



الأكاديمية الجزائرية لعلوم أمراض الحساسية
Académie Algérienne d'Allergologie

Disponible en ligne sur

ASJP
Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>



ARTICLE ORIGINAL

Prévalence des anticorps anti-thyroïdiens chez les patients atteints de maladies auto-immunes spécifiques d'organes.

Prevalence of Anti-thyroid antibodies in patients with organ-specific autoimmune diseases.

Tamazouzt HADJOUT^{a,b*}, Dounia Hala DEBBOUZ^{b,*},
Chanez HAROUN^{b,*}, Ines ALLAM^{a,b}, Nadia
TAMECHMACHT^a, Halima ISMAIL^a, Ghalia BOUSBIAA^a,
Nawel DAHMANI^a, Djamila IMESSAOUDENE^a, Reda
DJIDJIK^{a,b}.

^a Laboratoire d'Immunologie, CHU Issaad Hassani Beni Messous

^b Faculté de Pharmacie d'Alger, Université des Sciences Médicales

MOTS CLÉS

Thyroïdites auto-
immunes;
Anticorps
antithyroïdiens ;
Maladies auto-
immunes spécifiques
d'organes ;

Résumé

Introduction : Les thyroïdites auto immunes sont fréquemment associés à de nombreuses maladies auto-immunes ; leur diagnostic repose principalement sur la mise en évidence, dans le cadre d'une dysthyroïdie, d'auto anticorps dirigés contre des antigènes thyroïdiens notamment les anticorps anti thyroperoxydase (anti-TPO) et les anticorps anti thyroglobuline (anti-TG). L'objectif de notre étude est d'évaluer la prévalence des anticorps antithyroïdiens chez une population de patients atteints de maladies auto-immunes spécifiques d'organe (MAISO), nous avons ensuite comparé nos résultats avec deux groupes témoins distincts : un groupe de patients atteints de maladies auto-immunes non spécifiques d'organe (MAINSO) et un groupe de témoins sains.

Méthodes : 150 patients atteints de maladies auto-immunes spécifiques d'organe (diabète, maladie cœliaque, anémie de Biermer, hépatopathie auto-immune) sexe ratio 0,44. 75 patients atteints de maladies auto-immunes non spécifiques d'organes sexe ratio (H/F)=0,11. 75 témoins sains sexe ratio (H//F)=0,70. Le dosage des anticorps anti-thyroïdiens a été effectué par chimiluminescence. Nous avons complété avec un dosage de la TSH.

Résultats : La prévalence des anticorps anti-TPO était significativement plus élevée chez les patients atteints de MAISO (22,66%) comparé aux patients atteints de MAINSO (9,33% p<0.05) et aux sujets témoins sains (5,33% p<0.05). Un profil similaire a été observé pour les anticorps anti-TG, avec une prévalence significativement supérieure chez les patients atteints de MAISO (23,33%) par rapport aux groupes MAINSO (18,66% p value<0.05) et témoins sains (8% p value<0.05). Dans le groupe MAISO, nous avons observé une prédominance féminine. De plus, les niveaux

KEYWORDS

Autoimmune
thyroiditis;
Anti-thyroid
antibodies;
Organ-specific
autoimmune diseases;

d'anticorps antithyroïdiens (AAT) augmentent significativement avec l'âge des patients. Une analyse comparative a également été effectuée entre les différents sous-groupes de maladies MAISO, révélant des variations dans la prévalence des AAT selon le type de pathologie.

Conclusion : Cette étude démontre une prévalence accrue des thyroïdites auto-immunes chez les patients atteints de maladies auto-immunes spécifiques d'organes par rapport aux témoins. Ces résultats mettent en évidence l'importance du dépistage des thyroïdites auto-immunes particulièrement chez les patients souffrant d'autres maladies auto-immunes notamment les MAISO.

© 2024 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. Tous droits réservés.

Abstract

Introduction : Autoimmune thyroiditis is frequently associated with numerous other autoimmune diseases; their diagnosis is primarily based on the detection of autoantibodies directed against thyroid antigens, particularly anti-thyroperoxidase (anti-TPO) antibodies and anti-thyroglobulin (anti-TG) antibodies, in a context of dysthyroidism. The objective of our study is to assess the prevalence of anti-thyroid antibodies in a population of patients with organ-specific autoimmune disease; we then compared our results with two distinct control groups: a group of patients with non-organ-specific autoimmune disease and a group of healthy controls.

Methods : 150 patients with organ-specific autoimmune disease (diabetes, celiac disease, pernicious anemia, autoimmune liver disease) sex ratio (M/F) = 0.44. 75 patients with non-organ-specific autoimmune disease sex ratio (M/F)=0.11. 75 healthy controls sex ratio (M/F)=0.70. The measurement of anti-thyroid antibodies was performed by chemiluminescence. We completed with a TSH dosage.

Results : The prevalence of anti-TPO antibodies was significantly higher in patients with organ-specific autoimmune disease (22.66%) compared to patients with non-organ-specific autoimmune disease (9.33% $p<0.05$) and healthy control subjects (5.33% $p<0.05$). A similar profile was observed for anti-TG antibodies, with a significantly higher prevalence in patients with organ-specific autoimmune disease (23.33%) compared to non-organ-specific autoimmune disease groups (18.66% p value <0.05) and healthy controls (8% p value <0.05). In the Organ-Specific Autoimmune Disease group, we observed a female predominance. Moreover, the levels of antithyroid antibodies (ATA) increased with patient age. A comparative analysis was also conducted among the different subgroups revealing variations in the prevalence of ATA according to the type of pathology.

