L'ETUDE.....	4
III. DUREE DE L'ETUDE.....	4
IV. POPULATION CIBLE.....	4
1. CRITERES D'INCLUSION.....	4
2. CRITERES DE NON-INCLUSION.....	5
V. METHODES.....	5
VI. DONNEES BIOLOGIQUES.....	5
1. IMMUNOLOGIQUES.....	5
2. BIOCHIMIQUES.....	6
VII. ANALYSE ET EXPLOITATION DES RESULTATS.....	6
VIII. CRITERES DIAGNOSTIQUES DES THYROÏDITES AUTO-IMMUNES.....	7
1. MALADIE DE BASEDOW.....	7
2. THYROÏDITE DE HASHIMOTO.....	7
IX. CONSIDERATIONS ETHIQUES.....	7
RESULTATS	8
I. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS ET DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES.....	9
1. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS SELON L'ÂGE.....	9
2. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS SELON LE SEXE.....	9
II. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS ET DYSTHYROÏDIES.....	10
III. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS ET THYROÏDITES AUTO-IMMUNES.....	11
IV. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS ET PATHOLOGIES ASSOCIEES.....	13
1. PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES.....	13
2. PATHOLOGIES NON AUTO-IMMUNES.....	15
DISCUSSION	17
I. GENERALITES.....	18
1. DEFINITION.....	18
2. PHYSIOPATHOLOGIE.....	18
2.1. FACTEURS ETIOPATHOGENIQUES.....	18
2.2. AUTO-ANTIGENES THYROÏDIENS.....	21
2.3. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS.....	23
3. INDICATIONS DES ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS.....	26
II. DISCUSSION DES RESULTATS DE L'ETUDE.....	27
1. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS ET DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES.....	27
1.1. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS ET AGE.....	27
1.2. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS ET SEXE.....	27
2. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS ET THYROÏDITES AUTOIMMUNES.....	28
3. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS ET PATHOLOGIES ASSOCIEES.....	29
3.1. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS ET PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES.....	30

a. PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES SPECIFIQUES D'ORGANE.....	30
b. PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES SYSTEMIQUES.....	35
3.2. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS ET PATHOLOGIES NON AUTO-IMMUNES.....	38
4. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE.....	41
CONCLUSION.....	42
ANNEXE.....	45
RESUMES.....	52
BIBLIOGRAPHIE.....	57



INTRODUCTION

Les lésions observées au cours des maladies auto-immunes (MAI) sont dues à la mise en jeu d'une réaction immunitaire vis-à-vis des constituants du soi, ce qui fait que l'expression clinique de ces maladies est très variable en fonction de la cible du processus d'auto-immunisation [1].

Les cellules endocrines, et principalement les cellules thyroïdiennes sont une cible privilégiée du système immunitaire au cours de ces MAI [1]. L'atteinte thyroïdienne représente une des maladies auto-immunes spécifiques d'organe les plus fréquentes chez l'Homme [2-3].

Les thyroïdites auto-immunes partagent un marqueur immunologique commun qui est la présence d'AAT (AAT) circulants. La détection de ces autoanticorps permet de rattacher une dysthyroïdie à une origine auto-immune, et également de définir des formes cliniques de ces maladies [2,4], qui sont dominées par la maladie de GRAVES BASEDOW (MB) et la thyroïdite de HASHIMOTO (TH). Ces auto-anticorps comprennent les anticorps antithyroglobuline (anti-TG), une protéine iodée présente dans la substance colloïde des vésicules thyroïdiennes, les anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO), une enzyme clé de la biosynthèse thyroïdienne qui caractérisent la TH, et les anticorps anti récepteur de la TSH (anti-RTSH) qui stimulent la sécrétion des hormones thyroïdiennes en se fixant sur les récepteurs de la TSH et caractérisent la MB[2,4].

La présence d'AAT de type anti-TPO, anti-TG ou anti-RTSH est certes souvent corrélée aux thyroïdites auto-immunes(TAI). Ils peuvent cependant être le témoin de l'existence de pathologies auto-immunes non thyroïdiennes associées ou non aux TAI, comme ils peuvent exister en dehors même des pathologies thyroïdiennes [5].

L'objectif de notre étude était de déterminer la signification clinique des anticorps antithyroïdiens (Anti-TPO, anti-TG, anti- RTSH), au cours des pathologies thyroïdiennes auto-immunes et non thyroïdiennes auto-immunes et non auto-immunes.



*PATIENS
ET
METHODES*

I. TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive rétrospective, et a porté sur un échantillon de 158 patients ayant des anticorps antithyroïdiens positifs colligés au niveau du CHU de Marrakech.

II. LIEU DE L'ETUDE

- ✓ Laboratoire d'immunologie du CHU
- ✓ Service de médecine interne
- ✓ Service d'endocrinologie
- ✓ Service de pédiatrie B

III. DUREE DE L'ETUDE

L'étude s'est déroulée sur une période de 2 ans allant de janvier 2014 à décembre 2015.

IV. POPULATION CIBLE

L'étude a porté sur un échantillon de population d'adultes et d'enfants.

1. CRITERES D'INCLUSION

Etaient inclus dans l'étude :

- ✓ les Patients dont le bilan immunologique réalisé au laboratoire d'immunologie du CHU a objectivé des AAT positifs ;
- ✓ les patients suivis pour pathologie thyroïdienne auto-immune au niveau des services cliniques ayant des AAT positifs ;

- ✓ les patients suivis pour pathologie non thyroïdienne au niveau des services cliniques ayant des AAT positifs.

2. CRITERES DE NON-INCLUSION

Etaient inclus dans l'étude :

- ✓ les patients chez qui la recherche des AAT était négative ;
- ✓ les patients dont les dossiers cliniques étaient incomplets.

V. METHODES :

Le recueil de données a été fait initialement au niveau du laboratoire d'immunologie où nous avons répertorié tous les patients ayant des anticorps antithyroïdiens positifs.

Le recueil des données cliniques et paracliniques s'est fait à l'aide d'une fiche d'exploitation mentionnant les données sociodémographiques, cliniques et para cliniques (voire annexe 1).

VI. DONNEES BIOLOGIQUES :

1. IMMUNOLOGIQUES :

La technique utilisée pour la recherche des AAT est l'ELISA indirect pour les Ac anti-TPO(AEUSKU-LISA Ac anti-TPO IgG, AEUSKU Diagnostics, Wendelsheim, Allemagne, seuil : 60UI/ml) et anti-TG(AEUSKU-LISA Ac anti-TG IgG, AEUSKU Diagnostics, Wendelsheim, Allemagne, seuil : 180UI/ml) et l'ELISA par compétition pour le dosage des Ac anti-RTSH (DRG-ELISA Ac anti-RTSH IgG, DRG Instruments GmbH, Marburg, Allemagne, seuil : 1.5UI/ml

Les valeurs de référence avec les modalités d'interprétation des résultats des 3 catégories d'auto-anticorps sont représentées dans le tableau si dessous :

Tableau-I : Valeurs de référence des anticorps antithyroïdiens utilisées dans l'étude

Type d'anticorps	Valeurs normales	Valeurs équivoques	Valeurs positives
Anti-TPO	<40UI/mL	40-60 UI/mL	>60 UI/mL
Anti-TG	<120 UI/mL	120-180 UI/mL	>180 UI/mL
Anti-RTSH	<1.2UI/L	1.2-1.5UI/L	>1.5UI/mL

2. BIOCHIMIQUES :

Le test biologique utilisé pour la détermination quantitative de la TSHus (thyroestimuline ultra sensible) et de la T_{4L} est l'électro-chimiluminescence « ECLIA » sur les systèmes d'immunoanalyse Elcys et cobas.

Les valeurs normales de la TSHus et de la thyroxine libre sont :

Tableau-II : Valeurs de référence des dosages hormonaux utilisées dans l'étude

Dosage hormonal	Valeurs de référence
T4L	9.6 - 25.6 pmol/l.
TSHus	0.15 - 4.9 µUI /ml

VII. ANALYSE ET EXPLOITATION DES RESULTATS :

La saisie des données de l'étude a été faite sur un tableau Excel,

L'analyse statistique a consisté en une méthode descriptive univariée avec calcul des pourcentages, des moyennes et écartypes.

VIII. CRITERES DIAGNOSTIQUES DE THYROÏDITE AUTO-IMMUNE :

1. MALADIE DE BASEDOW :

Le diagnostic de la MB a été retenu sur la base des critères communément admis suivants :

- Signes cliniques d'hyperthyroïdie ;
- Taux de TSH bas ;
- Concentrations de T₄ et T₃ libres élevées ;
- Avec ou sans Ac anti-RTSH [6-9].

2. THYROÏDITE DE HASHIMOTO :

La TH est une thyroïdite chronique, définie il y a longtemps comme étant une hypothyroïdie avec goitre lymphocytaire qui touche préférentiellement les femmes. Actuellement le diagnostic immunobiologique de TH repose sur la mise en évidence de AAT type Anti-TPO avec ou sans anti-TG [3].

IX. CONSIDERATIONS ETHIQUES :

Les différentes étapes de notre étude ont été effectuées dans le respect de l'anonymat et de la confidentialité des données cliniques et paracliniques des patients.



RESULTATS

I. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS ET DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES

1. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS ET ÂGE

1.1. MOYENNE D'ÂGE

La moyenne d'âge était de 38 ± 16 ans avec des extrêmes de 9 à 72 ans.

1.2. REPARTITION SELON LA TRANCHE D'ÂGE

Dans notre série, la majorité de nos patients (76%) était âgée entre 20 et 60 ans dont 40% étaient dans la tranche d'âge comprise entre 20 et 40 ans, et 36% dans la tranche d'âge comprise entre 40 et 60 ans (Figure-1).

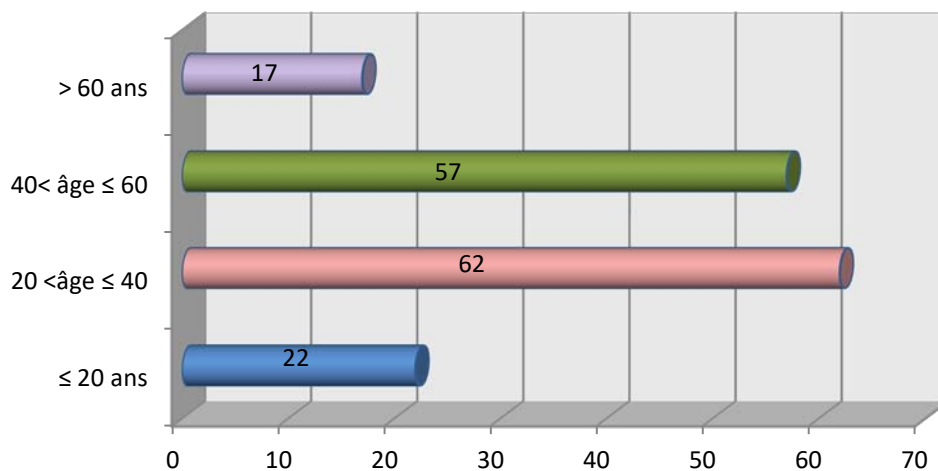


Figure-1 : Répartition de nos patients selon la tranche d'âge

2. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS ET SEXE :

Dans notre série, nous avons relevé une nette prédominance féminine avec 115 cas (73 %) contre 43 cas de sexe masculin (27%), soit un sexe-ratio H/F de 0,37 (Figure-2).

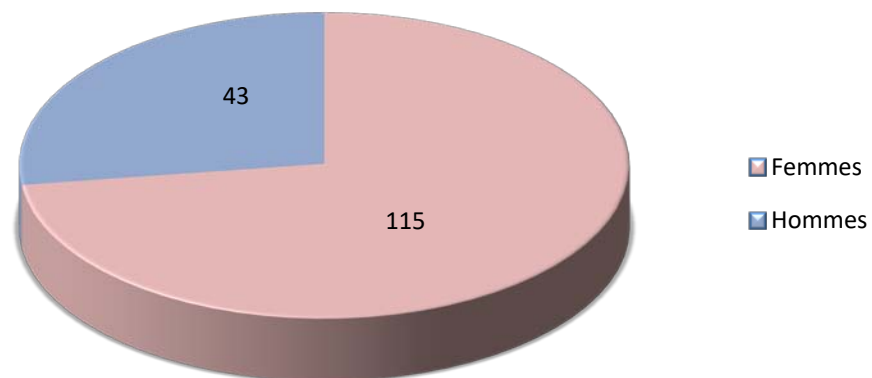


Figure-2 : Répartition de nos patients selon le sexe

II. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS ET DYSTHYROÏDIES

Parmi les 158 patients de notre série, nous avons relevé 147 cas de dysthyroïdie soit 93% dont 112 (70.9%) avaient une hypothyroïdie et 35(22.5%) avaient une hyperthyroïdie, et 11 cas d'euthyroïdie (absence de signes cliniques avec TSH normale) soit 7% des cas (figure-3).

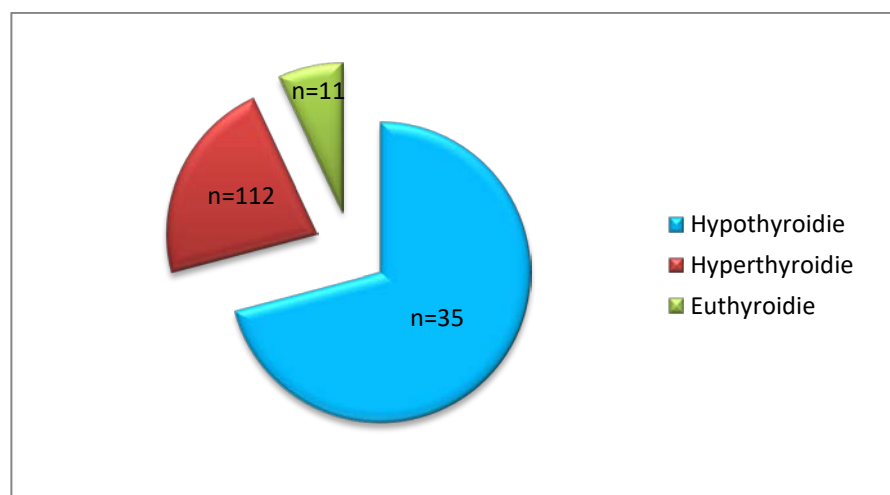


Figure-3 : Répartition de nos patients selon le type de dysthyroïdie

Parmi les patients ayant les Ac anti-TPO positifs, 83,2% des cas (n=104) avaient une hypothyroïdie, 10.4% (n=13) avaient une hyperthyroïdie et 6,4% (n=8) étaient en euthyroïdie.

La totalité (n=16) des patients ayant des Ac anti-TG positifs avait une hypothyroïdie.

Les Ac anti-RTSH étaient associés à une hyperthyroïdie dans 87.18% (n=34) des cas, à une hypothyroïdie dans 7.7% (n=3) des cas et à une euthyroïdie dans 5.12% (n=2) des cas (tableau-III, figure-4).

Tableau-III : anticorps antithyroïdiens et dysthyroïdie

	Hypothyroïdie n (%)	Hyperthyroïdie n (%)	Euthyroïdie n (%)	Total n (%)
Ac anti-TPO n=125	104 (83.2%)	13 (10.4%)	8 (6.4%)	125 (100%)
Ac anti-TG n=16	16 (100%)	0	0	16(100%)
Ac anti-RTSH n=39	3 (7.7%)	34 (87.18%)	2 (5.12%)	39 (100%)

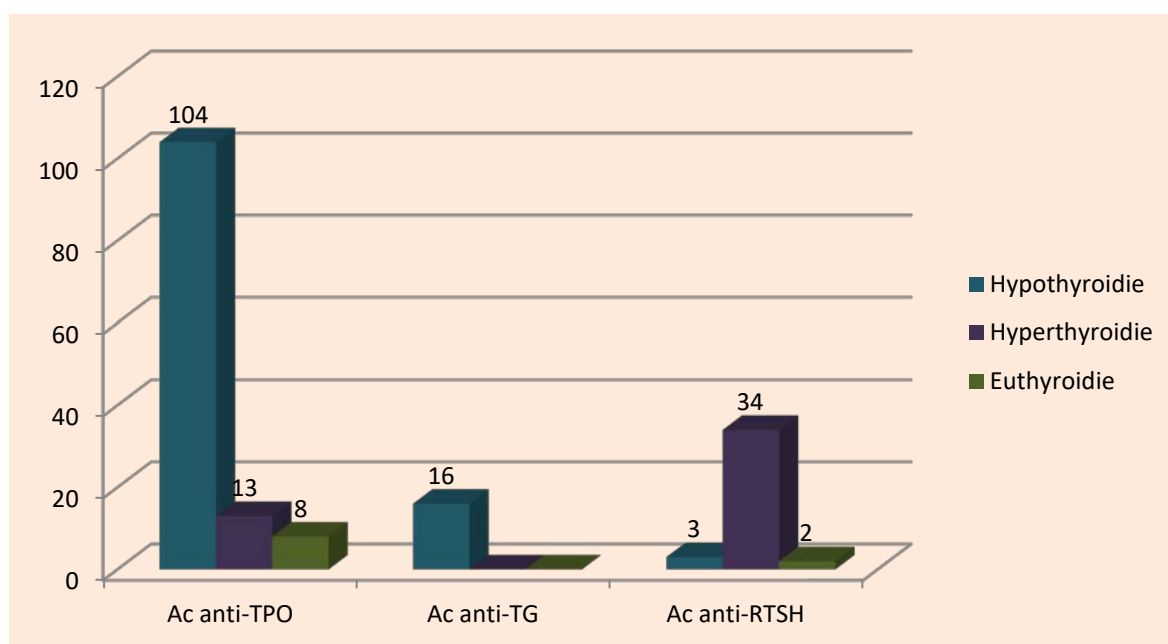


Figure-4 : le profil thyroïdien selon les AAT

III. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS ET THYROÏDITES AUTO-IMMUNES

Les pathologies thyroïdiennes auto-immunes associées aux AAT chez nos patients étaient représentées essentiellement par la TH, retrouvée chez 110 patients (69.6%) et la MB retrouvée chez 37 patients (23.4%) (figure-5).