Conclusion: This study demonstrates an increased prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with organ-specific autoimmune diseases compared to controls. These results highlight the importance of screening for autoimmune thyroiditis, particularly in patients suffering from other autoimmune diseases, notably with organ-specific autoimmune disease.

© 2024 Revue Algérienne d'Allergologie et d'Immunologie Clinique. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : lyla.hadjout@gmail.com (T. Hadjout)
douniahala2023@gmail.com (D. Debbouz)
harounchanezpharm@hotmail.com (C. Haroun)

Introduction :

Les maladies thyroïdiennes auto-immunes (MTAI), regroupant principalement la thyroïdite d'Hashimoto et la maladie de Basedow, se distinguent comme les maladies auto-immunes les plus répandues. Elles affectent environ 2-5% de la population (1). Les thyroïdites auto-immunes (TAI) sont caractérisées par une infiltration de la glande thyroïde par les lymphocytes T et B. L'activation des lymphocytes T auxiliaires aboutit à la sécrétion d'anticorps antithyroïdiens, notamment les anticorps anti-thyroperoxydase (TPO) et anti-thyroglobuline (TG) (2) (3). Des études ont mis en évidence une prévalence significative de ces auto-anticorps dans la population générale, atteignant jusqu'à 10 % aux États-Unis. Cette prévalence est particulièrement élevée chez les femmes, où elle peut atteindre 25% (4). La thyroperoxydase humaine (hTPO) est une glycoprotéine transmembranaire de type I, composée de 933 acides aminés (taille de 105 kDa), située sur la surface apicale des thyrocytes. Elle agit comme catalyseur dans le couplage des résidus d'iodotyrosine, un processus essentiel dans la formation des hormones thyroïdiennes : triiodothyronine (T3) et la thyroxine (T4). tandis que la thyroglobuline (Tg), la protéine la plus abondante de la glande thyroïde, joue le rôle de précurseur des hormones thyroïdiennes (5). Une interaction complexe entre la prédisposition génétique et les facteurs environnementaux déclencheurs pourrait être à l'origine de cette maladie, bien que les mécanismes précis restent à élucider (6).

Les thyroïdites auto-immunes sont souvent associées à d'autres maladies auto-immunes spécifiques d'organe. Cette association suggère des mécanismes pathologiques sous-jacents communs et la possibilité d'une susceptibilité génétique partagée.

Face à cette prévalence élevée et à l'association fréquente avec d'autres maladies auto-immunes, les recommandations actuelles soulignent l'importance d'une approche de prise en charge globale. Les directives de l'European Thyroid Association (ETA) préconisent une surveillance régulière de la fonction thyroïdienne chez les patients atteints de maladies auto-immunes, en particulier ceux présentant des anticorps anti-TPO ou anti-TG positifs. Cette surveillance inclut des contrôles périodiques des niveaux de TSH et de T4 libre, ainsi qu'un suivi clinique rigoureux des symptômes potentiels de dysfonctionnement thyroïdien (7).

L'objectif de notre étude est de déterminer la prévalence des anticorps anti-thyroïdiens chez les patients atteints de maladies auto-immunes spécifiques d'organes, par rapport aux témoins

atteints de maladies auto-immunes non spécifiques d'organes et à la population générale.

Matériel et méthodes

Nous avons mené une étude rétro-prospective incluant 300 sujets répartis en trois groupes distincts : les patients atteints de maladies auto-immunes spécifiques d'organes (MAISO), les témoins atteints de maladies auto-immunes non spécifiques d'organes (MAINSO) et les témoins sains. Les patients sélectionnés ont été adressés au laboratoire d'immunologie du CHU Beni messous à Alger durant la période d'Août 2023 à avril 2024 pour suspicion de maladies auto-immunes (MAI) par différents services (Rhumatologie, médecine interne, pédiatrie, gastro-entérologie). La sélection des patients s'est appuyée sur les bilans immunologiques et sur un recueil de données cliniques et démographiques à partir des fiches de renseignements (**Tableau 1**). Nous avons recruté les témoins sains lors d'une campagne de dépistage de la TSH.

Le premier groupe comporte 150 patients atteints de MAISO dont 104 femmes (69,33%) et 46 hommes (30,66%) avec un sexe ratio H/F de 0,44 et un âge moyen de 34,42 +/- 21,66 ans. Quatre MAISO ont été incluses : le diabète de type 1 (n=31, 20,66%), l'anémie de Biermer (n=21, 14%), la maladie cœliaque (n=74, 49,33%) et les hépatopathies auto-immunes (n=24, 16%), ou on note 23 patients atteints de cholangite biliaire primitive (CBP) et un seul patient atteint d'une hépatite auto-immune de type 1 (HAI).

Les critères d'inclusion pour notre étude ont été définis pour chaque pathologie. Pour le diabète type 1 (DT1) ces critères comprenaient le contexte clinique et la positivité des auto-anticorps du diabète testés à notre niveau (anti-GAD ou anti-insuline (AII)). Pour l'anémie de Biermer (AB), les critères d'inclusion reposaient sur la positivité des anticorps anti-cellule pariétale (Anti-APCA) et anti-facteur intrinsèque (Anti-FI), associé à une carence en vitamine B12. La maladie cœliaque (MC) a été identifiée par des anticorps anti transglutaminase IgA/ IgG positifs et des symptômes comme la diarrhée, vomissement et l'anémie ferriprive. Enfin pour les hépatopathies auto-immunes, ils reposaient principalement sur la positivité de l'anticorps anti-mitochondrie, anti-muscle lisse devant un contexte clinique évocateur.