Parmi les 125 patients ayant des anti-TPO positifs, 80.8%(n=101) avaient une TH et 12.8% (n=16) avaient une MB (tableau IV, figure-6).

La totalité des patients ayant des anti-TG positifs (n=16) avait une TH (tableau IV, figure-6).

Parmi les patients ayant des anti-RTSH positifs, 87.18%(n=34) d'entre eux avaient une MB et 7.7% (n=3) avaient une TH (tableau IV, figure-6).

Tableau IV : Profil en auto-anticorps antithyroïdiens chez les cas de maladie de Basedow et de thyroïdite de Hashimoto dans notre série

Type d'AAT	Thyroïdite de Hashimoto n (%)	Maladie de Basedow n (%)
Ac Anti-TPO n=125	101 (80.8%)	16 (12.8%)
Ac Anti-TG n=16	16 (100%)	0
Ac anti-RTSH n=39	3 (7.7%)	34 (87.18%)

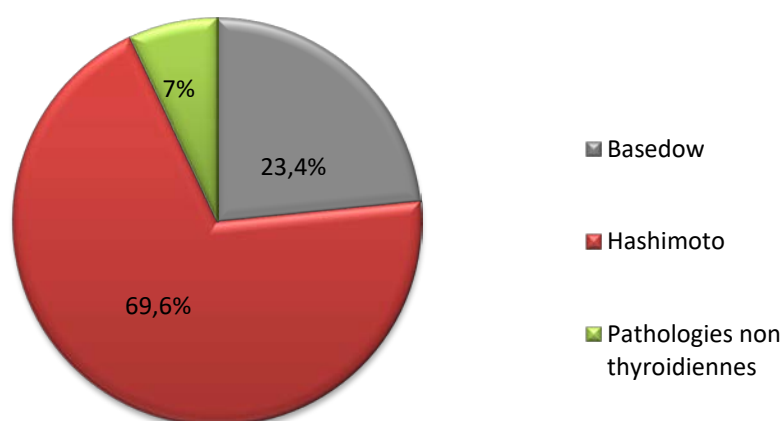


Figure-5: AAT et pathologies thyroïdiennes auto-immunes associées

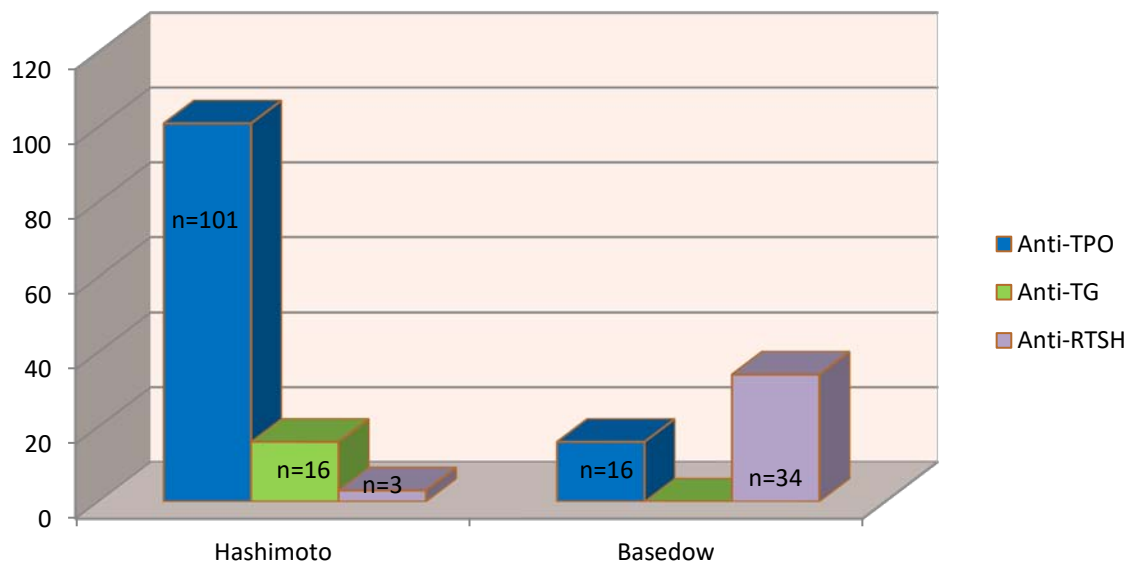


Figure-6 : fréquence de la maladie de Basedow et la thyroïdite de Hashimoto selon le type d'AAT dans notre série

IV. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS ET PATHOLOGIES ASSOCIEES

Parmi les patients ayant AAT positifs, 29.7% (n=47) d'entre eux avaient des pathologies non thyroïdiennes auto-immunes et 17.1% des cas (n=27) avaient des pathologies non thyroïdiennes et non auto-immunes (figure-7).

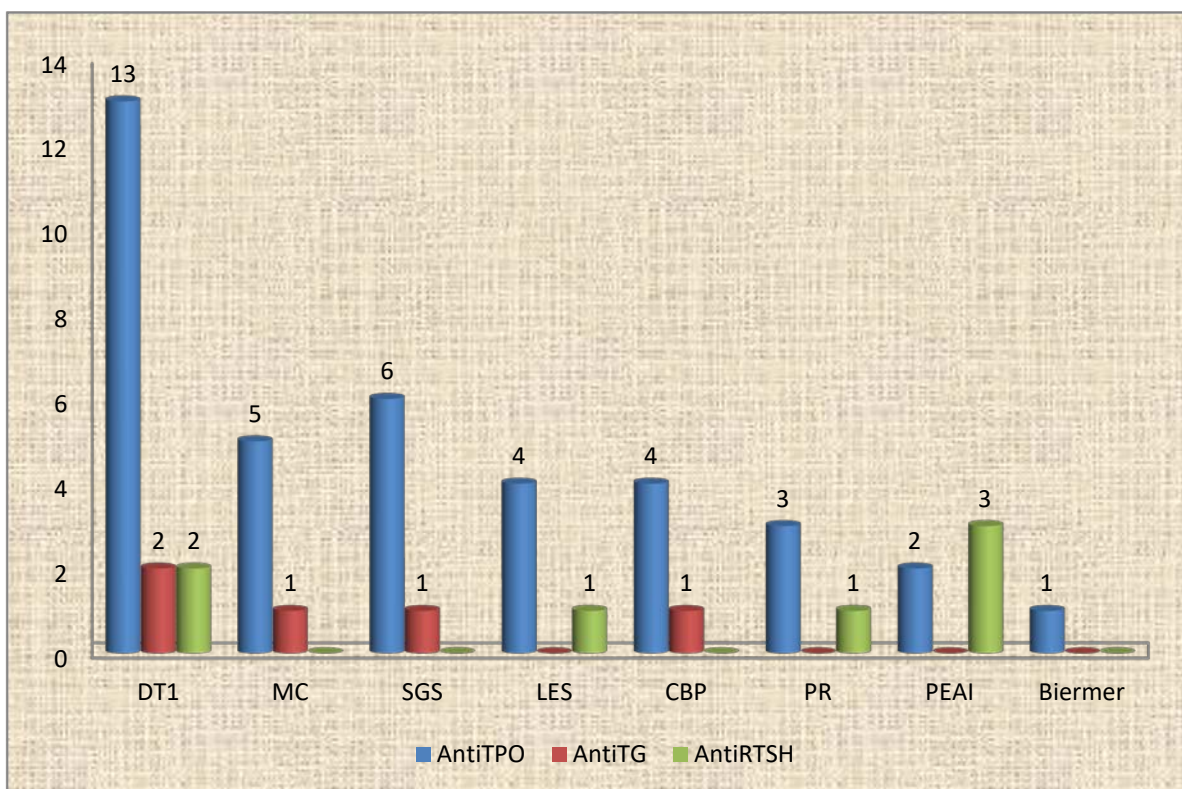
1. PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES ASSOCIEES

- Chez les patients ayant des Ac anti-TPO, 34.2% (n=13) étaient associés à des MAI systémiques et 65.8% (n=25) des MAI spécifiques d'organes ;
- Les Ac anti-TG positifs étaient accompagnés de MAI spécifiques d'organes dans 80% des cas (n=4) et de MAI systémiques dans 20% des cas (n=1) ;
- et les Ac anti-RTSH positifs étaient accompagnés de MAI spécifiques d'organes dans 71.4% des cas (n=5) et de MAI systémiques dans 28.6% des cas (n=2) (tableau V).

Tableau V : AAT et pathologies non thyroïdiennes auto-immunes associées

	DT1 n=17	MC n=7	SGS n=6	LES n=5	CBP n=4	PR n=3	PEAI n=4	Biermer n=1
Ac anti-TPO n=125	13 (10.4%)	6 (4.8%)	5 (4%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)	3 (2.4%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)
Ac anti-TG n=16	2 (12.5%)	1 (6.25%)	1 (6.25%)	0	1 (6.25%)	0	0	0
Ac Anti-RTSH n=39	2(5.13%)	0	0	1 (2.56%)	0	1 (2.56%)	3 (7.7%)	0

DT1 : diabète de type I, MC : maladie coeliaque, SGS : Syndrome de Gougerot-Sjögren, LES : lupus érythémateux systémique, CBP : cirrhose biliaire primitive, PR : polyarthrite rhumatoïde, PEAI : polyendocrinopathie auto-immunes.

**Figure-7 : AAT et pathologies auto-immunes associées non thyroïdiennes**

DT1 : diabète de type I, MC : maladie coeliaque, SGS : Syndrome de Gougerot-Sjögren, LES : lupus érythémateux systémique, CBP : cirrhose biliaire primitive, PR : polyarthrite rhumatoïde, PEAI : polyendocrinopathie auto-immunes.

2. PATHOLOGIES NON AUTO-IMMUNES ASSOCIEES

Chez les patients ayant des Ac anti-TPO, 25.9% (n=7) des cas étaient associés au DT2, 18.51% (n=5) étaient associés à l'HTA, 14.81% (n=4) aux MICI, 11.11% (n=3) à une hépatite virale, 11.11% (n=3) à des pathologies inflammatoires avec 2 cas de Maladie de Behcet et 1 cas de sarcoidose. Ces Ac étaient également associés au syndrome de Turner, au phéochromocytome et à la SPA dans 11.11% (n=3), 3.7% (n=1) et 3.7% (n=1) des cas respectivement.

Les Ac anti-TG positifs étaient associés à 1 cas syndrome de Turner et 1 cas de maladie de Crohn, soit 6.25% des cas.

Parmi les patients ayant des anti-RTSH positifs, 1 cas (2.56%) avait une HTA chronique (tableau-VI).

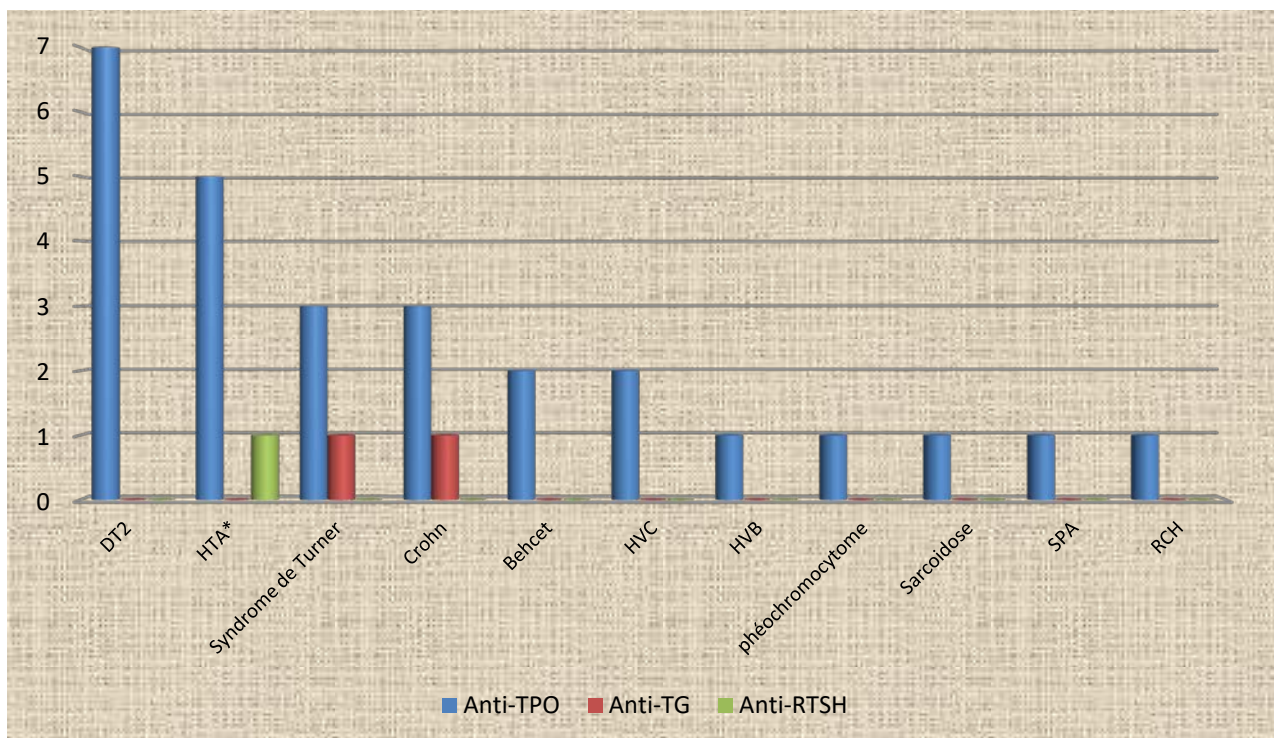


Figure-8 : AAT et pathologies non auto-immunes et non thyroïdiennes associées

DT2 : diabète de type II, HTA* :hypertension artérielle essentielle, PHCC : phéochromocytome, SPA: spondylarthropathie ankylosante, RCH : rectocolite hémorragique,

Tableau VI : AAT et pathologies non auto-immunes et non thyroïdiennes associées

	DT2 n=7	HTA * n=5	Turner n=3	Crohn n=3	HVC n=2	Behçet n=2	HVB n=1	PHCC n=1	Sarcoïdose n=1	SPA n=1	RCH n=1
Anti-TPO n=125	7 (5.6%)	5 (4%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Anti-TG n=16	0	0	1 (6.25%)	1 (6.25%)	0	0	0	0	0	0	0
Anti-RTSH n=39	0	1 (2.56%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

DT2:diabète de type II, HTA*:hypertension arterielle essentielle, PHCC:phéochromocytome, SPA:spondylarthropathie ankylosante, RCH:rectocolite hémorragique,



DISCUSSION

I. GENERALITES

1. DEFINITION

Les thyroïdites auto-immunes sont fréquentes en pratique clinique. Elles représentent environ 30% des maladies auto-immunes spécifiques d'organes. Elles sont caractérisées par deux facettes d'expression clinico-biologiques principales : l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie [2,10]. Les deux étiologies les plus fréquentes des TAI sont la thyroïdite de Hashimoto et la MB [11].

Le seul élément commun à ces formes de maladies est la présence d'infiltrat lymphocytaire intrathyroïdien, qui est le plus souvent associé à des auto-anticorps antithyroïdiens circulants [12]. La thyroïdite auto-immune survient en général sur un terrain génétique prédisposé et peut être induite par des facteurs environnementaux [13].

2. PHYSIOPATHOLOGIE

2.1. FACTEURS ETIOPATHOGENIQUES

Les facteurs étiopathogénétiques impliqués dans la survenue des TAI sont multiples et intriqués

a. Prédisposition génétique

Les enquêtes épidémiologiques soulignent l'importance des facteurs génétiques dans le déterminisme des maladies auto-immunes, qu'il s'agisse du taux de concordance d'une affection auto-immune chez des jumeaux monozygotes ou de la fréquence élevée des auto-anticorps dans des familles de sujets souffrant de thyroïdites ou de connectivites [14-19].

Une fréquence excessive des thyroïdites auto-immunes dans certaines familles a été mise en évidence, suggérant le rôle des facteurs génétiques dont le plus incriminé est le système HLA [13].

Il a été constaté une association significative entre maladies auto-immunes et des groupes du complexe majeur d'histocompatibilité, notamment de la région D codant pour les

molécules de classe II et en particulier son système allélique DR. Différents allèles HLA-DR ont ainsi été retrouvés associés avec une plus grande fréquence dans les thyroïdites, et les maladies auto-immunes [15].

En effet, l'haplotype HLA B8-DR3 est associé à la MB, DR5 à la TH et à la thyroïdite du post-partum, augmentant ainsi le risque relatif de chacune de ces pathologies [13].

L'expression anormale ou accrue de molécules de classe II à la surface des cellules cibles confère à celles-ci le rôle de cellules accessoires capables de présenter un auto-antigène aux cellules lymphoïdes. Ce mécanisme a été démontré initialement in vitro sur les thyrocytes de malades souffrant de TH ou de MB puis a été étendu à d'autres maladies auto-immunes [16].

La susceptibilité des maladies auto-immunes chez les sujets HLA-DR3 peut s'expliquer par plusieurs mécanismes [15] :

- une réactivité immunologique augmentée avec prédominance d'une réaction à médiation cellulaire ;
- une baisse du nombre de lymphocytes T CD8+, aux fonctions suppressives ;
- une diminution de la capacité d'épuration des complexes immuns par le système réticuloendothélial.

b. Age et sexe

De façon générale, la prévalence des AAT augmente avec l'âge chez la femme plus que chez l'homme [20,21] ; un pic de fréquence est observé vers l'âge de 60 ans [22].

c. Antécédent de pathologie auto-immune

Un des mécanismes les plus évoqués dans l'apparition de lésions similaires entre deux affections auto-immunes est celui de l'interaction d'auto-anticorps avec des déterminants antigéniques croisés [19].

Plusieurs exemples illustrent l'existence de mécanismes immunopathologiques communs entre différentes maladies auto-immunes. Le meilleur exemple est peut être celui de

l'association entre syndromes de Gougerot– Sjogren et CBP [17]. Il existe en effet dans ces deux maladies une diminution de la fonction des lymphocytes T suppresseurs, une expression aberrante de HLA–DR au niveau des canalicules biliaires et des glandes salivaires, des similitudes histologiques entre ces deux maladies qui réalisent chacune un syndrome sec glandulaire [17].

Des similitudes histologiques sont également constatées entre les lésions des glandes salivaires dans le syndrome de Gougerot–Sjogren et celles de la thyroïde dans les thyroïdites chroniques lymphocytaires [18]. Il est donc légitime de se demander si les atteintes salivaires et lacrymales du syndrome de Gougerot–Sjogren correspondent à des manifestations extra thyroïdiennes de l'hypothyroïdie ou bien si la thyroïdite est une expression extraexocrine du syndrome de Gougerot–Sjogren [18].

d. Statut iodé

La prévalence des maladies thyroïdiennes auto–immunes est faible dans les zones de carence iodée ; elle augmente après supplémentation iodée [22]. Les habitants des régions ayant un apport alimentaire élevé en iode présentent une prévalence élevée d'hypothyroïdies infracliniques associées à la présence d'AAT [23].

e. Les radiations

L'effet des radiations ionisantes sur l'apparition des thyroïdites chroniques auto–immunes est controversé. Certaines études réalisées sur les populations exposées à l'accident de Tchernobyl, ou sur les survivants des bombes atomiques au Japon ont retrouvé une association entre l'exposition à l'irradiation et l'augmentation de fréquence de positivité des AAT [24,25].

Les thérapies utilisant l'irradiation, comme dans la radiothérapie externe cervico–médiastinale et l'iode radioactif dans l'irathérapie, induisent aussi l'apparition des AAT [26].

f. Le tabac

La consommation de cigarettes a été associée à la MB et, plus fortement, à l'orbitopathie Basedowienne [27,28]. Cependant, selon certains auteurs, il semble que le tabac diminue le risque de passage en hypothyroïdie avérée chez les sujets en hypothyroïdie infraclinique, ainsi que la prévalence

d'AAT [29]. Ces effets apparemment contradictoires, observés lors de l'arrêt du tabac, sont inexplicables, et seraient probablement liés à un effet immunosuppresseur du tabac [30].

g. Les infections

Des études épidémiologiques et sérologiques ont suggéré la possibilité d'un lien entre la MB et l'infection à *Yersinia enterocolitica*, par mécanisme de mimétisme moléculaire entre un antigène de l'agent infectieux et le R-TSH [31]. Toutefois, ceci est en contradiction avec d'autres études aboutissant à l'observation d'une corrélation positive entre le niveau général d'hygiène d'une population et la prévalence d'auto-anticorps suggérant un effet protecteur des infections vis-à-vis de l'auto-immunité [32-34].

h. Le stress

En dépit du rôle spectaculaire d'une intense frayeur dans l'un des premiers cas de MB décrits, et d'une abondante littérature, le rôle du stress dans l'émergence ou le déclenchement de la maladie reste controversé [35].

i. Facteurs iatrogènes

Certaines thérapeutiques médicamenteuses peuvent induire des dysthyroïdies, en particulier, le lithium est responsable de MB ou de Hashitoxicose, souvent réversibles à l'arrêt du traitement [36]. Il en est de même avec l'utilisation de cytokines telles que l'interféron dans les traitements des hépatites chroniques, des pathologies hématologiques, de certaines tumeurs solides ainsi que de la sclérose en plaque [37,38].

2.2. LES AUTO-ANTIGENES THYROÏDIENS

Les différents auto-antigènes impliqués dans les maladies auto-immunes thyroïdiennes sont la thyroglobuline (Tg), la thyroperoxydase (TPO), et le récepteur de la TSH (R-TSH) :

a. La thyroglobuline :

La TG est une glycoprotéine homodimérique de 660 kDa, exclusivement synthétisée par les cellules folliculaires de la thyroïde transportée au pôle apical des cellules et stockée dans la lumière folliculaire de la thyroïde où elle constitue 90 à 95% des protéines de la colloïde [39]. La TG interagit par ses sites hormonogéniques situés à ses extrémités avec le système d'iodation du pôle apical (peroxydase thyroïdienne–système générateur de H₂O₂/ DUOX2) pour produire les mono- et di-iodotyrosines et compléter la synthèse par un processus de couplage des iodotyrosines qui aboutit aux iodothyronines, triiodo- et tétra-iodothyronines (T₃, T₄ ou thyroxine)[40,41]. Elle est excrétée en faible quantité dans le sang [42] et reconnue par des anticorps anti-TG au niveau d'un nombre limité d'épitopes [39].

b. La Thyroperoxydase,

Connue auparavant comme l'antigène microsomal, la TPO est une hémoprotéine glycosylée de 107 kDa, dont le groupe prosthétique est vraisemblablement la protoporphyrine IX, elle catalyse l'iodation de la Tg et le couplage des iodotyrosines en iodothyronines T₃ et T₄ [43]. C'est une enzyme fixée surtout au pôle vasculaire des thyrocytes, la TPO est également trouvée dans le Reticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi, les vésicules et peut être retrouvée aussi au niveau de la membrane apicale [40]. Elle possède 2 à 6 épitopes reconnus par les Ac anti-TPO. Il existe deux isoformes de TPO. La TPO et la TG partagent des épitopes communs [43].

c. Le récepteur de la TSH

Le récepteur de la TSH est exprimé à la membrane baso-latérale des cellules thyroïdiennes est le régulateur principal de la sécrétion des hormones thyroïdiennes et de la croissance du tissu thyroïdien [41]. Il agit par activation de la protéine G et stimulation de l'adénylate cyclase cellulaire [44]. Il possède un domaine avec 7 segments transmembranaires caractéristiques des récepteurs couplés aux protéines G. Par ailleurs c'est un hétérodimère comportant deux sous-unités α (extra-cellulaire) et β (intra-cellulaire) reliées par des ponts disulfures [45].

d. Autres auto-antigènes

d.1. Les transporteurs de l'iode :

Le symporteur de l'iode (NIS) : fixé sur la membrane basolaterale du thyrocyte [46], il transporte l'iode de l'extérieur vers l'intérieur de celle-ci de façon combinée à l'entrée de Na⁺ [47,48].

La penderine : fixée au pôle apical des cellules thyroïdiennes. Sa fonction est de permettre aux ions iode de franchir la membrane apicale des cellules folliculaires vers la substance colloïde [46,49].

d.2. Triiodothyronine (T3) et thyroxine (T4) :

La thyroïde produit 80 % de T4 et 20 % de T3. La T4 est transformée en T3 lors d'une désiodation extrathyroïdienne. Dans le sang, la T4 et la T3 sont liées à des protéines (surtout à la *thyroxine binding globulin* : TBG, mais aussi à la préalbumine et à l'albumine), et seulement 0,02 % de la T4 et 0,3 % de la T3 sont libres et constituent la proportion d'hormones effectivement actives [50]. Ces hormones libres sont en équilibre constant avec les fractions liées. Actuellement, seules les hormones libres sont dosées en pratique quotidienne (T4 et T3 libres) en raison de leur meilleure sensibilité et spécificité diagnostiques [51].

2.3. LES ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS

a. ANTICORPS ANTI-TPO :

Ce sont des IgG qui fixent le complément, et sont capables de médier les réactions de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps [52]. Les anticorps anti-TPO (Ac anti-TPO) sériques apparaissent très tôt dans les processus de destruction tissulaire accompagnant les thyroïdites (thyroïdite d'Hashimoto, thyroïdite atrophique et thyroïdite du post-partum) avant même que tout signe clinique ne soit détecté [53] (figure-1).

Le titre de l'anti-TPO est corrélé à l'infiltrat lymphoplasmocytaire de la thyroïde. Ils sont présents dans la maladie de Hashimoto à des titres très élevés, mais aussi dans la MB [54].

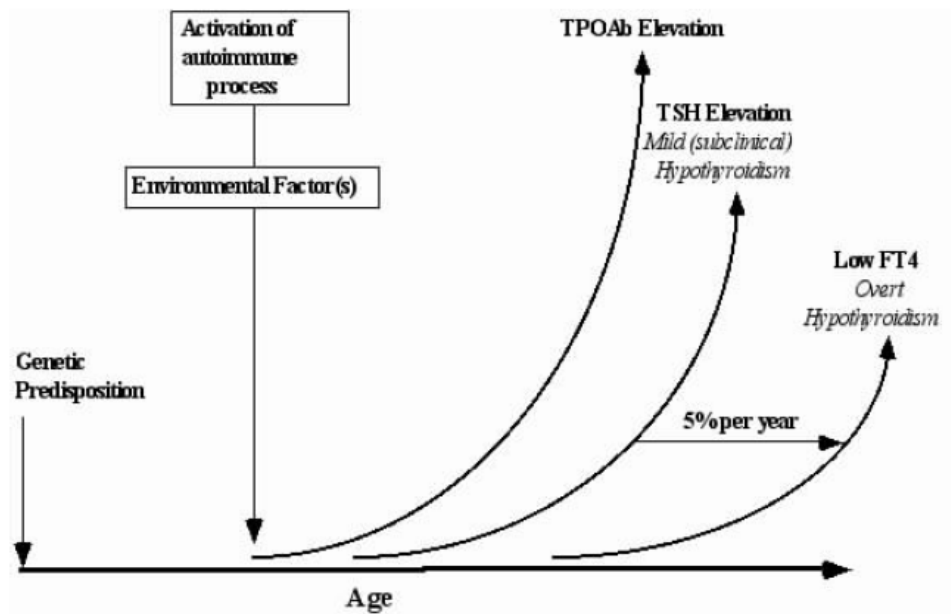


Figure-9 : Les anti-TPO au cours du développement de la maladie thyroïdienne auto-immune (d'après L. Demers et C. Spencer) [53]

Le dosage de cet anticorps, jadis pratiqué par hémagglutination passive dont le manque de sensibilité a été souvent dénoncé [53,55-57] est classiquement réalisé ces dernières années soit par méthode radio-immunologique (RIA) ou de plus en plus par méthode immunoenzymatique ou de électrochimiluminescence [58].

b. ANTICORPS ANTI-TG :

Ce sont des anticorps de type IgG qui ne fixent pas le complément [59]. Il existe de nombreuses méthodes de dosage de ces anticorps comme c'est le cas pour les anticorps anti-TPO [60]. Les anti-TG auparavant dosés par la préparation MRC 65/93[60], sont détectés actuellement par la trousse RIA BRAHMS utilisée en routine au laboratoire [61]. Mais les nouvelles techniques de dosage par Electrochimiluminescence semblent plus pratiques et plus reproductibles [61].

c. ANTICORPS ANTI-RTSH :

Contrairement aux anticorps anti-TPO et anti-TG, les anticorps anti-RTSH sont pathogènes, capables d'activer ou de bloquer les actions du récepteur à la TSH [62]. Il existe

plusieurs méthodes de détection des Ac anti-RTSH : soit des méthodes de type quantitatif «radio-récepteur», soit des méthodes biologiques [62].

Les méthodes de type quantitatif : Le principe repose sur la compétition entre les anticorps sériques anti-RTSH et de la TSH marquée, vis-à-vis de son récepteur. Ce type de technique met en évidence une inhibition de liaison de TSH par des facteurs appelés TBII (TSH-binding inhibitory immunoglobulin) et ne fait pas la différence entre anticorps «bloquants» et anticorps «stimulants». Le standard international de référence utilisé est le 90/672. Les valeurs de référence pour ce type de dosage sont : inférieures à 1,0 ku/l [62].

Les méthodes de type dosage biologique : Elles permettent de mettre en évidence les effets biologiques mesurés in vitro sur des cellules thyroïdiennes humaines en culture ou bien de lignée FRTL5 de cellules thyroïdiennes de rat ou sur lignée CHO transfectée exprimant le récepteur de TSH [14]. Les anticorps stimulants sont donc détectés par mesure de l'accumulation d'AMPc au niveau de ces cellules et les anticorps bloquants par mesure de l'inhibition de synthèse de l'AMPc [63].

Les anticorps sont hétérogènes dans les sérums de patients atteints de TAI et contiennent souvent les deux activités bloquante et stimulante. Le titre de ces anticorps reflèterait plutôt l'intensité ou la durée des réactions inflammatoires intrathyroïdiennes auto-immunes [4].

Associé à un indicateur tel que le volume du goitre, le taux d'anticorps anti-RTSH dans la MB peut permettre d'évaluer un fort risque ou un faible risque de rechute dans les 5 années suivant un traitement de 12 à 24 mois par antithyroïdiens de synthèse [64].

d. AUTRES ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS

Les Ac anti-transporteurs de l'iode (anti-NIS et anti-penderine) : sont détectables plus fréquemment dans la MB que dans la TH [65]. Il apparaît qu'ils n'ont pas de valeur en clinique, mais la signification clinique de ces Ac est sujette à beaucoup de controverses [66-69].

Les anticorps anti-T3 et anti-T4 sont responsables d'artéfacts dans les dosages des hormones T4 et T3. Leur prévalence est variable suivant les études. Ceci est dû à leur méconnaissance dans certains systèmes de dosage [70].

3. LES INDICATIONS DES ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS

Tableau-VII : Indications du dosage des AAT

Auto-anticorps	indications
Anti-TG	<p>Il existe deux types d'indications de dosage des anticorps anti-TG :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ la validation d'un dosage de thyroglobuline, puisque les anticorps anti-TG interfèrent avec le dosage de TG [71]. ✓ Ces anticorps pourraient être utilisés comme «substituts» de l'antigène thyroglobuline pour suivre les patients atteints de cancers différenciés de la thyroïde [72]. ✓ Dans le cas de maladies auto-immunes avec anticorps anti-TPO négatifs [73]. <p>NB. Certains épitopes reconnus par les Ac anti-tg seraient différents chez les sujets encore euthyroïdiens et chez les sujets malades, ce qui n'est pas le cas pour les anticorps anti-tpo [72].</p>
Anti-TPO	<p>Le dosage des anticorps anti-TPO est préconisé dans le cadre du diagnostic de maladie thyroïdienne auto-immune :</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ces anticorps seraient la première anomalie apparaissant lors du développement de l'hypothyroïdie secondaire à la TH [53] (figure-9). ✓ Chez les sujets à risque atteints en particulier de polyendocrinopathies auto-immunes, de syndrome de Turner, de trisomie 21. ✓ Ils sont prédictifs du risque de thyroïdite induite par des thérapeutiques telles que l'interféron α, du risque d'hypothyroïdie pendant la grossesse et de thyroïdite du post-partum [74].
Anti-RTSH	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Diagnostic étiologique d'une d'hyperthyroïdie [75] ; ✓ distinguer le goitre multinodulaire toxique du goitre «basedowifié» ; ✓ le diagnostic étiologique d'une orbitopathie de type basedowien en l'absence d'hyperthyroïdie ; ✓ le diagnostic différentiel entre hyperthyroïdie gestationnelle transitoire et MB ; ✓ évaluation du risque de rechute à l'arrêt d'une cure d'antithyroïdien ; ✓ évaluation du risque d'hyperthyroïdie fœtale en cas de MB antécédente ou contemporaine de la grossesse [41,75].

II. DISCUSSION DES RESULTATS DE L'ETUDE

1. SELON LES DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES

1.1. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS ET AGE

La moyenne d'âge de nos patients était de 38 ± 16 ans avec des extrêmes de 9 à 71 ans. Les tranches d'âge étaient répartis comme suit : 40% de la population avaient un âge compris entre 20 et 40 ans et 36% entre 40 et 60 ans. La tranche d'âge entre 0 et 20 ans représente 14% et celle entre 60-71 ans représente 10% (Tableau-VIII).

Comparés à l'étude de Martin et al⁷⁵, où les résultats ont montré que 7.9% des patients ayant des AAT positifs avaient moins de 20 ans, 32.9% entre 20 et 40 ans, 30.9% entre 40 et 60 ans, 12.9% entre 60 et 69% , 10.4% entre 70 et 79% , 5% plus de 80% [75] (Tableau-VIII).

La moyenne d'âge dans l'étude de Chabchoub et al¹ en Tunisie similaire à la nôtre, était de 39.6 ± 15 ans [1], et celle de Fallahi P. et al⁷⁶, menée en Italie, portant sur 3069 patients ayant des AAT positifs, la moyenne d'âge était de 54 ± 16 [76] (Tableau-VIII).