Le deuxième groupe rassemblait 75 témoins atteints de MAINSO (les connectivites) présentant des anticorps antinucléaires (AAN) positifs avec au moins une cible antigénique identifiée (anticorps anti-ENA et/ou anti-ADN positifs), dont 67 femmes (89,33%) et 8 hommes (10,66%) avec un sexe ratio H/F de 0,11 et un âge moyen de 39,81±18,78 ans. Ce groupe comprenait 28 cas de lupus érythémateux systémique (LES), 25 cas de

syndromes de Gougerot-Sjögren (SGJ), 11 cas de sclérodermies, 7 cas de polyarthrites rhumatoïdes (PR), 3 cas de connectivites mixtes et 1 cas de myopathie inflammatoire.

Le troisième groupe était constitué de 75 témoins sains. Ce groupe comprenait 44 femmes (58,66%) et 31 hommes (41,33%) avec un sexe ratio H/F de 0,70 et un âge moyen de $37,53 \pm 10,90$ ans.

Tableau 1. Principaux caractéristiques cliniques et immunologiques des patients atteints de MAISO et de MAINSO.

Pathologies	Caractéristiques immunologiques/cliniques
MAISO d'organes N=150	
Diabète de type 1 (N=31)	-Polydipsie, polyurie, amaigrissement, fatigue -Cétose diabétique (un de nos patients) -Positivité des anticorps anti-insuline (IAA) -Positivité des anticorps anti-GAD
Anémie de Biermer (N=21)	-Carence en vit B12, Anémie macrocytaire, Asthénie, fourmillement, tachycardie. -Positivité des anticorps anti-Cellules pariétales et anticorps anti-facteur intrinsèque
Maladie cœliaque (N=74)	-Diarrhée chronique, fatigue, vomissement, douleurs abdominales, perte de poids. -Anémie ferriprive isolée -Retard de croissance -Positivité des anticorps anti-transglutaminase IgA/ IgG
Hépatopathies auto-immunes (N=24)	-Polyarthralgies inflammatoires, cholestase biliaire, syndrome de cytolyse. -présence d'anticorps anti-mitochondrie, anti-muscle lisse, anti-LKM, anti-Gp210, anti-sp100
MAINSO Les connectivites (N=75)	-Arthralgies, asthénie, arthrites, synovite, phénomène de Raynaud -Positivité des anticorps anti-ENA et anti-ADNn.

Tableau 2. Caractéristiques démographiques de notre population d'étude

	Femme	Homme	Sexe ratio (H/F)	Age moyen
Diabète type 1	18	13	0,72	20,64 ans
Anémie de Biermer	17	4	0,23	56,85 ans
Maladie cœliaque	47	27	0,57	26,5 ans
Hépatopathies auto-immunes	22	2	0,09	57 ans
Connectivites	67	8	0,11	39,81 ans
Témoins sains	44	31	0,70	37,53 ans

Dosage des anticorps anti TPO et anti TG par Chimiluminescence sur MAGLUMI ® X3 :

MAGLUMI X3 est un analyseur immuno-enzymatique par chimiluminescence développé par Snibe Diagnostics. L'appareil comporte un **tube multiplicateur de photoélectrons (PMT)** pour détecter la lumière générée par la réaction de chimiluminescence. La plage de mesure linéaire des longueurs d'onde lumineuses détectées par le PMT se situe entre **300 et 450 nm**, alors que le pic d'émission de la lumière générée se situe à **420 nm**. Il a été utilisé pour la quantification des anticorps anti- thyroperoxydase (anti-TPO) [Normes : 0-30UI/ml] et anti-thyroglobuline (anti-TG) [Normes : 0-97UI/ml] dans le sérum des patients.

Dosage de la TSH par Chimiluminescence par CL-900i ® :

CL-900i est un analyseur automatique qui nous permet le dosage de l'hormone Thyroestimuline (TSH) par chimiluminescence. L'interprétation des résultats du dosage de la TSH se fait selon : [Normes : 0,35-5,10 UI/ml].

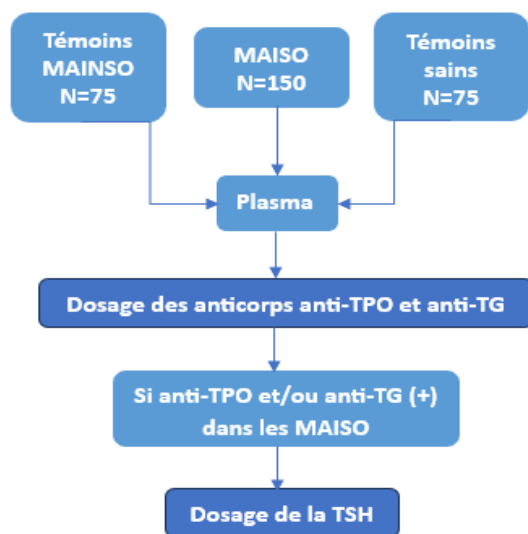


Figure 1. Schéma récapitulatif du protocole expérimental

Outil statistique :

Nous avons utilisé le logiciel SPSS Version 25 pour comparer les moyennes avec le test de Kruskal Wallis et les fréquences par le test de Chi deux. Les résultats ont été considérés comme statistiquement significatifs lorsque la valeur p était inférieure à 0,05 ($p < 0,05$).

Résultats

La prévalence des anticorps anti-TPO et anti-TG dans les différents groupes (MAISO, MAINSO, témoins sains) :

Notre étude a révélé la présence des anticorps anti-TPO et/ou Anti-TG (AAT) chez 31,33% des individus ($n=47$ patients). Parmi les 150 patients atteints de MAISO, 22,6% ($n=34$) présentaient des anticorps anti-TPO avec une moyenne de 127,63 UI/ml, tandis que 23,33% ($n=35$) présentaient des anticorps anti-TG avec une moyenne de 225,19 UI/ml. En ce qui concerne les témoins atteints de MAINSO, nous avons détecté 10,66% ($n=8$) d'anti-TPO avec une moyenne de 35,02UI/ml contre 20% ($n=15$) anti-TG avec une moyenne de 181,60UI/ml. Chez les témoins sains, la prévalence des anticorps anti-TPO était de 5,33% ($n=4$) et celle des anticorps anti-TG de 8% ($n=6$) avec des moyennes de 20,93UI/ml et de 89,68UI/ml respectivement.

La positivité des anticorps Anti-TPO et Anti-TG diffèrent significativement entre les groupes avec une distribution plus importante chez les MAISO que chez les deux groupes témoins.

La moyenne des taux des anti-TPO et des anti-TG sont significativement plus élevés chez les patients par rapport aux témoins (figure 2).

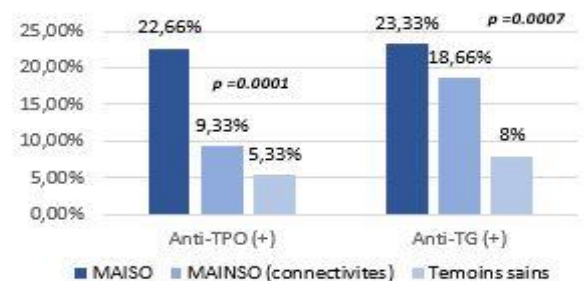


Figure 2. Prévalence des anti-TPO et anti-TG chez les patients atteints de MAISO MAINSO et chez les témoins sains

Prévalence des Anti-TPO et Anti-TG en fonction du sexe :

Dans le groupe de patients atteints de MAISO, les femmes présentaient une prévalence significativement plus élevée d'AAT (26,66% $n=40$), que les hommes (4,66%, $n=7$).

Parmi les patients atteints de MAINSO, seules les femmes présentaient des AAT avec une prévalence de 22,66% ($n=16$) Aucune différence significative n'a pu être démontrée dans ce groupe.

Dans le groupe de témoins sains, il n'y a pas de différence significative par rapport au sexe (Homme : 6,66%, $n=5$) vs Femme : 4%, $n=3$). (figure 3)

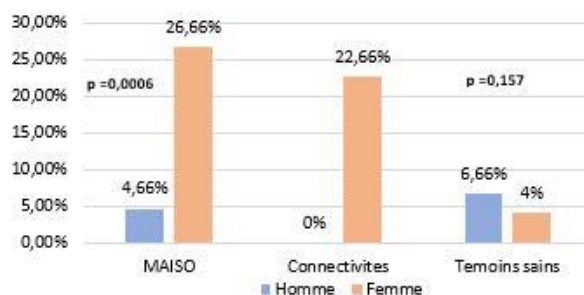


Figure 3. Prévalence des anticorps antithyroidiens chez les patients atteints de MAISO, connectivites et chez les témoins sains selon le sexe.

Prévalence des anticorps anti-TPO et anti-TG en fonction des tranches d'âge :

L'échantillon a été divisé en quatre tranches d'âges : [0-18 ans], [19-45 ans], [46-65 ans] et >65 ans. Les résultats ont montré une augmentation significative des taux des AAT avec l'âge. ($p = 0,006$) Chez les patients atteints de MAISO on observe une prévalence croissante des AAT avec l'âge. Chez les

patients âgés de 18 ans ou moins, la prévalence des AAT est la plus faible avec 12,76% (n=6), on constate une augmentation significative pour la tranche d'âge [19-45ans] où la prévalence atteint 39,21% (n=20), pour les patients entre [46-65 ans], la prévalence est de 37,5% (n=15). Cependant, la prévalence la plus élevée dans notre étude a été observée chez les personnes âgées de plus de 65 ans avec une prévalence de 50% (n=6). (figure 4)

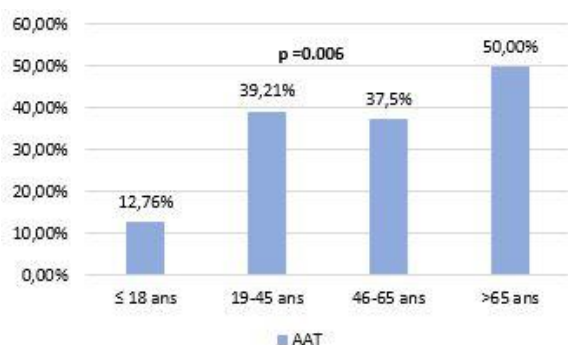


Figure4. Prevalence des anticorps antithyroïdiens chez les patients atteints de MAISO selon l'âge.