Tableau-VIII : Répartition des AAT par moyenne et tranches d'âge selon les séries de la littérature

étude	Moyenne d'âge (année)	Tranches d'âge			
		<20ans	20-40 ans	40-60 ans	>60ans
Martin et al ⁷⁵ ,2007 n=2157, USA	-	7.9%	32.9%	30.9%	28.3%
Chabchoub et al ¹ 2006 n=1079, Tunisie	39.6 ± 15	-	-	-	-
Fallahi et al ⁷⁶ ,2016 n=3069, Italie	54 ± 16	-	-	-	-
Notre étude, 2017 n=158, Maroc	38 ± 15	14%	40%	36%	10%

1.2. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS ET SEXE

Dans notre série nous avons relevé 115 cas de sexe féminin parmi les 158 patients colligés, ce qui représentait 73 %. Le sexe-ratio H/F était de 0.33 (Tableau-IX), similaire à celui retrouvé par Fallahi et al⁷⁶ qui est aussi de 0.33 [76], et proche de celui retrouvé par Sattar et al²⁰ qui est de 0.25 [20]. Alors que le sexe-ratio dans l'étude de Chabchoub et al¹ était de 0.2 [1] (Tableau-IX).

Tableau-IX : Répartition de la population par sexe selon les études

Etude		Sexe féminin n (%)	Sexe-ratio H/F
Sattar et al ²⁰ , 2011 n=302,	USA	239 (79.2%)	0.25
Chabchoub et al ¹ , 2006 n=1079,	Tunisie	899 (83.3%)	0.2
Fallahi et al ⁷⁶ 2016 n=3069,	Italie	2302 (75%)	0.33
Notre étude, 2017 n=158,	Maroc	115 (73%)	0.37

2. ANTICORPS ANTI-THYROÏDIENS ET THYROÏDITES AUTOIMMUNES

2.1. Thyroïdite de Hashimoto :

Le diagnostic immunobiologique de la TH repose sur la mise en évidence d'AAT type anti-TPO avec ou sans anti-TG [5]. La prévalence des Ac anti-TPO au cours de la TH est de l'ordre de 95% selon Toubert [63].

Nos résultats étaient presque similaires à ceux retrouvés dans l'étude dirigée par Nakamura et al⁷⁷ au Japon [77] et comparable à ceux de Sattar et al²⁰, alors que la fréquence de l'association de la MH et anti-TPO dans l'étude de Toubert et al⁶³ était plus importante que la notre [63].

Les résultats rapportés montrent que la TH est associée aux anti-TPO et aux anti-TG dans la quasi-totalité des cas et que les Ac anti-R TSH peuvent être présents dans la TH bien que rarement. Dans ces cas, ils sont bloquants et en synergie d'action avec les anti-TPO [78].

L'association d'Ac anti-RTSH à la TH, comme rapporté par les différentes études sus-citées, y compris la notre, avec la même fréquence est également décrite dans la littérature de façon variable avec une fréquence variant entre 5 à 10% [41].

Tableau-X : thyroïdite de Hashimoto et AAT positifs selon les séries

Etude	Anti-RTSH (%)	Anti-TPO (%)	Anti-TG (%)
Sattar et al ²⁰ , 2011 n=302, USA	-	86%	-
Nakamura et al ⁷⁷ , 2008 n= 130, Japan	7.7%	81.6%	96.9%
Toubert et al ⁶³ , 2001 France	-	95%	-
Notre étude, 2017 n=158, Maroc	7.7%	80.8%	100%

2.2. Maladie de Basedow

La MB est la cause la plus fréquente de l'hyperthyroïdie. Elle est le résultat d'une réaction auto-immune médiée par l'anti-RTSH circulant qui mime l'effet de la TSH en se fixant sur son récepteur situé sur la membrane des thyrocytes. Il stimule ainsi la sécrétion des hormones thyroïdiennes [8,80]. La prévalence de l'Ac anti-RTSH chez les patients atteints de la MB est estimée à 70% et 100% [4].

Notre série a objectivé une fréquence de MB de l'ordre de 23.4% (n=37) chez les patients ayant des AAT positifs (anti-TPO, anti-TG, anti-RTSH). Une fréquence légèrement supérieure à celle rapportée par Sattar et al²⁰, qui est de 14% [20].

La fréquence de la MB, chez les patients ayant des anti-RTSH, anti-TPO et anti-TG positifs est de l'ordre de 80%, 70% et 30% respectivement selon Toubert et al⁶³, et 89.3%, 81.6% et 80.8% selon Nakamura et al⁷⁷. Ces résultats sont proches de ceux trouvés dans notre étude (Tableau-X) [63,77].

Tableau-XI : Fréquence la maladie de Basedow chez les patients positifs en AAT selon les séries de la littérature

Etude	Anti-RTSH (%)	Anti-TPO (%)	Anti-TG (%)	Tout AAT confondu (%)
Sattar et al ²⁰ ,2011 n=302, USA	-	-	-	14%
Laurberg et al ⁸² ,2006 n=100, Denmark	95%	-	-	-
Nakamura et al ⁷⁷ ,2008 n= 234,Japan	89.3%	81.6%	80.8%	-
Toubert et al ⁶³ ,2001 France	80%	70%	30%	-
Notre étude, 2017 n=158, Maroc	87.2%	12.8%	0%	23.4%

3. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS ET PATHOLOGIES ASSOCIEES :

Les publications faisant état de la fréquence globale des MAI et non AI chez les sujets ayant des AAT sont très peu fournies dans la littérature, mais est plutôt décrite, la fréquence de l'association TAI et MAI.

En effet, l'association entre thyroïdite auto-immune et maladies auto-immunes spécifiques ou non spécifiques d'organe est largement rapportée par la littérature [19,21,

71,84– 111]. Les associations les plus fréquemment décrites sont le DT1, le SGS, la MC, la CBP et la maladie de Biermer [20,90]. En revanche, l'association avec les maladies non auto-immunes comme le DT2, le syndrome de Turner, la sarcoïdose, les hépatites virales, les MICI et l'artérite à cellules géantes a également été rapportée [95,198].

Certains auteurs estiment la prévalence des AAT chez les patients atteints de maladies auto-immunes systémiques à environ 30% [19], mais serait certainement variable en fonction de la nature de la maladie associée et également de la population.

Dans notre série, 47 patients ayant des AAT avaient une pathologie auto-immune non thyroïdienne associée soit 24% des cas et 27 avaient des pathologies non auto-immunes et non thyroïdiennes soit 17.1% des cas.

3.1. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS ET PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES

a. PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES SPECIFIQUES D'ORGANE

a.1. AAT ET DIABETE DE TYPE I (DT1) :

Le DT1 est caractérisé par une insulino-pénie suite à la destruction des cellules β -pancréatiques. Cette destruction est le résultat d'une agression immunitaire par des auto-anticorps. Suite au déclenchement la réaction auto-immune, une destruction des cellules β -de Langerhans apparaît progressivement [152].

Les premiers symptômes du diabète apparaissent lorsque plus de 80% de ces cellules sont détruites, avec le plus souvent un syndrome polyuro-polydipsique, l'asthénie et l'amaigrissement [152].

Cette réaction auto-immune est principalement liée à deux auto-anticorps dont l'anti-GAD (anticorps anti-acide glutamique décarboxylase) et l'anti-IA2 (anticorps anti-tyrosine phosphatase IA2) [153,154]. L'anti-GAD est plus fréquemment retrouvé que l'anti-IA2 [77].

La TAI reste la pathologie auto-immune la plus fréquemment associée au DT1, sa fréquence varie entre 12% et 23 % [155–159], voire plus comme cela a été rapporté par d'autres études [3,160]. Dans notre série, la fréquence du DT1 était la plus élevée, de 10.75%, légèrement

supérieure à celle rapportée par une étude algérienne [Raache et al¹⁶¹] et brésilienne [Cruz et al¹⁶⁰] (tableau-12). Une fréquence relativement très élevée (supérieure à 30%) a été retrouvée par Chabchoub et al³ et Kabbaj et al¹⁵⁹, alors que dans l'étude Italienne et Américaine, la fréquence de cette association était beaucoup faible [20,77] (tableau-XIV).

Tableau-XII : Fréquence des AAT au cours du diabète de type I selon les séries

Etude	Anti-TPO (%)	Anti-TG (%)	Anti-RTSH (%)	Taux de positivité des AAT (%)
Nakamura et al ⁷⁷ ,2008 n=364, Japan	50%	44%	20%	-
Fallahi et al ⁷⁶ ,2016 n=3069, Italie	-	-	-	1%
Sattar et al ²⁰ ,2011 n= 302, USA	-	-	-	4.3
Cruz et al ¹⁶⁰ ,2007 n=254, Brezil	-	-	-	6.7%
Chabchoub et al ¹ ,2006 n=1079, Tunisie	-	-	-	39.7%
Raache et al ¹⁶¹ ,2015 n=345, Algérie	-	-	-	7.7%
Kabbaj et al ¹⁵⁹ ,2013 n=50, Maroc	-	-	-	31.5%
Notre étude, 2017 n=158, Maroc	10.4%	12.5%	5.13%	10.75%

a.2. AAT ET MALADIE CŒLIAQUE :

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune qui se développe chez des individus génétiquement prédisposés en réponse à l'ingestion du gluten [20]. La prévalence de la maladie cœliaque chez les patients ayant des AAT positifs est située entre 0 et 10% avec une médiane à 3.2% [163,164].

Dans notre série, la fréquence de la maladie cœliaque était de 4.43%, ce qui est similaire à la grande majorité des séries internationales relatant une fréquence moyenne d'environ 3 à 4 % [20,165,166,] (tableau-XIII) et proche des résultats d'autres études [14,77,167-171].

La seule étude rapportant une fréquence très faible est celle de Gaches et al¹⁴, elle est de 0.45% (tableau-XV).

Tableau-XIII : AAT et Maladie coeliaque selon les séries

Etude	Taux de positivité d'AAT (%)
collin et al ¹⁶⁴ , 1994 n=83, Finland	4.3 %
Fallahi et al ⁷⁶ , 2016 n=3069, Italie	1.2%
Sattar et al ²⁰ , 2011 n= 302, USA	4.6%
Gaches et al ¹⁴ , 1998 n=218, France	0.45%
Valentino et al ¹⁶⁶ , 1999 n=150, Italie	3.3%
Berti et al ¹⁶⁷ , 2000 n=172, Italie	3.5%
Volta et al ¹⁶⁸ , 2001 n=220, Italie	3.2%
Larizza et al ¹⁶⁹ , 2001 n=90, Italie	7.7%
Meloni et al ¹⁶⁵ , 2001 n=297, Italie	4.4%
Mainardi et al ¹⁷⁰ , 2002 n=100, Italie	2%
Notre étude, 2017 n=158, Maroc	4.43%

a.3. AAT ET CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE (CBP):

La CBP est une hépatopathie auto-immune, qui se manifeste par un ictère, stéatorrhée, altération de l'état général et au stade terminal par une cirrhose hépatique [171].

Son diagnostic est retenu si on trouve deux des 3 critères suivants [172] :

- Critères biologiques : PAL > 1,5N et/ou GGT>3N depuis plus de 6 mois ;
- Immunologiques : Anticorps anti-mitochondries M2 >1/100 ;

Histologiques : retrouve une cholangite destructrice lymphocytaire

l'association entre CBP et AAT est rarement décrite dans la littérature

Dans notre étude, la fréquence de la CBP était de 2.5% proche de celle de l'Anigri¹⁷⁴.

Cette association est fréquemment retrouvée dans le reste des études (tableau-XVI).

Tableau-XIV : fréquence de l'association de la CBP aux AAT

Etude	Anti-TG (%)	Anti-TPO (%)	Anti-RTSH (%)	Tout AAT confondu (%)
Nakamura et al ⁷⁷ , 2008 n=364, Japan	55%	45%	9.1%	
Zich et al ⁷⁴ , 2000 n=75, Poland	-	-	-	26%
Floreani et al ⁷⁵ , 2017 n=921, Italie	-	-	-	11.8%
Cumali et al ⁷⁶ , 2012 n=71, Turquie	-	-	-	18.3%
Elanigri et al ⁷³ , 2016 n=76, Maroc	5.2%	2.6%	-	5.2 %
Notre étude, 2017 n=158, Maroc	1.2%	2.5%	-	2.5%

a.4. AAT ET POLYENDOCRINOPATHIES AUTO-IMMUNES :

Ces PEAI ont été définis par Humbert et Dupond comme l'association d'au moins trois maladies auto-immunes chez un même patient [15,16]. Neufeld et al. avaient proposé une classification longtemps utilisée pour différencier ces polyendocrinopathies auto-immunes (PEAI) [177]. On distinguait ainsi les polyendocrinopathies auto-immunes :

Type 1 : comportant au moins deux des trois composants de la triade de Whitaker (hypoparathyroïdie, insuffisance surrénalienne, candidoses cutanéomuqueuses).

Type 2 : atteinte thyroïdienne et surrénalienne, constituant le syndrome de Schmidt ou diabète de type 1, constituant le syndrome de Carpenter.

Type 3 : atteinte thyroïdienne et autre atteinte auto-immune non surrénalienne.

Type 4 : constituée par toutes les autres atteintes associations endocriniennes auto-immunes.

Cependant, il est ultérieurement apparu que la distinction faite entre les types 2, 3 et 4 n'avait pas de justification physiopathologique claire. Leur homogénéité physiopathologique a conduit la plupart des auteurs depuis une dizaine d'années à regrouper ces trois dernières PEAI sous l'intitulé de « PEAI de type 2 » [178].

La PEAI de type 2 d'origine polygénique, s'avère de loin la plus fréquente. Des syndromes d'origine monogénique tels la PEAI 1 ou syndrome « Auto-immune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy (APECED) » et le syndrome « Immune dysregulation,

polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) » sont plus rares, mais extrêmement informatifs au niveau physiopathologique [178].

Les TAI sont souvent isolées, mais s'associant parfois à d'autres endocrinopathies auto-immunes, constituant des syndromes polyglandulaires ou polyendocrinopathies auto-immunes (PEAI) [179]. Les cibles antigéniques décrites dans ces PEA1 ne diffèrent pas de celles des thyroïdites isolées : TPO, TG, RTSH. Leur utilité dans la prédiction de la survenue de TAI au sein de ces différentes entités a été diversement étudiée [115,179].

Les TAI sont plus fréquentes dans la PEA12 que dans la PEA11, survenant dans 70–75% des cas dans la PEA12 et 3 à 21 % des cas dans la PEA11 [180].

Dans notre série, 2.53% était la fréquence de la PEA1 soit 1.36% des patients ayant des anti-TPO et 7.7% des patients ayant des anti-RTSH, alors qu'aucun des patients ayant des anti-TG positifs n'avait une PEA1. Ces résultats sont proches de ceux établis par Lemoine et al²³⁶ et très faibles par rapport à ceux de la série Italienne [117] (tableau-VIII).

Tableau XV : fréquence de l'association AAT et PEA1 selon les séries

Etude	Anti-TG (%)	Anti-TPO (%)	Anti-RTSH (%)	Tout AAT confondu (%)
Lemoine et al ¹¹⁵ , 2010 n=208, France	-	-	-	5 %
Antonelli et al ¹¹⁶ , 2002 n=360, Italie	-	33%	33%	57%
Notre étude, 2017 n=158, Maroc	0%	1.6%	7.7%	2.53%

a.5. MALADIE DE BIERMER

La première association entre maladie de Biermer, anciennement appelée anémie pernicieuse, et TAI a été décrite en 1960, et le terme « auto-immunité thyrogastrique » a été utilisé pour décrire la prévalence des AAT ou TAI dans la maladie de Biermere [181]. Présentant plus de 40% des cas d'association, la TAI est la MAI la plus communément associée à la maladie de Biermer [182].

Dans notre série un seul patient avait une maladie de Biermer soit 0.63% , ce qui représente 0.8% des cas d'anti-TPO positifs. L'étude Italienne et Tunisienne parlent d'une

fréquence élevée des AAT chez les cas de Biermer (tableau–XVII).

Tableau XVI: fréquence de l'association AAT et maladie de Biermer selon les séries

Etude	Anti-TG (%)	Anti-TPO (%)	Anti-RTSH (%)	Tout AAT confondu (%)
Tozzoli et al ¹⁸³ , 2010 n=208, Italie	5.2%	2.6%	–	24 %
Ach et al ¹⁸⁴ , 2016 n=28, Tunisie	35%	21%	–	57%
Notre étude, 2017 n=158, Maroc	–	0.8%	–	0.63%

b. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS ET MAI SYSTEMIQUES

b.1. AAT ET SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN :

Le SGS est l'une des connectivites les plus fréquentes [84]. Elle se caractérise par une infiltration lymphocytaire des glandes salivaires et lacrymales. Toutefois, sa physiopathologie reste encore mal connue impliquant des facteurs environnementaux et génétiques, avec présence d'anomalies immunologiques (Ac antinucléaires : anti-SSA et anti-SSB, souvent associés au facteur rhumatoïde) [85].

C'est une maladie auto-immune systémique non spécifique d'organe avec différentes manifestations cliniques telle que le phénomène de Raynaud, l'arthrite et la vascularite [84]. Le SGS peut être primitif ou secondaire, comme il peut favoriser l'apparition d'une maladie auto-immune spécifique d'organe [86].

L'association entre thyroïdite auto-immune et SGS est anciennement décrite [90,95]. Mais les études comparatives sont rares et les résultats ne sont pas uniformes.

Certains auteurs ont mis en évidence la présence plus ou moins fréquente des AAT chez les patients atteints de SGS [86–93,111, 113,186–188].

Dans l'étude que nous avons menée, le SGS est retrouvé chez 3.8% des cas, ce résultat est proche de celui décrit par Abid et al¹⁸⁸ et Fallahi et al⁷⁶(tableau–XI).

D'autre part, deux auteurs ont souligné l'absence d'augmentation de la fréquence du SGS chez les patients ayant des AAT [86,94].

Ceci montre que l'association entre la TAI et le SGS est plus fréquente que nous ne le

pensions. De ce fait, les TAI doivent être recherchées cliniquement et par le dosage des AAT, surtout l'anti-TPO et l'anti-TG, chez tous les patients atteints du SGS primitif.