Prévalence de la positivité des anticorps anti-TPO et/ou anti-TG dans différents sous-groupes des patients atteints de MAISO :

Lors de l'analyse de nos résultats, nous avons observé la positivité des AAT chez 47 (31,33%) des 150 patients atteints des MAISO. Parmi les 21 patients atteints de l'AB, plus de la moitié, soit 12 (57,14%) se sont avérés positifs pour au moins l'un des anticorps avec une moyenne de 347,04UI/ml pour les anti-TPO et de 513,84UI/ml pour les anti-TG, suivis par 11 des 24 patients atteints d'hépatopathie auto-immune (45,83%) chez qui nous avons décelé une positivité des anti-TPO et/ou anti-TG avec une moyenne de 183,31UI/ml et de 365,71UI/ml respectivement. En ce qui concerne les 74 malades atteints de maladie cœliaque, nous avons remarqué que le quart soit 18 (24,32%) présentaient une moyenne de 60,90UI/ml et 111,60 UI/ml et que 6 (19,35%) des 31 patients diabétiques étaient positifs avec une moyenne de 95,20UI/ml anti-TPO et 192,01UI/ml anti-TG.

Tableau 3. Répartition des AAT dans le groupe de patients atteints de MAISO.

	ATPO (+) N (%)	Moyenne UI/ml	ATG (+) N (%)	Moyenne UI/ml
Diabète de type 1 N=31	6 (19,35%)	95,2	5 (16,12%)	192,01
Anémie de Biermer N=21	10 (47,61%)	347,04	10 (47,61%)	513,84
Maladie cœliaque N=74	9 (12,16%)	60,90	12 (16,21%)	111,60
Hépatopathie auto-immune N=24	9 (37,7%)	183,31	8 (33,3%)	365,71
P value	0,787	0.01	0,383	0.03

Dosage de la TSH chez les patients positifs :

Nous avons procédé à la mesure de la TSH chez les patients présentant des AAT positifs. Parmi les 47 sujets avec des AAT positifs, nous avons observé que 13 (27,65%) présentaient une TSH perturbée.

Tableau 4. Tableau récapitulatif des différents résultats obtenus chez nos populations d'étude

	Patients avec MAISO	Témoins MAINSO	Témoins sains	P value
Anti-TPO (+)	34 (22,66%)	8 (10,66%)	4 (5,33%)	0.003
Moyenne Anti-TPO	127,63	35,02	20,93	0,001
Anti-TG (+)	35 (23,33%)	15 (20%)	6 (8%)	0.007
Moyenne Anti-TG	225,19	181,60	89,68	0,001
Anti-TPO et/ou Anti-TG (+)	47 (31,33%)	17 (22,66%)	8 (10,66%)	<0,05
Anti-TPO et Anti-TG (+)	22 (14,66%)	5 (6,66%)	2 (2,66%)	<0,05
TSH perturbée n=47	13 (27,65%)	/	/	/

Discussion

Dans notre étude, il existe une positivité des AAT de 31,33% pour les patients atteints de (MAISO), 22,66% pour les patients atteints de (MAINSO) et 10,66% pour les témoins sains. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature qui rapportent une présence de 52,5% chez les patients (MAISO) suivi de (34%) pour les (MAINSO) et 12% pour les témoins sains (8). Une autre étude comparative révèle que l'association de la TAI est plus fréquente chez les MAISO (55,75%)

que chez les patients atteints de connectivites (31,85%) (3).

La comparaison des taux moyens des anticorps anti-TPO a révélé une moyenne significativement plus élevée chez les patients avec MAISO (127,6 UI/ml) comparés aux témoins atteints de connectivites (35,02 UI/ml) et aux témoins sains (20,93 UI/ml). Les taux élevés reflètent la gravité de l'infiltration lymphocytaire de la glande thyroïde (5). Les anticorps anti-TPO sont produits par les lymphocytes B infiltrant la glande thyroïde, un processus caractéristique des pathologies auto-immunes thyroïdiennes comme la thyroïdite d'Hashimoto. La cascade auto-immune implique l'activation des lymphocytes T, incluant les sous-populations CD4+ et CD8+. Ces lymphocytes T activés jouent un rôle dans la production de diverses cytokines qui modulent la réponse immunitaire. L'infiltration de la glande thyroïde par ces cellules immunitaires conduit au recrutement d'autres cellules, notamment les lymphocytes B. Ces derniers se différencient en plasmocytes, responsables de la production d'anticorps anti-TPO.(9)

Bien que des taux élevés d'anti-TPO ne s'accompagne pas toujours de manifestations cliniques, ils représentent un facteur de risque pour le développement d'un dysfonctionnement thyroïdien ultérieur (10). Un suivi médical régulier est donc à recommander pour les patients ayant développé des AAT.

Parmi nos patients atteints de MAISO, 13 présentaient une TSH perturbée (27,65%) avec des AAT élevées, dont 12 cas supérieur à la normale et un seul cas inférieur à la normale. Parmi ces cas, 7 (14,89%) sont associés à des taux anti-TPO supérieurs à 500 UI/ml. Selon **M. Ehlers et al.**, un taux anti-TPO supérieur à 500 UI/ml est associé à un risque accru de développer une hypothyroïdie.(11)

Dans notre groupe de patients atteints de MAISO, nous avons observé une prédominance féminine significative des AAT par rapport aux hommes (22,66% vs 4,66%). En effet, les MAI sont retrouvées chez 70-80% des femmes en comptant 23% contre 10% des hommes dans les TAI (12) (13). Cette différence peut être expliquée par divers facteurs. Le système endocrinien, en particulier les hormones sexuelles, joue un rôle crucial dans la modulation de la réponse immunitaire. Les œstrogènes semblent impliqués dans l'augmentation du risque de développer des MAI en ciblant certains mécanismes immunologiques : amplifications de la réponse aux interférons de type 1, la différenciation des lymphocytes T CD4+ auxiliaires. Il existe également une prédisposition génétique liée au chromosome X. (14)

De plus, dans notre étude nous observons que la prévalence des AAT augmente significativement avec l'âge pour atteindre 50% dans la tranche d'âge supérieure à 65 ans. D'après une étude menée par **Ruggeri RM et al.**, l'association entre les TAI et les autres MAI était plus fréquente chez les adultes que chez les enfants et les adolescents. Il souligne également que l'association des TAI avec DT1 et la MC est la plus retrouvée chez ces derniers, ce qui ne concorde pas avec nos résultats dans lesquels nous retrouvons une moyenne d'âge de $21 \pm 8,83$ ans et $33,64 \pm 15,53$ ans respectivement. (15)

Les données de la littérature rapportent que le DT1 est le plus associé aux TAI (16). Dans notre étude, nous avons observé une prévalence plus élevée d'AAT chez les patients atteints de l'AB par rapport aux autres pathologies auto-immunes néanmoins cette différence n'est pas significative.

L'association des TAI avec autres maladies auto-immunes pourrait s'expliquer par la présence d'un terrain génétique commun. Les facteurs génétiques impliqués seraient principalement les haplotypes HLA DR3-DQ2 et, dans une moindre mesure, HLA DR4-DQ8 (17). D'autres gènes non-HLA comme CTLA4 pourraient également jouer un rôle(1). En plus des facteurs génétiques, la spécificité des anticorps anti-TPO joue un rôle crucial dans le développement des TAI. Des études récentes ont montré que ces anticorps interagissent principalement avec les domaines immunodominants A et B (IDR-A et IDR-B) de la TPO. La reconnaissance de ces épitopes semble être génétiquement déterminée et reste stable dans le temps, indépendamment du statut thyroïdien. Cette spécificité des anticorps pourrait expliquer en partie la coexistence de différentes maladies auto-immunes, car des épitopes similaires pourraient être présents sur différents auto-antigènes. (5)

Le syndrome de poly auto-immunité a fait l'objet de plusieurs études. Selon **Berti et al.** les patients déjà atteints de deux MAI présentent un risque plus élevé de développer une troisième MAI comparés à ceux atteints que d'une seule (18). Dans notre échantillon, deux personnes présentaient une association de deux MAI avant le dépistage de la TAI.

Un patient présentait une MC, une hépatite auto-immune de type 1 et des anti-TPO élevés (522 UI/ml). Deux études évoquent l'association de la maladie cœliaque et des hépatopathies auto-immunes (19) (20). Par ailleurs, un autre patient présentait une association du DT1 et de l'anémie de Biermer. Les résultats ont mis en évidence une prévalence significative des anticorps anti TPO à un niveau élevé de 741 UI/ml avec absence des anti-TG (<95 UI/ml). De plus, le dosage de la TSH a révélé un taux élevé de 35,815 UI/ml. Ces cas illustrent la possibilité de coexistence de plusieurs maladies

auto-immunes chez un même individu. Ces données sont en accord avec les études qui suggèrent que l'association de deux maladies auto-immunes spécifiques d'organes engendrerait un risque plus important de survenue de la TAI : l'étude menée par **P.Perros et al.** décrit que la prévalence de AB est estimée à 6,3% chez les patients atteints de DT1 et de TAI (21).

L'association de la thyroïdite auto-immune et le diabète Type 1 :

Dans la population diabétique, nous avons constaté que la prévalence des anticorps anti-TPO (+) est de (19,35%) et celle des anti-TG de (13,12%). Ces chiffres sont inférieurs à ceux rapportés dans certaines études antérieures notamment l'étude tunisienne qui a démontré une fréquence qui atteint les (37,14%) d'anticorps anti-TPO et (11,42%) pour les anticorps anti-TG avec un effectif comparable (n=35) (17).

Selon une étude allemande, la prévalence des AAT est plus élevée chez les femmes (19,9%) par rapport aux hommes (11,6%)(22). Ce qui rejoint notre étude (22,22% vs 15,38%) qui n'était toutefois pas significatif. Une récente étude a rapporté que les androgènes retarderaient la progression des MAI alors que l'Estradiol accélérerait cette dernière (23). L'augmentation de l'échantillon pourrait aboutir à des résultats statistiquement significatifs.

Selon la littérature, l'ancienneté du Diabète et l'âge avancé sont des facteurs qui confèrent un risque plus important de développer la TAI (24). En effet, l'étude de **Kabbaj et al.** portant sur 50 patients DT1 a montré que l'âge moyen des sujets présentant des AAT était significativement plus élevé que celui des patients négatifs pour ces anticorps (25). Nous avons observé lors de notre étude qu'il n'y avait pas de différence dans l'âge moyen des patients avec des AAT+ ($21 \pm 8,83$ ans) comparés aux patients AAT- ($20,56 \pm 12,96$ ans).

La méta-analyse de 14 études menée par **C. B. Shun et al.**, indique que l'incidence des TAI se situe chez les sujets jeunes entre le début et le pic de la puberté tandis que chez les adultes, le risque est plus élevé chez les femmes d'âge moyen en particulier dans leur trentaine (26).

Dans notre étude, L'ancienneté du diabète n'a pu être évaluée en raison de l'absence de données sur les fiches de renseignements. Néanmoins, nous avons observé que la totalité des patients présentant une positivité aux AAT avaient été diagnostiqués précocement pour un DT1.