Tableau-XVII : SGS et AAT positifs selon les séries

Etude	Anti-TG (%)	Anti-TPO (%)	Anti-RTSH (%)	Tout AAT confondu (%)
Abid et al ¹⁸⁸ ,1992 Tunisie	-	-	-	5 %
Fallahi et al ⁷⁶ ,2016 n=3069, Italie	-	-	-	0.9%
Nakamura et al ⁷⁷ ,2008n=364, Japan	13.8%	30%	0%	
Notre étude, 2017 n=158, Maroc	4.8%	6.25%	0%	3.8%

b.2. AAT ET LUPUS ERYTHEMATEUX DISSIMINE :

Le LES est une maladie auto-immune non spécifique d'organe. Sa physiopathologie reste méconnue, associant des facteurs génétiques (sujets apparentés du premier degré, concordance entre jumeaux monozygotes, association à certaines allèles HLA, et déficit en C2 et C4), environnementaux et immunitaires (hyperactivation des lymphocytes B et T et production d'auto-anticorps pathogènes), et les auto-anticorps les plus caractéristiques et spécifiques sont les anti-ADN natifs [100].

Plusieurs études ont déjà montré la fréquence élevée des AAT au cours du LES. [101-105]. Cette fréquence est très variable dans les différentes études. Pour la plupart des auteurs, elle est entre 21% et 47% [105-107,109]. Pour d'autres, cette fréquence est plus basse [104,108,109] ou plus élevée [101,103].

En étudiant la fréquence de l'association du LES aux AAT on note une grande variabilité des résultats fournis. Des auteurs qui ont retrouvé une fréquence très élevée [77,83,88, 106, 189] et d'autres qui ont noté une fréquence très basse [77]. Mais la fréquence du LES dans notre série est proche de celles objectivées dans l'étude Taiwanaise et brésilienne[105,190] (Tableau-XIII).

Tableau-XVIII : fréquence de l'association SLE et AAT dans les différentes séries

Etude	Anti-TG (%)	Anti-TPO (%)	Anti-RTSH (%)	Tout AAT confondu (%)
Rasaei et al ¹⁸⁹ ,2015 n=88, Iran	-	-	-	43.2%
Khaled et al ¹⁰⁶ ,2014 n=100, Egypte	-	-	-	37%
Nakamura et al ⁷⁷ ,2008 n=364, Japan	34.1%	27.3%	6.8%	-
Tektonidou et al ⁸⁴ ,2004 n=168, Grèce	-	-	-	35%
Labrassi ⁸⁸ , 2015 maroc	5.5%	22%		27.5%
Al-awadhi et al ⁸⁷ ,2008 n=60, Koweït	-	-	-	18.3%
Lin Wen-Ya et al ¹⁹⁰ ,2014 n=1633, Taiwan	-	-	-	8.1%
Appenzeller et al ¹⁰³ ,2009 n=524, Brésil	20%	37.8%		6.1 %
Fallahi et al ⁷⁶ ,2016 n=3069, Italie	-	-	-	0.8%
Notre étude, 2017 n=158, Maroc	4%	6.25%	0%	3.16%

b.3. AAT ET POLYARTHRITE RHUMATOÏDE :

La PR est une maladie auto-immune multifactorielle faisant intervenir plusieurs facteurs à la fois génétiques, environnementaux et hormonaux. Ces facteurs contribuent au déclenchement d'une inflammation chronique de la membrane synoviale [112].

Les facteurs immunopathologiques sont complexes et font intervenir à la fois l'immunité innée (récepteurs toll like, cytokines, complément), mais aussi l'immunité acquise avec comme principaux acteurs les cellules présentatrices d'antigène, les lymphocytes T et B [191].

La PR peut être seule, comme elle peut être associée à d'autres pathologies auto-immunes [192]. Avec une grande différence dans la plupart des séries, s'étendant de 0.5% à 27% [83,84,86,95,193-194]. Par ailleurs ; il y a plus d'anticorps anti-TPO que d'anticorps anti-TG [98].

Nous avons relevé dans notre étude une fréquence de PR de 1.9% avec 2.4% d'anti-TPO, 2.56% d'anti-TG et aucun patient ayant des anti-RTSH. Ces fréquences sont faibles par rapport aux différentes études (tableau-XII).

Tableau-XIX : comparaison des fréquences d'association AAT et PR selon les séries

Etude	Anti-TG (%)	Anti-TPO (%)	Anti-RTSH (%)	Tout AAT confondu (%)
Bizzaro et al ⁹⁷ ,2008 Italie	20%	37.78%		9.8 %
Chan Aty et al ¹⁰² ,2001 USA	-	-	-	11%
El-sherif et al ⁹⁶ ,2004 Egypte	30%	5%	-	-
Innocencio et al ²⁰¹ ,2004 Brésil	-	-	-	37%
Atzenil et al ¹¹² ,2008 n=70, Italie	37%	23%	-	-
Nakamura et al ⁷⁷ ,2008 n=364, Japan	31%	31%	6.9%	-
Al-wadhi et al ⁸⁷ ,2008 n=177, Koweït	6.7%	3.4%	-	-
Gonçalves et al ¹⁹⁹ ,2009 n=90,Brésil	15.3%	12.5%	-	-
Assal et al ²⁰⁴ ,2009 n=297, Egypte	6%	30%	-	-
Yavasoglu et al ¹⁷⁹ ,2009 n=100,Turquie	15.9%	12.3%		-
Benhatchi et al ²⁰³ 2010 n=80, Slovénie	-	-	-	23.75%
Lazurova et al ⁸⁶ , 2014 Slovaque				45%
Càrdenas et al ²⁰⁵ ,2012 n=800 ,Colombie	26%	37.8%		
Labrassi ⁸⁸ , 2015 Maroc				15%
Ruggeri et al ²⁰² ,2002 n=46 ,Italie	15%	7%		
Notre étude, 2017 n=158, Maroc	2.56%	2.4%	0%	1.9%

Pour conclure. Il est constaté que la fréquence des AAT bien qu'elle est rare chez les patients atteints de PR mais non négligeable d'où l'importance de rester vigilant dans le suivi de l'évolution clinique de ces patients et savoir demander les AAT.

3.2. ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS ET PATHOLOGIES NON AUTO-IMMUNES

a. DIABETE DE TYPE II :

Les diabétiques de type 2 présentent eux aussi des AAT, mais à un pourcentage moindre par rapport aux diabétiques de type 1 [2].

Des travaux récents mettent l'accent sur une origine auto-immune au cours du diabète type 2 matérialisées par la mise en évidence des anticorps anti-« glutamic acid decarboxylase (GAD 65) » [117].

Autres travaux mettent l'accent sur la possibilité d'activation d'une thyroïdite auto-immune par l'administration sous-cutanée d'insuline contenant du genapol* (« polyéthylène-polypropylène glycol ») [118].

Dans notre étude la fréquence du DT2 était de 4.4%. on note que cette fréquence est très élevée dans les différentes séries par rapport à la notre (tableau-XIX).

Tableau XX : Association entre AAT et DT₂ selon les séries

Etude	Anti-TG (%)	Anti-TPO (%)	Anti-RTSH (%)	Tout AAT confondu (%)
Al-Maskari et al ¹²¹ , 2005 Oman	-	-	-	29 %
Belhadj et al ¹¹⁹ , 2013 n=71 (hypothyroïdie),	55%	80%		57%
Kantanka et al ¹²⁰ , 2017 n=302, Guinée	-	-	-	12%
Notre étude, 2017 n=158, Maroc	0%	5.6%	0	4.43%

b. SYNDROME DE TURNER :

L'association entre le Syndrome de Turner et l'incidence élevée des AAT et de la pathologie thyroïdienne auto-immune a été décrite depuis l'année 1964 par Williams ED.[122-125], puis confirmée en 1986 par une étude Américaine où ils ont noté que cette association avoisine les 2% [126].

Quelques auteurs ont reporté des cas d'association de TH et RCH chez des patients porteur du syndrome de Turner [147-149].

Dans notre étude, 3 cas de Syndrome de Turner soit 1.9% des patients ayant des AAT positifs. 2.4% (n=3) et 6.25% n=1) sont les fréquences du syndrome de Turner chez les patients ayant des anti-TPO et des antiTG respectivement, alors qu'aucun cas d'anti-RTSH positif n'a été associé au syndrome de Turner.

Cette association suggère que l'association entre TH et RCH peut être une manifestation du syndrome de Turner.

c. MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES

c.1. MICI

✚ RECTOCOLITE ULCERO-HEMORRAGIQUE :

Le premier cas d'une association entre RCH et MB a été reporté en 1968 [133]. Et depuis

1980 jusqu'à 2012, 15 cas d'association entre TAI et RCH ont été rapportés, dont 12 avec MB [134-144] et 3 avec TH [133,145,146].

Dans notre étude on a trouvé seulement 1 cas de RCH (0.63%), qui avait des anti-TPO ce qui représente 0.8% des patients ayant des anti-TPO positifs

On en déduit que l'association entre AAT et RCH est rare.

MALADIE DE CROHN :

Jusqu'à présent, à la limite de notre connaissance aucune étude n'a été faite sur la maladie de Crohn chez les patients ayant des AAT positifs.

Dans notre étude, 3 patients porteurs de Crohn soit 1.9%, les 3 patients avaient des anti-TPO soit 2.4% des patients ayant des anti-TPO positifs et 1 avait des anti-TG soit 6.25% des cas d'anti-TG positifs.

c.2. SARCOÏDOSE

Le diagnostic de la sarcoïdose est évoqué devant l'association de manifestations cliniques, radiologiques et biologiques est confirmé par la mise en évidence d'un granulome épithélio- et giganto-cellulaire non caséux et par l'exclusion des autres pathologies susceptibles d'être associées à une granulomatose diffuse [149].

Une étude a été faite au Grèce en 2012 par Malli F. Et al¹⁵⁰ sur 68 cas de sarcoïdose. Les AAT ont été retrouvés chez 29.4% des cas [150]. Cette fréquence est très élevée par rapport à notre résultat qui est de 0.63% (tableau-XIX).

Tableau XXI : Association entre AAT et sarcoïdose selon les séries

Etude	AAT positifs (%)
Malli et al¹⁵⁰ n=68, Grèce	29.4%
Notre étude n=158, Maroc	0.63%

d. HÉPATITE VIRALE C :

Plusieurs études ont confirmé qu'il y a une association entre l'infection à l'HVC et AAT chez l'adulte et l'enfant [127-131]

Ils ont montré que l'HVC peut infecter les cellules de la thyroïde humaine in vitro. Ces découvertes suggèrent que l'infection des thymocytes peut jouer un rôle dans l'association de la pathologie thyroïdienne auto-immune et l'infection par le virus de l'HVC [132]

Dans notre étude seulement 1.26% des cas avaient une HVC associée alors que dans la littérature cette fréquence dépasse les 6% (tableau-XX)

Tableau XXII : Association entre AAT et HVC selon les séries

ETUDE	Anti-TPO	Anti-TG	Anti-RTSH	Fréquence globale
Huang et al ¹⁹⁵ , 1999 n=130, taiwan	12.3%	6.9%	-	-
Betterle et al ¹⁹⁶ , 2000	-	-	-	6%
Murdolo et al ¹⁹⁷ , 2002 n=43				6%
Antonelli et al ¹⁹⁸ , 2006 n=35, Italie				21%
Notre étude, 2017 n=158, Maroc	1.6%	-	-	1.26%

4. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE

Notre étude a porté sur une taille d'échantillon assez considérable dont les résultats auraient une validité scientifique défendable,

L'originalité de l'étude réside dans le fait que c'est une des uniques études menées sur le plan national ayant permis d'étudier l'association entre auto-anticorps antithyroïdiens hormis avec les thyroïdites auto-immunes, mais aussi, avec d'autres pathologies, quelles soit auto-immunes,, inflammatoires ou autres.

Le recrutement des patients de notre série s'est fait exclusivement à partir du laboratoire d'immunologie du CHU, ce qui risque d'introduire des biais de sélection dans l'échantillonnage de notre étude en excluant les patients suivis dans d'autres structures en dehors du CHU.

Le faible nombre d'Ac Anti-TG exploité dans notre série est lié au fait que ce paramètre est de moins en moins prescrit en pratique clinique en raison de son intérêt limité dans l'exploration des thyroïdites auto-immunes.

Difficulté de la comparaison avec les résultats de la littérature en raison de la rareté des publications qui traitent le sujet avec une approche similaire.



CONCLUSION

La présente étude a permis de mettre en évidence la pléiotropie d'association des auto-anticorps antithyroïdiens (AAT) avec un large éventail de pathologies à caractère autoimmun ou non autoimmun.

Comme communément connu, les AAT sont des marqueurs diagnostiques des thyroïdites autoimmunes (TAI). Ainsi dans notre série, les ac anti-TPO (anti-thyroperoxyase) étaient associés à la thyroïdite de Hashimoto (TH) dans 80.8% des cas, mais aussi et faiblement à la maladie de Basedow (MB) (12,8%), et la totalité des cas d'Ac anti-TG (anti-thyroglobuline) positifs étaient associées à la (TH). Les Ac anti-RTSH (anti-récepteur de la thyrostimuline) étaient rattachés à la MB avec une fréquence de 87, 2%, alors qu'ils étaient également associés à la MH dans 7,7% des cas.

Des taux variables de ces autoanticorps ont également été associés à d'autres maladies autoimmunes spécifiques d'organes en particulier le diabète de type 1 (10,7%), la maladie coeliaque (4.43%), la cirrhose biliaire primitive (2.5%), la poly-endocrinopathie auto-immune (2.5%) et la maladie de Biermer (0.63%), et systémiques telles que la PR (1.9%), le SGS (3.4%), le LES (3.16%).

De façon étonnante, les AAT étaient également associés dans 17.1% des cas (n=27) à de pathologies non thyroïdiennes et non non AI, dominées par le Diabète de type 2 (n=7), l'HTA (n=5), syndrome de Turner (n=3), des maladies inflammatoires chroniques dont les MICI (Crohn, n=3, RCH, n=1), la sarcoidose (n=1), et la spondylarthropathie ankylosante (n=1), ainsi que les hépatites virales (HVC, n=2, HVB, n=1)

Si l'association TAI et MAI qu'elles soient spécifiques d'organes ou systémique est largement documentée par la littérature, la présence d'AAT au cours de pathologies inflammatoires, infectieuses, cardiovasculaires ou autres, demeure de nos jours non clairement expliquée.

Dans tous les cas, la présence de ces marqueurs dans ces diverses circonstances cliniques impose une interprétation prudente en vue de déterminer avec précision leur réelle signification clinique à fortiori en dehors d'un contexte de thyroïdite auto-immune.

Par ailleurs, des études complémentaires transversales et longitudinales sont souhaitables, axées essentiellement sur les cas d'association des AAT aux différentes catégories de maladies non thyroïdiennes, visant à apporter plus d'éclaircissements aussi bien au niveau de la fréquence d'association et surtout pour établir d'éventuels liens physiopathogéniques.



Annexe-1 :

LA FICHE D'EXPLOITATION

❖ DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES :

NE :N.Labo :

SERVICE DE REFERENCE

- SEXE : F / M

- AGE :ans

-CONSANGUINITE :

-ORIGINE GEOGRAPHIQUE :

-NIVEAU SOCIO-ECONOMIQUE :

❖ ATCDS :

○ PERSONNELS

- DIABETE : oui / non ; Type :.....

-HTA : oui / non ; Type :.....

-NEOPLASIE : oui / non ; détails :.....

-INFECTION : oui / non ; foyer:....., Germe :.....

-CARDIOPATHIE : oui / non ; Type :.....

-ENDOCRINOPATHIES : oui / non ; Type :.....

- Autres pathologies non auto-immunes :.....

-MALADIES AUTO-IMMUNES :LEAD, SAPL ,DT1, PR, Pelade, Vitiligo, Maladie De Biermer, M.

Cœliaque, Hépatopathie AI; Autres :.....

-ANOMALIE CHROMOSOMIQUE : Turner, T21, Autres :

-PRISE MEDICAMENTEUSE : oui / non si oui quel médicament :.....

-TABAC :oui / non ;(PA) ALCOOL :..... AUTRES.....

- FAMILIAUX :.....

❖ EXAMEN CLINIQUE :

SIGNES GENERAUX : asthénie amaigrissement anorexie fièvre ictère

HYPERTHYROÏDIE :

✓ Signes fonctionnels

1. Amaigrissement.
2. Irritabilité
3. Tremblement
4. Palpitations
5. Sueurs
6. Diarrhée
7. Céphalée
8. Asthénie

✓ Signes Physiques :

1. Tachycardie
2. Température
3. Infiltration Cutané-Muqueuse
4. Ophtalmopathie
5. Troubles Des Phanères :
6. Goitre : ;

Caractères :.....

.....

HYPOTHYROÏDIE :

✓ Signes fonctionnels :

1. Apathie
2. Frilosité
3. Constipation
4. Troubles des règles/ IMPUISSANCE

✓ EUTHYROÏDIE :

❖ EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

A-DOSAGE BIOLOGIQUE :

BILAN THYROIDIEN

	<u>TITRE</u>
• <u>TSH_{us}</u> :	
• <u>T₃</u> :	
• <u>T₄</u> :	

- Glycémie :
- Calcémie :
- Kaliémie :
- Bilan Hepatique : ALAT :ASAT :GGT :PAL :
- Bilan Lipidique :
 - CT :
 - TG :
 - HDL :
 - LDL :
 -
- Hémoglobine :
- VS :

BILAN IMMUNOLOGIQUE :**LES ANTI-THYROIDIENS :**

	TITRE
Anti TPO	
Anti TG	
Anti-RTSH	

LES AUTRES AUTO-ANTICORPS :

AAN	A-DNA	FR	CCP	APL	ANCA	A-Endomys	Anti-Gliadine	Anti Transglutaminase	Anti GAD	Anti insuline	Anti IA ₂

Identification ENA											
SSa	SSb	Sm	RNP	Scl70	Rib-p	Jo-1	nucleosome	histone	Ku	PCNA	

Anti M2	Anti LKM1	Anti LC1	Anti SLA	Anti Actine	Anti gp 210	Anti sp100

C- ANATOMO-PATHOLOGIE :

- CYTO-PONCTION :

.....
.....