Parmi les (19,35%) patients diabétiques ayant des AAT nous avons remarqué que (9,67%) ont développé une dysthyroïdie biologique (TSH relativement élevée).

The American Diabetes Association and the International Society of Pediatric and Adolescent

Diabetes recommande le dépistage des TAI dès que le diagnostic du DT1 soit établi ainsi qu'un dépistage régulier de la fonction thyroïdienne même chez des patients asymptomatiques. (27)

L'association de la thyroïdite auto-immune et l'anémie de Biermer :

L'anémie de Biermer, caractérisée par une carence en vitamine B12, est fréquemment associée à une TAI, affectant jusqu'à 40% des patients (28). Ce lien étroit s'explique par le rôle crucial de la vitamine B12 comme cofacteur dans la synthèse des hormones thyroïdiennes(29). D'après Souto Filho et al. 23,3% patients sur 86 atteints de l'AB ont été positifs pour les anticorps anti-TPO et la prévalence d'anomalies thyroïdiennes a été détectée chez 52,3% des patients (30). Ce qui est en accord avec nos résultats qui soulignent la présence d'anti-TPO élevés dans 47,96% des cas.

Bien que l'on observe une nette prédominance féminine chez les sujets porteurs d'AAT (12 femmes vs 2 hommes), l'augmentation significative de la TSH constatée chez 5 femmes contre 1 homme vient renforcer l'hypothèse d'un lien entre le sexe féminin et le risque accru de développer la TAI chez les individus atteints de AB(31).

Par ailleurs, la prévalence des AAT augmentent considérablement avec l'âge, qui représente un autre facteur de risque à côté du sexe féminin (5). En effet, l'âge moyen des patients avec des Anti-TPO et/ou Anti-TG (+) dans notre échantillon est de $51,33 \pm 16,63$ ans. Une étude tunisienne rejoint notre idée dans laquelle l'âge moyen était de 58,3 ans avec des extrêmes allant de 21 à 84 ans(32). Toutefois, il est à signaler que l'AB est généralement diagnostiquée chez les sujets âgés de plus de 60 ans, ce qui pourrait influencer la survenue tardive des TAI chez ces sujets (28).

L'association de la thyroïdite auto-immune et la maladie cœliaque :

Notre étude a révélé que parmi les 74 patients atteints de MC, 24,32% présentaient des anti-TPO et/ou anti-TG positifs soit 12,16% des anticorps anti-TPO (+) et 16,21% des anticorps anti-TG (+). Malgré la prévalence relativement élevée de AAT, seuls 3 patients présentaient une TSH perturbée (2 TSH élevée et 1 TSH basse). En comparaison, l'étude tunisienne menée par **Toumi et al.** portant sur 104 patients cœliaques, a rapporté des prévalences inférieures aux nôtres : 2,9% anticorps anti-TPO positifs et 3,8% aux anticorps anti-TG positifs (33). Une étude menée par **Ventura et al.** a révélé que sur 90 patients atteints de la maladie cœliaque, 14,4% avaient des taux élevés d'anticorps anti-TPO et qu'aucune anomalie n'a été trouvée dans les taux sériques d'hormones

thyroïdiennes ou de TSH chez les sujets positifs à ces auto anticorps (34).

Dans notre échantillon, 8 patients suivaient un régime sans gluten (RSG). Parmi eux, 2 présentaient des anticorps anti-TG positifs et une TSH normale. Deux études suggèrent qu'un régime sans gluten (RSG) initié précocement pourrait non seulement prévenir le développement d'autres maladies auto-immunes (MAI) fréquemment associées à la maladie cœliaque, mais pourrait aussi avoir un effet bénéfique sur la diminution des anticorps anti-TPO chez certains patients, en effet l'étude de **Rasheed et al.** rapporte qu'après un an sous RSG, 3 patients initialement positifs sont devenus négatifs aux anticorps anti-TPO (34) (35).

Parmi les 74 patients atteints de la maladie cœliaque, il y avait 22 enfants âgés de 1 à 12 ans. Parmi cet échantillon pédiatrique, seulement 9%, exclusivement de sexe féminin, présentaient des AAT. Une étude comparable de **Rasheed et al.** portant sur 100 enfants cœliaques dans la même tranche d'âge [1 à 12 ans] a révélé une prévalence similaire, (14%) de leurs patients présentaient des anticorps anti-TPO et/ou anti-TG positifs. De plus, après un an de suivi, 6 patients initialement négatifs avaient développé des AAT (35).

L'association de la thyroïdite auto-immune et les hépatopathies auto-immunes :

Lors de notre étude nous avons observé une prévalence de (37,5%) d'anticorps anti-TPO positifs, et une prévalence de (33,33%) d'anticorps anti-TG positifs ; ces résultats témoignent d'une forte association entre les hépatopathies auto-immunes et les TAI. Une étude japonaise offre une comparaison intéressante, une prévalence d'anticorps anti-TPO positifs de (20%) et une prévalence d'anticorps anti-TG positifs de (54,4%) (8). Tandis que notre étude montre une prévalence élevée d'anticorps anti-TPO, l'étude japonaise démontre une prédominance des anticorps anti-TG. Cette divergence peut être expliquée par la nature de l'hépatopathie auto-immune. En effet cette étude note une prévalence accrue d'anticorps anti-TPO chez les patients souffrant de cholangite biliaire primitive, comparativement aux patients atteints des autres hépatopathies auto-immunes. Dans notre étude 33,33% de patients atteints de CBP présentaient des anticorps anti-TPO.