- PIECE OPERATOIRE :

.....
.....



RESUMES

RESUME

L'atteinte thyroïdienne est la plus fréquente des maladies auto-immunes spécifiques d'organe chez l'homme. La glande thyroïde est la cible de deux pathologies auto-immunes principales ; la maladie de BASEDOW (MB) et la thyroïdite de HASHIMOTO (TH). Les thyroïdites auto-immunes (TAI) partagent un marqueur immunologique commun qui est la présence d'auto-anticorps antithyroïdiens (AAT) circulants. Le type de ces AAT et leurs cibles caractérisent la spécificité de chaque maladie. L'objectif de notre étude était de déterminer la signification clinique des AAT; anti-thyroperoxydases (Anti-TPO), anti-thyroglobulines (Anti-TG) et anti-récepteurs de la thyrostimuline (anti-RTSH) au cours des pathologies thyroïdiennes et non thyroïdiennes. Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive rétrospective incluant les patients ayant des anticorps antithyroïdiens positifs colligés au niveau laboratoire d'immunologie du CHU de Marrakech durant une période de deux ans, allant de janvier 2014 à janvier 2016. La moyenne d'âge des patients de notre série était de 38 ± 16 avec un sexe-ratio M/F de 0,57. Les AAT étaient associés dans 70.9% des cas à une hypothyroïdie, 22.15% à une hyperthyroïdie et 7% à une euthyroïdie. L'hypothyroïdie était notée dans 83.2% des cas d'anti-TPO positifs, l'hyperthyroïdie dans 87.2% des cas d'anti-RTSH positifs et l'euthyroïdie dans 6.4% d'anti-TPO positifs. Les anti-TG étaient exclusivement associés à l'hypothyroïdie. Les thyroïdites ont été représentées essentiellement par la thyroïdite de Hashimoto (TH) retrouvée chez 110 cas (69.6%) et la MB chez 37 cas (23.4%). Les AAT étaient associés à des pathologies auto-immunes non thyroïdiennes dans 29.7% des cas, représentées essentiellement par le diabète de type 1, le syndrome de gougérot-sjögren, la maladie coeliaque, le lupus et la CBP, associés à des Ac anti-TPO dans 10.4%, 4.8%, 4%, 3.2% et 3.2% des cas respectivement. La polyendocrinopathie auto-immune était associée à l'Ac anti-RTSH dans 7.7% des cas et aux Ac anti-TPO dans 1.6% des cas. Ces AAT étaient également associés à des pathologies non thyroïdiennes et non auto-immunes dans 17.1% des cas (n=27), représentés essentiellement par le diabète de type 2 et

l'hypertension artérielle essentielle, associés aux Ac anti-TPO dans 5.6% et 4% respectivement, suivis par le syndrome de Turner et la maladie de Crohn, associés principalement aux Ac anti-TG dans 6.25% chacun. Par ailleurs, les résultats objectivés dans notre série concordent globalement avec les différentes séries de la littérature. Ces résultats soulignent l'importance de la prescription des AAT en pratique clinique, notamment au cours de certaines pathologies non thyroïdiennes et/ou non auto-immunes afin d'éliminer une TAI associée. Cela impose bien évidemment une interprétation munitieuse de ces AAT en vue d'établir avec précision leur réelle signification clinique et d'aider à une meilleure prise en charge thérapeutique des patients.

ABSTRACT

The thyroid injury is the most frequent organ specific autoimmune disease. The thyroid gland is the target of two main autoimmune pathologies; Grave disease (GD) and Hashimoto's thyroiditis (HT). The autoimmune thyroiditis (AIT) share a common immunological marker, which is the presence of circulating antithyroid antibodies (ATA). The type of these ATA and their targets define the specificity of each disease. The objective of our study was to determine the clinical significance of the ATA; thyroid peroxidase (TPOAb), thyroid globulin (TGAb) and the TSH-receptor antibodies (TRAb), in thyroidal and non-thyroidal pathologies.

We conducted a cross-sectional and retrospective study on patients having positive antithyroid antibodies enrolled at the laboratory of immunology of the university hospital of Marrakesh during the period from January 2014 to January 2016. The mean age of our patients was 38 ± 16 years with a sex-ratio M/F of 0.57. The ATA were associated in 70.9 % of cases to hypothyroidism, in 22.15 % to hyperthyroidism and in 7 % of cases to euthyroidism. The hypothyroidism was noted in 83.2% of TPO Ab positive cases, the hyperthyroidism in 87.2 % of TRAb positive cases and the euthyroidism in 6.4 % of TPOAb positive ones. Thyroiditis were represented essentially by the HT, noticed in 110 patients (69.6 %) and the GD in 37 (23.4 %). ATA were associated to non-thyroidal autoimmune diseases in 29.7% of cases specially represented by type 1 diabetes, sjogren syndrome, celiac disease, lupus and the PBC, associated to TPOAb in (10.4%), (4.8%), (4%), (3.2%) and (3.2%). The autoimmune polyendocrinopathy was associated with TRAb in 7.7 % and TPOAb in 1.6% of cases. These ATA were also associated to non-thyroidal and non-autoimmune pathologies such as type 2 diabetes and hypertension which were especially associated to the TPOAb in 5.6 % and 4 % respectively followed by Turner's syndrome and Crohn's disease who were especially associated to TGAb in 6.25 % for each one. results objectified in our series suit generally to various series of literature. These results underline the importance of ATA in clinical practice especially in thyroidal and/or non autoimmune pathologies and required a finical interpretation to establish exactly their real clinical significans, and to help for better medical care of patients

ملخص

أمراض الغدة الدرقية هي الأكثر شيوعا بين أمراض المناعة الذاتية. الغدة الدرقية عرضة للإصابة بمرضين رئيسيين من أمراض المناعة الذاتية ؛ و هما مرض "بازدو" مرض "هاشيموتو". التهابات الغدة الدرقية المترتبة عن المناعة الذاتية لها خاصية مشتركة ألا وهي وجود مضادات الغدة الدرقية . و هذا ما يعطي نوعا من الخصوصية لكل مرض على حدة. هدفنا من هذه الدراسة هو تحديد الأهمية السريرية لمضادات الأجسام هذه و التي تنقسم الى ثلاثة أنواع : مضادات "التيروبيروكسيداز" , مضادات "التيروغلوبولين" و مضادات مستقبلات "التيروستيميلين", أهميتها خلال أمراض المناعة الذاتية التي تصيب الغدة الدرقية أو غيرها. انها دراسة مستعرضة وصفية بأثر رجعي أدمجنا فيها الحالات التي أدخلت للمستشفى الجامعي في الفترة الممتدة بين يناير 2014 و يناير 2016 و أجريت لها تحاليل مخبرية بمختبر المناعة الذاتية الخاص بالمستشفى للبحث عن مضادات الغدة الدرقية بحيث كانت هذه النتائج ايجابية. وكان متوسط عمر المرضى في دراستنا 38 سنة \pm 16 أغليبتهم من النساء. مضادات الغدة الدرقية كانت مرافقة لقصور الغدة في 70.9% من الحالات, و فرط نشاط الغدة في 22.15% من الحالات و لنشاط عادي للغدة في 7% من الحالات. وقد لوحظ قصور الغدة الدرقية في 83.2% من حالات وجود مضادات "التيروبيروكسيداز" ، فرط نشاط الغدة الدرقية في 87.2% من حالات وجود مضادات مستقبلات "التيروستيميلين" أما السواء الدرقي فكان مرفوقا ب 6.4% من حالات وجود مضادات "التيروبيروكسيداز". أما مضادات "التيروغلوبولين" فقد روفقت جميعها بقصور درقي. التهابات الغدة الدرقية الناتجة عن المناعة الذاتية كانت ممثلة خصوصا بمرض "هاشيموتو" بحيث وجد عند 110 حالة (69.6%) أما مرض "بازدو" فلم يوجد الا عند 37 حالة (23.4%). ترافقت مضادات الغدة الدرقية مع أمراض دائية المناعة و غير درقية في 29.7% من الحالات, نذكر من بينها داء السكري من النوع 1 (10.4%) ، متلازمة "سجورن" (4.8%) ، مرض "السلياك" (4%) ، الذئبة إلى (3.2%) تليف الكبد الصفراوي الابتدائي (3.2%). وقد ارتبطت مضادات الأجسام هذه أيضا بأمراض كمرض السكري من النوع 2 وارتفاع ضغط الدم المزمن الذين ارتبطا أساسا بمضادات "التيروبيروكسيداز" في 5.6% و 4% على التوالي، تليها متلازمة "تورنر" ومرض "كرون" الذين ارتبطا أساسا بمضادات "التيروغلوبولين" 6.25% لكل منهما. للإشارة فنتائج دراستنا تنفق عموما مع مختلف الدراسات. هذه النتائج تؤكد الأهمية السريرية لمضادات الغدة الدرقية و تفرض تفسيراً دقيقاً لها من أجل التأكد من أهميتها السريرية الحقيقية و المساعدة على تقديم عناية جيدة بالمرضى.



BIBLIOGRAPHIE

1. **Chabchoub G., Mnif M., Maalej A., Charfi N., Ayadi H., Abid M.**
Epidemiologic Study Of Autoimmune Thyroid Disease In South Tunisia.
Ann. Endocrinol 2006;67(6) :591–5.
2. **Orgiazzi. J.**
anti-TSH receptor antibodies in clinical practice.
Endocrinology And Metabolism Clinics Of North America 2000 ;29(2) :399.
3. **Jacobson D.L., Gange S.J., Rose N.R., Graham N.M.**
Epidemiology And Estimated Population Burden Of Selected Autoimmune Diseases In The United States.
Clin. Immunol. Immunopathol 1997 ;84(3):223–43.
4. **Marcocci C., Marino M.,**
Thyroid-Directed Antibodies.
The Thyroid(2004) : 360–72.
5. **Dittmar M., Kahaly G.J.**
Polyglandular Autoimmune Syndromes: Immunogenetics And Long-Term Follow-Up.
J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2983–92.
6. **Leenhardt L., Delbot T., Toubert M.E. et al.**
Hyperthyroidies. Encycl Méd Chir,Elsevier Paris,
Endocrinologie–Nutrition 1996 ;10 :003 –10.
7. **Orgiazzi J.**
Livre Traité d'Endocrinologie.
Médecine Science Flammarion 2007 : 201–8.
8. **Weetman AP.**
Graves' disease, N Engl J Med ; 2000;343:1236–48.
9. **El-Mokhtari M., Corvo L. , Popescu M.**
La MB à propos de 20 cas, Annales d'Endocrinologie 2015;76(4) :436.
10. **Kochkara R., Nsiri B., Aouni Z., Mezigh C., Machghoul S., Ghazouani E.**
Autoimmune infraclinic thyroiditis in diabetes Immuno-analyse et biologie spécialisée
2008;23:386–8.

11. **McLeod D.S., Cooper D.S.**
The Incidence And Prevalence Of Thyroid Autoimmunity.
Endocrine 2012;42:252-65.
12. **Orgiazzi J.**
The spectrum of auto-immune thyroid disease (AITD). Am. Med. Interne 1999, 150.
13. **Caillat-Zucman S.**
Prédispositions Génétiques Aux Maladies Endocrines Auto-Immunes.
Ann. Med. Interne 1999, 3.
14. **Gaches F., Delaire L., Nadalon S., Loustaud-Ratti V., Vidal E.**
Fréquence des maladies auto-immunes chez 218 patients atteints de pathologies thyroïdiennes auto-immunes.
Rev Méd Interne 1998; 19: 173-9.
15. **Humbert P., Dupond J.L., Vuitton D., Agache P.**
Dermatological auto-immune diseases and the multiple auto-immune syndrômes.
Acta Derm Venereol (Stockh) 1989 ; 148 Suppl: 1-8.
16. **Humbert P, Dupond JL.**
Les syndrômes auto-immuns multiple. Ann Méd Intérne 1988 :139:159-68
17. **Gulp K., Fleming R., Duffy J., Baldus W., Dickson R.,**
Auto-immune associations in primary biliary cirrhosis. Mayo Clin Proc 1982;57:365.70
18. **Crowe J.P., Christensen E., Butler J., Wheeler P., Doniach D., Keenan J, et al.**
Primary biliary cirrhosis: the prevalence of hypothyroidism and its relationship to thyroid autoantibodies sicca syndrôme. Gastroenterology 1980;78:1437-41
19. **Lazúrová I., Benhatchi K.**
Autoimmune thyroid diseases and nonorgan-specific autoimmunity. Arch. Med. Wewn. 2012;122(1);55-9
20. **Sattar N. Et al.**
Celiac Disease in Children, Adolescents, and Young Adults with Autoimmune Thyroid Disease. J Pediatr 2011;158:272-5
21. **Antonelli A., Ferrari SM., Corrado A., Di Domenicantonio A., Fallahi P.**
Autoimmune thyroid disorders. Autoimmun Rev. 2015 Feb;14(2):174-80

22. **Roti E., Gardin E., Minelli R. Et Al.**
Prevalence of anti-thyroid peroxydase antibodies in serum in the ederly : comparison with other tests for anti-thyroid antibodies. *Clinical chemistry* 1992;38(1):88-92
23. **Laurberg P., Pedersen Km., Hrei- Darsson A. et al.**
Iodine intake and the pattern of thyroid disorders : a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the ederly in Iceland and in Jutland, Denmark. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*1998 ; 83(3) :765-9
24. **Eheman C.R., Garbe P., Tuttle R.M.**
Auto-immune thyroid disease associated with environmental thyroïdal irradiation. *Thyroid* 2003;13:453-6
25. **Agate L., Mariotti S., Elisei R., Mossa P., Pacini F., Molinaro E., et al.**
Thyroid autoantibodies and thyroid function in subjects exposed to Chernobyl fallout during childhood:evidence for a transient radiation-induced elevation of serum thyroid antibodies without an increase in thyroid auto-immune disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2008 ;93 :2729-36.
26. **Dunkelmann S., Wolf R., Koch A., Kittner C., Groth P., Schuemichen C.**
Incidence of radiation-induced Graves' disease in patients treated with radioiodine for thyroid autonomy before and after introduction of a high-sensitivity TSH receptor antibody assay. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2004;31:1428-34.
27. **Prummel M.F., Wiersinga W.M.**
Smoking and Risk of Graves' Disease. *JAMA*, 1993 ; 269 :479-82.
28. **Bartalena L., Marocci C., Tanda M.L., Manetti L., Dell'Unto E., Bartolomei M., et al.**
Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. *Ann. Intern. Med.*1998 ;129 :632-5.
29. **Carlé A., Bülow Pedersen I., Knudsen N., Perrild H., Ovesen L., Rasmussen L.B., et al.**
Smoking cessation is followed by a sharp but transient rise in the incidence of overt auto-immune hypothyroidism — A population-based case-control study. *Clin. Endocrinol.*, 2012 ;77(5) :764-72
30. **Effraïmidis G., Tijssen J.G.P., Wiersinga W.M.**
Discontinuation of Smoking Increases the Risk for Developing Thyroid Peroxidase Antibodies and/or Thyroglobulin Antibodies: A Prospective Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009 ;94 :1324-28.

31. **Cover T.L., Aber R.C.**
Yersinia enterocolitica. N. Engl. J. Med.1989 ;321:16–24.
32. **Kondrashova A., Viskari H., Haapala A.M., Seiskari T., Kulmala P., Ilonen J., et al.**
Serological evidence of thyroid auto-immunity among schoolchildren in two different socioeconomic environments. J. Clin. Endocrinol. Metab.2008;93:729–34.
33. **Bach J.F.**
Protective role of infections and vaccinations on autoimmune diseases. J Autoimmun 2001;16(3):347–53.
34. **Dalphin J.C.**
Le chat, le chien, la vache... et l'allergie. Rev Mal Respir 2004;21:891–5.
35. **Mizokami T., Wu Li A., El-Kaissi S., Wall J.R.**
Stress and thyroid auto-immunity. Thyroid 2004 ;14 :1047–55.
36. **Sadoul J.L., Matsuda M., Ogawa T. Et Al.**
Thérapeutique par lithium et hyperthyroïdie : pathologie causée ou facilitée par le lithium? Ann. Endocrinol.1994 ;54(5) :353–8.
37. **Koh L.K., Greespan F.S., Yeo P. Et Al.**
Interferon-alpha induced thyroid dysfunction : three clinical presentations and a review of the literature. Thyroid, 1997 ;7(6) :891–6.
38. **Rotondi M., Mazitti G., Biondi B. Et Al.**
Long term treatment with interferon-beta therapy for multiple sclerosis and occurrence of Graves disease. J. Endocrinol. Invest. 2000 ; 23(5) :321–4.
39. **Mayer A., Orgiazzi J.**
Auto-immunité thyroïdienne humaine. La thyroïde. De la physiologie cellulaire aux dysfonctions. Des concepts à la pratique clinique. Expansion Scientifique Française Niort, France 1992 :180–8.
40. **Racadot A.**
Biosynthèse des hormones thyroïdiennes. Aspects biochimiques. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée 1991 ;6(6) :27–32.
41. **Orgiazzi J.**
Thyroid autoimmunity. Bull. Acad. Natle Méd 2013 ;197(1) : 43–63.

42. **Izembart M.**
Thyroglobuline. Encycl Med Biol. Elsevier, Pari 2003
43. **Kohno Y., Naito N., Hiyama 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.
44. **Misrahi M., Loosfelt H., Atger M. et al,**
Cloning, sequencing and expression of human TSH receptor. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1990 ;166(1) :394-403.
45. **Tahara K., Ishikawa N., Yamamoto K., et al.**
Epitopes for thyroid stimulating and blocking autoantibodies on the extracellular domain of the human thyrotropin receptor. Thyroid 1997; 7: 867-77
46. **Bizhanova, A., Kopp P.**
The sodium-iodide symporter NIS and pendrin in iodide homeostasis of the thyroid. Endocrinology(2009) ; 150 :1084-90.
47. **Smanik Pa., Liu Q., Furminger Tl. et al.,**
Cloning the human sodium iodide symporter. Biochem. Biophys. Res. Commun., 1996 ;226(2) :339-45.
48. **Fontaine S.**
Les transporteurs d'iodure NIS. Annales d'Endocrinologie 2002 ; 63(1) :49-50.
49. **Scott, D.A., Wang, R., Kreman, T.M. et al.**
The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. Nature Genetics(1999) ; 21 :440-3.
50. **Nelson J.C., Wilcox R.B.**
Analytical performance of free and total thyroxine assays. Clin Chem 1996;42:146-54.
51. **Barbosa S., Boux De Casson F., Rohmer V.**
Exploration fonctionnelle de la glande thyroïde (en dehors de l'imagerie). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition2007 ; 10-002-E-10.
52. **Rodien P., Madec A.M., Ruf J., Et Al.**
Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in auto-immune thyroid disease : relationship to antithyroperoxydase antibodies.
J. Clin. Endocrinol. Metab.1996 ;81(7) :2595-600.,

53. **Demers L.M., Spencer C.A.**
Laboratory Medicine practise guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13: 124–6.
54. **Essakalli M.,Atouf O.,Brick C.,Ouadghiri S. Benseffaj N.**
Biologist's role in the medical management of autoimmune diseases: Autoantibodies. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée* 2012;27(5):260–5.
55. **Johanet C., Coutris G., Soulie E., Brunel C., Duron F.,Talbot JT.**
Anticorps antithyroperoxydase et anticorps antimicrosomaux en pathologie thyroïdienne autoimmune: comparaison de deux techniques, RIA et immunofluorescence indirecte. *Immunoanal Biol Spec* (1993) ; 2:128–2.
56. **Mariotti S., Caturegli P., Piccolo P., Barbesino G., Pinchera A.**
Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71: 661–9.
57. **Feldt–Rasmussen U.**
Analytical and clinical performance goals for testing autoantibodies to thyroperoxidase, thyroglobulin and thyrotropin receptor. *Clin Chem* 1996;42: 160–3.
58. **Massart C.**
Analytical and clinical performances of four automated anti–thyroperoxidase antibody assays in the exploration of autoimmune thyroid diseases. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 2005;20:49–55.
59. **Spencer C.A., Takeuchi M., Kazarosyan M. Et Al.**
Serum thyroglobulin autoantibodies : prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*1998 ;83 :1121–7.
60. **Feld–Rasmussen U., Rasmussen Ak.**
Serum thyroglobulin (Tg) in presence of thyroglobulin autoantibodies (TgAb). Clinical and methodological relevance of the interaction between Tg and TgAb in vivo and in vitro. *J. Endocrinol. Invest.* 1985 ;8 :571–6.
61. **Sapin R. et al.**
Evaluation of anti–Tg antibody assay (Elecsyst): comparison of results with the BRAHMS Ria assay. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 2002 ;17 :322–5.

62. **Herbomez M.**
Exploration biologique de l'auto-immunité thyroïdienne. *Biotribune*, 2004, 9(1), 39-41 .
63. **Toubert M.E.**
Exploration des marqueurs de l'auto-immunité thyroïdienne.
In *La thyroïde* ; Elsevier Eds ; 2001 ;2 :289-92.
64. **Vitti P., Rago T., Chiovato L. Et Al.**
Clinical features of patients with Graves disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 1997 ;7(3) :369-75.
65. **Endo T., Kogai T, Nakazato M. Et Al.,**
Autoantibody against Na⁺/I⁻ symporter in the sera of patients with auto-immune thyroid disease. *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 1996 ;224(1) :92-5.
66. **Belguith-Maalej S., Hadj-Kacem H., Rebuffat S.A. et al.**
Absence of anti-pendrin auto-antibodies in the sera of Tunisian patients with autoimmune thyroid diseases.
Clinical Laboratory 2010 ; 56 :335-43.
67. **Yoshida A., Hisatome I., Taniguchi S. et al.**
Pendrin is a novel autoantigen recognized by patients with autoimmune thyroid diseases.
Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2009;94:442-8.
68. **Seissler J., Wagner S., Schott M. et al.**
Low frequency of autoantibodies to the human Na⁺/I symporter in patients with autoimmune thyroid disease. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000;85:4630-4.
69. **Ajjan R.A., Kemp E.H., Waterman E.A. et al.**
Detection of binding and blocking autoantibodies to the human sodium- iodide symporter in patients with autoimmune thyroid disease. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000 ;85 :2020-7.
70. **Sakata S., Matsuda M., Ogawa T. et al.,**
Prevalence of thyroid hormone autoantibodies in healthy subjects. *Clin. Endocrinol.* 1994 ;41(3) :365-70.
71. **Mclachlan S.M., Rapoport B.**
Why measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroperoxidase autoantibodies?
Thyroid, 2004 ;14(7) :510-20.

72. **Feld Rasmussen U.**
Analytical and clinical performance goals for testing autoantibodies to thyroperoxydase, thyroglobulin, and thyrotropin receptor. *Clin. Chem.* 1996 ;42(1) :160-3.
73. **Nohr Sb, Jorgensen A., Pedersen Km, et al.**
Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxydase antibo- *Spectra Biologie* n 143 Janvier -Février 5 dy-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency : is iodine supplementation safe? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000 ;85(9) :3191-8.
74. **Proust-Lemoine E.**
Auto-immune thyroiditis and polyendocrinopathies: What about antithyroidal autoantibodies?. *mednuc* 2016;40:399-403
75. **Martin I., Surks and Joseph G.**
Age-Specific Distribution of Serum Thyrotropin and Antithyroid Antibodies in the U.S. Population: Implications for the Prevalence of Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, December 2007 ; 92(12):4575-82.
76. **Fallahi P. Et al.**
The association of other auto-immune diseases in patients with auto-immune thyroiditis: Review of the literature and report of a large series of patients. *j.autuimmunity reviews* 2016 ;15(12) :1125-28.
77. **Nakamura H., et al.**
Prevalence of interrelated autoantibodies in thyroid diseases and auto-immune disorders. *J. Endocrinol. Invest* 2008 ; 31: 861-5.
78. **Ghada S., Graja S., Slim T. et al.**
Thyroïdite de Hashimoto avec anticorps anti-récepteurs de la TSH bloquant : à propos de 2 observations. *Annales d'Endocrinologie* 2016 ;77(4) :388.
79. **Triantafillidis J.K., Cherakakis P., Zervakakis A., Theodorou M.**
Coexistence of hyperthyroidism and ulcerative colitis: report of 4 cases and a review of the literature. *Ital J Gastroenterol* 1992 ;24(9):494-7.
80. **Kohyama A., Funayama Y., Fukushima K., Shibata C., Miura K., Takahashi K. Et al,**
An operative case of ulcerative colitis associated with hyperthyroidism. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 2009 Jun; 106(6) :820-5.
81. **Menconi F., Marcocci C., Marinò M.**
Diagnosis and classification of Graves' disease. *Auto-immun Rev.* 2014;13(45):398-402.

82. **Laurberg P., Pedersen I.B.**
Measurements of TSH receptor antibodies in differential diagnosis. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2006 ;21 :234-8.
83. **Tektonidou M.G., Anapliotou M., Vlachoyiannopoulos P., Moutsopoulos H.M.**
Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1159-61.
84. **Antonelli A., Fallahi P., Mosca M., Ferrari S.M., Ruffilli I., Corti A.**
Prevalence of thyroid dysfunctions in systemic lupus erythematosus. *Department of Surgery, Metabolism* (2010) ; 59 (6) : 896-900.
85. **Tunc R., Gonen M.S., Acbay O., Hamuryudan V., Yazici H.**
Autoimmune thyroiditis and anti-thyroid antibodies in primary Sjögren's syndrome: a case control study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:575-7.
86. **Lazurova I., Benhatchi K.**
Autoimmune thyroid disease and rheumatoid arthritis: relationship and the role of genetics. *Immunol Res.* 2014 Dec;60(2-3):193-200 .
87. **Al-Awadhi A.M., Olusi S., Hasan E.A., Abdullah A.**
Frequency of Abnormal Thyroid Function Tests in Kuwaiti Arabs with Autoimmune Diseases. *Med Princ Pract* 2008;17:61-5.
88. **Labrassi M.**
Laprévalence des anticorps anti-thyroïdiens chez les patients ayant une maladie auto-immune [thèse]. Marrakech : Faculté de Médecine et de Pharmacie ;2015 :1-82.
89. **Karsh J., Pavlidis N., Weintraub B.D., Moutsopoulos H.M.**
Thyroid disease in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1980;23: 1326-9.
90. **Davidson B., Kelly C.A, Griffiths I.D .**
Primary Sjogren's syndrome in north east of England: a long-term follow-up study. *Rheumatology* 1999;38:245-53.
91. **Punzi L., Ostuni P.A., Betterle C., et al.**
Thyroid gland disorders in primary Sjogren's syndrome. *Rev Rhum Engl Ed* 1996;63:809-14.
92. **Ramos-Casals M., Garcia-Carrasco M., Cervera R., et al.**
Thyroid disease in primary Sjogren's syndrome study in a series of 160 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:103-8.

93. **Petri M., Karlson E.W., Cooper D.S., Ladenson P.W.**
Autoantibody tests in autoimmune thyroid disease: a case-control study. *J Rheumatol* 1991;18:1529-31.
94. **Whaley K. Et al.**
Sjogren's Syndrome :clinical association and immunological phenomena *QJM. An International Journal of Medicine* 1973 ;42(3) :513.
95. **Mousa A., Ghonem M., Hegazy A., El-Baiomy A. A., El-Diasty A.**
Thyroid function and auto-antibodies in egyptian patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.
Trends in Medical Research (2012);7(1):25-33.
96. **El-Sherif W. T., El Gendi S. S., Ashmawy M. M., Ahmed H. M., Salama M. M.**
Thyroid disorders and autoantibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients.*The Egyptian Journal of Immunology/ Egyptian Association of Immunologists* 2004;11(2) : 81-90 .
97. **Bizzaro. N.**
The predictive significance of autoantibodies in organ-specific autoimmune diseases.
Clinical Reviews in Allergy and Immunology (2008) ;34(3) :326-31.
98. **Vanderpump M. P. J., Tunbridge W. M. G., French J. M. et al.**
The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham survey. *Clinical Endocrinology* (1995) ;43(1) :55-68.
99. **Mathian A., Arnaud L., Amoura Z.**
Physiopathologie du lupus systémique :le point en 2014. *La Revue de médecine interne* 2014; 35:503-11.
100. **Goh K.L., Wang F.**
Thyroid disorders in systemic lupus erythematosus.
*Ann Rheum Dis.*1986;45(7):579-83.
101. **Konstadoulakis M.M., Kroubouzos G., Tosca A., Pipingos G. et al.**
Thyroid autoantibodies in the subsets of lupus erythematosus: correlation with other autoantibodies and thyroid function. *Thyroidology.* 1993;5(1):1-7.
102. **Chan A.T., Al-Saffar Z., Bucknall R.C.**
Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.
Rheumatology (Oxford). 2001;40(3):353-4.

103. **Pyne D., Isenberg D.A.**
Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(1):70-2.
104. **Weetman A.P., Walport M.J.**
The association of autoimmune thyroiditis with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol.* 1987;26(5):359-61.
105. **Appenzeller S., Pallone A.T., Natalin R.A., Costallat L.T.**
Prevalence of thyroid dysfunction in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2009;15(3):117-9.
106. **El-Hadidi K , Mansour M., El-Wakd M., El-Emary A.M.**
Thyroid dysfunction and anti-thyroid antibodies in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus: Correlation with clinical musculoskeletal manifestations. *Rheumatology Department, Faculty of Medicine, Cairo University, Cairo, Egypt.* 2014 ; 36(4), 173-8.
107. **Boey et al.**
autoimmune thuroid sidorders in SLE in singapore. *Lupus* 1993 ;2(1) :51-4.
108. **Antonelli A., Fallahi P., Mosca M., Ferrari S., Ruffilli I., Corti A.**
Prevalence of thyroid dysfunctions in systemic lupus erythematosus . *Department of Surgery,* 2010 ; 59(6), 896-900.
109. **Tsai R.T., Chang T.C., Wang C.R., Chuang C.Y., Chen C.Y.**
Thyroid disorders in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 1993;13:9-13.
110. **Zeher M., Horvath I.F., Szanto A., Szodoray P.**
Autoimmune thyroid diseases in a large groupe of hungarian patients with primary sjögren's syndrome. *Thyroid* 2009 Jan;19(1):39-45.
111. **Robuschi C., Safran M., Braverman L.E., Gnudi A, Roti E.**
Hypothyroidism in the elderly. *Endocrine Rev* 1987 ; 8 : 142-51.
112. **Atzeni F., Doria A., Ghirardello A., Turiel M., Batticciotto A., Carrabba M.**
Anti-thyroid antibodies and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis:Prevalence and clinical value. *Autoimmunity,* Feb 2008; 41(1):111-5.

113. **Varderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M., Appleton D., Bates D., et al.**
The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the whickham survey. *Clin Endocrinol Oxf* 1995 ;43 : 55-68.
114. **Aversa T., Lombardo F., Valenzise M., Messina M.F., Sferlazzas C., et al.**
Peculiarities of auto-immune thyroid diseases in children with Turner or Down syndrome: an overview. *Ital J Pediatr* 2015;15(41):39.
115. **Proust-Lemoine E. Et al.**
Auto-immune polyendocrine syndrome type 1 in North-Western, France: AIRE gene mutation specificities and severe forms needing immunosuppressive therapies. *Horm Res Paediatr* 2010;74: 275-84.
116. **Antonelli A., Tuomi T., Nannipieri M., Fallahi P., Nesti C., Okamoto H., et al.**
Auto-immunity to CD38 and GAD in Type I and Type II diabetes: CD38 and HLA genotypes and clinical phenotypes. *Diabetologia* 2002;45:1298-306.
117. **Fontbonne A., Simon D.**
Épidémiologie du diabète. *Endocrinologie-nutrition. Encycl Med Chir* 2001;10:366-409.
118. **Chantelau E.**
Possible activation of autoimmune thyroiditis from continuous subcutaneous infusion of genapol-containing insulin. *Diabetes et metabolism* 2000 ; 26:304-6.
119. **Bel Hadj N., Debbabi W., Fakhfakh Marouanb F., Kharrat I., Ouertani Z., et al.**
Association diabète type 2 et hypothyroïdie : à propos de 71 cas. *j.ando* 2013 ;07 :442.
120. **Kantanka O., Sarfo F.S., Ansah E.O., Yorke E., Akpalu J., Nkum B.C., Eghan B.**
Frequency and determinants of thyroid autoimmunity in Ghanaian type 2 diabetes patients : a case-control study. *BMC Endocr Disord.* 2017 Jan 17 ; 17(1) :2.
121. **AL-Maskari M., Alnakdy A.**
Glutamic acid decarboxylase (GAD65) and thyroid antibodies in Omani patients with type 2 Diabetes. *Kuwait Medical journal* 2005 ; 37(3):165-8.
122. **Williams E.D., Engel E., Forbes A.P.**
Thyroiditis and gonadal dysgenesis. *N Engl J Med* 1964;270: 805-10.
123. **Sparkes R.S., Motulsky A.G.**
The Turner syndrome with isochromosome X and Hashimoto's thyroiditis. *Ann Intern Med* 1967; 67: 132-44.

124. **Engel E., Forbes A.P.**
Cytogenetic and clinical findings in 48 patients with congenitally defective or absent ovaries. *Medicine* 1965; 44: 135-44.
125. **Vallotton M.B., Forbes A.P.**
Auto-immunity in gonadal dysgenesis and Klinefelter's syndrome. *Lancet* 1967; I: 648-51.
126. **Emily L. Germain And Leslie P. Plotnick.**
Age-related Anti-thyroid Antibodies and Thyroid Abnormalities in Turner Syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1986 ; 75 :750-5.
127. **Antonelli A., Ferri C., Fallahi P., Ferrari S.M., Ghinoi A., Rotondi M., et al.**
Thyroid disorders in chronic hepatitis C virus infection. *Thyroid* 2006;16:563-72.
128. **Giordano T.P., Henderson L., Landgren O., Chiao E.Y., Kramer J.R. et al.**
Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *JAMA* 2007;297:2010-7.
129. **Indolfi G., Stagi S., Bartolini E., Salti R., de Martino M., Azzari C., et al.**
Thyroid function and anti-thyroid autoantibodies in untreated children with vertically acquired chronic hepatitis C virus infection. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:117-21.
130. **Aman A., Nizar A.Z.**
Hepatitis C infection super A systemic disease with extrahepatic manifestation . *Cleve Clin J Med* 2005;72:1005-19.
131. **Cacoub P., Poynard T., Ghillani P., Charlotte F., Olivi M., Piette J.C. et al.**
Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment virus C. *Arthritis Rheum* 1999;42:2204-2212.
132. **Quaranta J.F., Tran A., Regnier D., Letestu R., Beusnel C., Fubizet J.G. et al.**
High prevalence of antibodies to hepatitis C virus (HCV) in patients with anti-thyroid autoantibodies. *J Hepatol* 1993;18:136-8.
133. **Casella G., De Marco E., Antonelli E., Daperno M., Baldini V., Signorini S., et al.**
The prevalence of hyper- and hypothyroidism in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2008 Dec; 2(4):327-30.
134. **Itoh M., Funauchi M., Fukuma N., et al.**
A case of hyperthyroidism complicated with ulcerative colitis. *Saishin Igaku*. 1984;39:167-71.

135. **Tomonaga M., Nakamura K., Kinoshita H., Kajiyama H, Isomoto H, et al.**
A case of ulcerative colitis associated with Graves' disease. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 2001 Jun; 98(6):644-9.
136. **Nishimura T., Yanagawa T., Machida K., Okai K., Naka K., et al.**
A case of Basedow's disease complicated with ulcerative colitis. *Hormone to Rinsho*. 1996;44:109-11.
137. **Nishimura M., Yamamoto T., Iijima H., Moriwaki Y., Takahashi S., Hada T.**
Basedow's disease and chronic ulcerative colitis: a case report and review of the Japanese literature. *Internal Medicine*. 2001;40(1):44-7.
138. **Iiai T., Honma T., Ishikawa T., Shimizu H., Hatakeyama K.**
Hyperthyroidism in association with ulcerative colitis: a case report. *Acta Medica et Biologica*. 2005;53(2):61-4.
139. **Iyer S. K., Karlstadt R. G.**
Hyperthyroidism and ulcerative colitis: report of two cases and a review of the literature. *Journal of the National Medical Association*. 1980;72(2):127-31.
140. **Oshitani H., Wakabayashi Y., Sawaguchi Y., Koike H., Yoshino Y.**
A case of dermatomyositis followed by multiple mononeuritis, with the history of ulcerative colitis and Basedow's disease. *Journal of the Kyorin Medical Society*. 1981;12:47-53.
141. **Chiba M., Naganuma T., Gotoh M., et al.**
A case of ulcerative colitis complicated by antibiotic-induced pseudomembranous colitis with a reference to association of Basedow's disease. *Gastroenterological Endoscopy*. 1985;27(12):2797-805.
142. **Janssen H. L. A., Smelt A. H. M., van Hoek B.**
Graves' hyperthyroidism in a patient with primary sclerosing cholangitis. Coincidence or combined pathogenesis? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 1998;10(3):269-71.
143. **Terashima Y., Nishiwaki H., Suzuki T.**
A case of ulcerative colitis complicated with refractory Basedow's disease. *Hormone to Rinsho*. 2001;49:78-81.
144. **Ku E., Ananthapanyasut W., Campese V. M.**
IgA nephropathy in a patient with ulcerative colitis, Graves' disease and positive myeloperoxidase ANCA. *Clinical Nephrology*. 2012;77(2):146-50.

145. **Okai K., Machida K., Nishi M., Nanjo K.**
Complications of extraintestinal endocrine disease associated with ulcerative colitis—association of ulcerative colitis and auto-immune thyroid disease. *Nihon Rinsho*. 1999;57(11):2536–9.
146. **Bonapace E. S., Srinivasan R.**
Simultaneous occurrence of inflammatory bowel disease and thyroid disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2001;96(6):1925–6.
147. **Obata S., Higashi K., Kawano F., et al.**
A case of Turner's syndrome with idiopathic thrombocytopenic purpura, and Hashimoto's thyroiditis detected in the course of ulcerative colitis. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 1994;91(4):899–903.
148. **Nishimura H., Kino M., Kubo S., Kawamura K.**
Hashimoto's thyroiditis and ulcerative colitis in a patient with Turner's syndrome. *The Journal of the American Medical Association*. 1985;254(3):357–8.
149. **Goldacre M. J., Seminog O.**
Turner syndrome and auto-immune diseases: record-linkage study. *Archives of Disease in Childhood*. 2014;99(1):71–3.
150. **Malli F., Bargiota A., Theodoridou K., Florou Z., Bardaka F., Koukoulis et al.**
Increased primary autoimmune thyroid diseases and thyroid antibodies in sarcoidosis: evidence for an under-recognised extrathoracic involvement in sarcoidosis?. *Hormones (Athens)*. 2012 Oct–Dec;11(4):436–43.
151. **Kawasaki E., Matsuura N., Eguchi K.**
Type 1 diabetes in Japan. *Diabetologia* 2006, 49: 828–36.
152. **Atkinson M.A., Gianani R.**
The pancreas in human type 1 diabetes : providing new answers to age-old questions. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009 ; 16(4) : 279–85.
153. **Kawasaki E., Eguchi K.**
Current aspects on the clinical immunology and genetics of auto-immune diabetes in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 2007 ; 77: 104–9.
154. **Ben-Skowronek I., Michalczyk A., Piekarski R., Wysocka-Łukasik B, Banecka B.**
Type III Polyglandular Autoimmune Syndromes in children with type 1 diabetes mellitus. *Ann Agric Environ Med* 2013;20(1):140–6.

155. **Kakleas K., Paschali E, Kefalas N, Fotinou A., Kanariou M, Karayianni C, et al.**
Factors for thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Ups J Med Sci* 2009 ;114(4) :214–20.
156. **Shiau M.Y., Tsai S.T., Hwang J., Wu CY, Chang Y.H.**
Relationship between autoantibodies against glutamic acid decarboxylase, thyroglobulin/thyroid microsome and DNA topoisomerase II in the clinical manifestation of patients with type 1 diabetes mellitus in Taiwan. *Eur J Endocrinol* 2000;142(6):577–85.
157. **Maugendre D.,Guilhem I.,Karacatsanis C.,Poirier J.Y., Leguerrier A.M., et al.**
Anti-TPO antibodies and screening of thyroid dysfunction in type 1 diabetic patients. *Ann Endocrinol (Paris)* 2000;61(6):524–30.
158. **Rattarasarn C., Diosdado M.A., Ortego J., Leelawattana R., Soonthornpun S. et al.**
Thyroid autoantibodies in Thai type 1 diabetic patients: clinical significance and their relationship with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;49(2–3):107–11.
159. **Kabbaj F., El Wadeh I., Sbaitri N., Belmejdoub G.**
Diabète de type 1 et thyroïdite auto-immune : histoire et facteurs de risque. *Diabetes & Metabolism* 2013 ;39 :26–9.
160. **Cruz A.A.,Akaishi P.M.,Vargas M.A.,de Paula S.A.**
Association between thyroid autoimmune dysfunction and non-thyroid autoimmune diseases. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2007 Mar–Apr;23(2):104–8.
161. **Raache R.,Azzouz M.,Aissaoui A., Amroun H., Boudiba A., Abbadi M.C., Attal N.**
Prévalence de la thyroïdite auto-immune et de la maladie cœliaque chez les sujets diabétiques. *Annales d'Endocrinologie*2015 ;76 (4) : 530.
162. **Chin Lye C., Moushmi B., Ann Benton‡, Keston M., Jeremy G., Kingham C.**
Prospective screening for coeliac disease in patients with Graves' hyperthyroidism using anti-gliadin and tissue transglutaminase antibodies. *Clinical Endocrinology* (2005) ; 62 : 303–6.
163. **Roy A., Laszkowska M., Sundström J., Lebwohl B., Green PH., Kämpe O.,et al.**
Prevalence of Celiac disease in Patients with Autoimmune Thyroid Disease: A Meta-Analysis. *Thyroid.* 2016 Jul ; 26(7) : 880–90.
164. **Collin P., Salmi J., Hallstrom O., Reunala T., Pasternack A.**
Autoimmune thyroid disorders and coeliac disease. *European Journal of Endocrinology*(1994) ;130 :137–40.

165. **Meloni G.F., Tomasi P.A., Bertocelli A., Fanciulli G., Delitala G. et Meloni T.**
Prevalence of silent celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis from Northern Sardinia. *Journal of Endocrinological Investigation* (2001);24 :298–302.
166. **Valentino, R., Savastano, S., Tommaselli, A.P. et al.**
Prevalence of coeliac disease in patients with thyroid autoimmunity. *Hormone Research*(1999) ;51 :124–7.
167. **Berti, I., Trevisiol C., Tommasini A., Citta A., Neri E., Geatti O., et al.**
Usefulness of screening program for celiac disease in autoimmune thyroiditis. *Digestive Diseases and Sciences*(2000) ; 45 :403–6.
168. **Volta U., Ravaglia G., Granito A., Forti P., Maioli F., Petrolini N., Zoli M. et al.**
Coeliac disease in patients with autoimmune thyroiditis. *Digestion*(2001) ; 64 : 61–5.
169. **Larizza D., Calcaterra V., De Giacomo C., De Silvestri A., Asti M., Badulli C., et al.**
Celiac disease in children with autoimmune thyroid disease. *Journal of Pediatrics*(2001) ;139 :738–40.
170. **Mainardi E., Montanelli A., Dotti M., Nano R.,Moscato G.**
Thyroid-related autoantibodies and celiac disease: a role for a gluten-free diet. *Journal of Clinical Gastroenterology* (2002) ;35 :245– 8.
171. **Heathcote E.J., Milkiewicz Z., Rodés J., Benhamou JP., Blei A.T., Reichen J. Et al.**
Primary biliary cirrhosis. *Textbook Of Hepatology From Basic Science to Clinical Practice* Third edition, Blackwell Publishing 2007;11:1071–88.
172. **Florkerneier V.**
CBP.In :cholestatic liver diseases 2009 :31–9.
173. **ELANIGRI M.**
Les hépatopathies auto-immunes : profil en auto-anticorps [thèse]. Marrakech : Faculté de Médecine et de Pharmacie ;2016. p 1–144.
174. **Zych W. et al.**
ANTITHYROÏD ANTIBODIES AND THYROÏD DISEASE IN POLAND. *Journal of Hepatology* 2000 ; 32:218–9.
175. **Floreani A., Mangini C., Reig A., Franceschet I., Cazzagon N., et al.**
Thyroid Dysfunction in Primary Biliary Cholangitis: A Comparative Study at Two European Centers. *Am J Gastroenterol.* 2017 Jan;112(1):114–9.

176. **Cumali E., Staffan W., Ozaslana E, Berlold A.H., Purnaka T., Muratorie L.,et al.**
Autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome and associated extrahepatic autoimmune diseases. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2012 ;24 : 25.
177. **Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R.**
Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann* 1980;9:154-62.
178. **Eisenbarth G.S., Gottlieb P.A.**
Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:2068-79.
179. **Aversa T., Lombardo F., Corrias A., Salerno M., De Luca F., Wasniewska M.**
In young patients with Turner or Down syndrome. Graves' disease presentation is often preceded by Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 2014;24:744-747.
180. **Mitchell A.L., Pearce S.H.**
Auto-immune Addison disease: pathophysiology and genetic complexity. *Nat Rev Endocrinol* 2012 31;8(5):306-16.
181. **Lahner E., Centanni M., Agnello G., Gargano L., Vannella L., Iannoni C., et al.**
Occurrence and risk factors for autoimmune thyroid disease in patients with atrophic body gastritis. *Am J Med* 2008;121(2):136-41.
182. **Lahner E., Annibale B.**
Pernicious anemia: new insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol* 2009;15(41):5121-8.
183. **Tozzoli R.,Kodermaz G., Perosa A.R., Tampoia M., Zucano A., Antico A., et al.**
Autoantibodies to parietal cells as predictors of atrophic body gastritis: a five-year prospective study in patients with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmun Rev* 2010;10(2):80-3.
184. **Ach M.T.,Akkari I.,Maaroufi A., Kacem M.,Chaieb M., Ach K.**
Anémie de Biermer et maladies auto-immunes : à propos de 28 cas. *Annales d'Endocrinologie* 2016 ; 77(4) :375.
185. **Tajiri J., Higashi K., Morita M. et al.**
Studies of hypothyroidism in patients with high iodine intake.*J.Clin Endocrinal Metab* ;1986 ;63(2) :412-7.

186. **Yoslinari M., Okramune K., Tokoyama T. et al.**
Clinical importance of reversibility in primary goitours hypothyroidism . J . Clin Endocrinal Metab 1983 ; 287(6394) :720–2.
187. **Mizukarni Y., Michigishi T. , Nonormura A., et al.**
Iodine induced hypothyroidism :a clinical and histological study of 28 pateints. J.Clin endocrinal Metab 1993 ;76(2) :466–71.
188. **Abid M., Kolsi R., Rebai T., Bahloul Z., Rekik N., Jarraya A.**
Syndrome de Gougerot-Sjogren associe aux dysthyroidies. Evolution des lesions histologiques des glandes salivaires apres traitement de la dysthyroidie. Revue du rhumatisme et des maladies ostéo-articulaires 1992 ;59(4) :293–4.
189. **Rasaei N., Shams M., Kamali-Sarvestani E., Nazarinia MA.**
The prevalence of thyroid dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. Iran Red Crescent Med J. 2015 ; 17(12) : 172–98.
190. **Lin W-Y, et al.**
Systemic lupus erythematosus and thyroid disease: A 10-year study, Journal of Microbiology, Immunology and Infection (2014) ; 03.004.
191. **Andonopoulos A.P., Siambi V., Makri M., Christofidou M.,Vagenakis A.G.**
Thyroid function and immune profile inrheumatoid arthritis. A controlled study. Clin Rheumatol 1996;15:599–603.
192. **Hijmans W., Doniach D., Roitt I. M., Holborow E.**
Serological overlap between lupus erythematosus, rheumatoidarthritis, and thyroid auto-immune disease.British Medical Journal (1961) ;2(5257) :909–14.
193. **Antonelli A., Fallahi P., Ferrari S., Mancusi C., Giuggioli D., Colaci M.**
Incidence of thyroid disorders in systemic sclerosis:results from a longitudinal follow-up. J Clin Endocrinol Metab, July 2013 ; 98(7):1198–202 .
194. **Eschler D. C., Hasham A., Tomer Y.**
Cutting edge: the etiology of autoimmune thyroid diseases,” Clinical Reviews in Allergy and Immunology 2011 ;41(2) :190–7.
195. **Huang, Miao-Ju, et al.**
Prevalence and significance of thyroid autoantibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: a prospective controlled study. Clinical endocrinology 1999 ;50(4):503–9.

196. **Betterle C., Fabris P., Zanchetta R., Pedini B., Tositti G., Bosi E, et al.**
Autoimmunity against pancreatic islets and other tissues before and after interferon-alpha therapy in patients with hepatitis C virus chronic infection. *Diabetes Care* 2000 ;23:1177-81.
197. **Murdolo G., Francisci D., Forini F., Baldelli F., Angeletti G., Stagni G., et al.**
Expression of endocrine autoantibodies in chronic hepatitis C, before and after interferon-alpha therapy. *J Endocrinol Invest* 2002 ;25:938-46.
198. **Antonelli A., Ferri C., Pampana A., Fallahi P., Nesti C., Pasquini M., Marchi S, et al.**
Thyroid disorders in chronic hepatitis C. *Am J Med* 2004 ;117:10-3.
199. **Gonçalves F.T., Alves T., Feibelmann M., Ranza R. et al.**
Autoimmune thyroiditis and rheumatoid arthritis: is there really an association? *Endocrinologist* 2009;19(1) : 31- 4.
200. **Yavasoglu I., Senturk T., Coskun A., Bolaman Z.**
Rheumatoid arthritis and anti-thyroid antibodies. *Autoimmunity* 2009;42(2):168-9.
201. **Innocencio R. M., Romaldini J. H., Ward L. S.**
Thyroid autoantibodies in autoimmune diseases. *Medicina* 2004 ; 64(3) :227-30.
202. **Ruggeri R.M, Galletti M., Mandolino M. G. et al.**
Thyroid hormone autoantibodies in primary Sjögren syndrome and rheumatoid arthritis are more prevalent than in autoimmune thyroid disease, becoming progressively more frequent in these diseases. *Journal of Endocrinological Investigation* 2002 ; 25(5) :447-54.
203. **Benhatchi K., Lazúrová I., Kozáková D., Rovenský J.**
Prevalence of rheumatic manifestations and non-organ specific autoimmunity in patients with autoimmune thyreopathy. *Vnitřní lékařství* 2010 ;56(2):106-10.
204. **Assal H. S., Elsherbiny A., Alsayed A., Maaboud M. A., AlShabrawi H., Rasheed E. A.,**
Thyroid dysfunction in patients with systemic connective tissue disease . *Macedonian Journal of Medical Sciences* 2009 ;2(3) :223-9.
205. **Roldan J.C., Amaya J.A., Castellanos J., Villamil J.G., Ortiz G.**
Autoimmune Thyroid Disease in Rheumatoid Arthritis: A Global Perspective . *Arthritis* 2012;2012

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان .. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

الدالة السريرية لمضادات الغدة الدرقية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 22 / 03 / 2017

من طرف

السيد مراد شقراوي

المزاداد في 01 أكتوبر 1990 بسيدي سليمان

طبيب داخلي بالمستشفى الجامعي محمد السادس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

مضادات الغدة الدرقية - مضادات "التيروبيروكسيداز" - مضادات "التيروغلوبولين" -
مضادات مستقبلات "التيروستيميلين" - الأمراض المرافقة - الدالة السريرية.

اللجنة

الرئيس

ل. السعدوني

السيدة

المشرف

أستاذة في الطب الباطني

السيد

ب. أدمو

أستاذ في أمراض المناعة

السيدة

ص. شلاق

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد

ح. قاصف

أستاذ مبرز في الطب الباطني

الحكام