De plus, parmi nos patients ayant les anticorps anti-TPO et/ou anti-TG positifs, seulement un seul patient présentait une TSH perturbée. Dans cette situation, les AAT sont présents et détectables, indiquant une réponse auto-immune ; mais sans pour autant entraîner un dysfonctionnement thyroïdien hormonal. Cette observation s'aligne avec l'étude de **Radetti et al.** qui mettent en évidence les critères diagnostique des TAI. Dans leurs

recherches ils ont soutenu que les TAI (thyroïdite d'Hashimoto) peuvent être dépistées même en l'absence de suspicion clinique, par exemple pour les patients atteints d'autres MAI comme c'est le cas dans notre étude. Ils insistent sur un point crucial : la connaissance de la fonction thyroïdienne n'est utile que si elle est anormale, en effet ils notent que l'euthyroïdie est fréquemment rencontrée dans la thyroïdite d'Hashimoto. Leur étude souligne également que bien qu'un taux de TSH anormale puisse aider au diagnostic, un taux normal ne l'exclut pas (36).

Tableau 5. Prévalence des AAT selon les différentes études

	Groupe	Anti-TPO (+)	Anti-TG (+)	Anti-TPO et/ou anti-TG
Diabète type 1	Etude tunisienne (N=35)	37,14%	11,42%	39%
	Notre étude (N=31)	19,35%	16,12%	19,35%
Anémie de Biermer	Etude française (N=86)	23,3%	/	/
	Notre étude (N=21)	47,61%	47,61%	57,14%
Maladie cœliaque	Etude tunisienne (N=104)	2,9%	3,8%	4,8%
	Note étude (N=74)	12,16%	16,21%	24,32%
Hépatopathies auto-immunes	Etude japonaise (N=45)	20%	54,24%	/
	Notre étude (N=24)	37,5%	33,33%	45,83%

Connectivites :

Dans notre groupe de témoins atteints de connectivites, nous avons constaté une prévalence globale de (21,33%) de positivité pour les AAT. En analysant les sous-groupes, la prévalence des AAT était de (10,66%) pour LES, (6,66%) pour le syndrome de Sjögren, (2,66%) pour la sclérodermie et (2,66%) pour la polyarthrite rhumatoïde. Une étude marocaine portant sur 100 patients rapporte des résultats similaires (27,5%) pour le LES, (25%) pour le SGJ, (15%) pour la PR et (10%) pour la sclérodermie.(37)

L'association la plus fréquente dans les deux études concerne le lupus. Cela pourrait s'expliquer par la

présence, chez certains individus, d'un polymorphisme R620W particulier dans le gène PTPN22 codant pour une protéine des lymphocytes T, les rendant susceptibles de développer simultanément un lupus et une maladie thyroïdienne auto-immune, plutôt qu'un lupus isolé. (38)

Nous constatons que la prévalence des AAT est significativement plus élevée dans les MAISO (31,33%) que dans les MAINSO (22,66%), ce qui est en accord avec l'étude rapportant une association de 70% avec les MAISO et de 30% avec les MAINSO.(3)

Conclusion

En conclusion, les résultats de notre étude mettent en évidence, au sein de la population algérienne, une prévalence significativement plus élevée de thyroïdites auto-immunes chez les patients atteints de maladies auto-immunes, en particulier chez ceux souffrant de maladies auto-immunes spécifiques d'organes (MAISO) et une prévalence moindre mais supérieur à la population générale a été observée chez les patients souffrants de maladies auto-immunes non spécifiques d'organes (MAINSO). Ces résultats soulignent l'importance de recommander un dépistage des thyroïdites auto-immunes chez les populations à risque de développer ces pathologies. Un diagnostic et une prise en charge précoces permettrait d'éviter les complications associées.

Malgré les conclusions tirées, il serait intéressant d'optimiser la taille de l'échantillon dans les différents sous-groupes, d'effectuer un suivi prospectif ainsi que des examens complémentaires chez ces patients (échographie, dosage de la FT3 et la FT4) pour consolider les résultats.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Remerciements

Je remercie le Docteur Tamazouzt Hadjout, cheffe de l'unité d'auto-immunité au CHU Beni Messous et mon encadrante, pour son expertise, ses conseils avisés et son soutien tout au long de la réalisation de ce projet de mémoire.

Je remercie également toute l'équipe du laboratoire d'immunologie du CHU Beni Messous, en particulier les biologistes, pour leur aide technique précieuse et leur collaboration fructueuse.

Enfin, je suis reconnaissant envers le CHU Beni Messous pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire et pour avoir mis à ma disposition les ressources nécessaires à la conduite de cette étude. Leurs contributions respectives ont été essentielles à l'aboutissement de ce travail de recherche.

Références bibliographiques

1. Simmonds MJ, Gough SCL. Unravelling the genetic complexity of autoimmune thyroid disease: HLA, CTLA-4 and beyond. *Clin Exp Immunol.* 5 mars 2004;136(1):1-10.
2. Tomer Y. Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics. *Annu Rev Pathol.* 2014;9:147-56.
3. ben salah R, Kacem F, Soomauro S, Chouaib S, Frikha F, Charfi N, et al. Autoimmune thyroiditis associated with autoimmune diseases. *Electron J Gen Med.* 26 août 2022;19:em409.
4. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med.* 26 juin 2003;348(26):2646-55.
5. Czarnocka B, Eschler DC, Godlewska M, Tomer Y. Thyroid Autoantibodies. Dans: *Autoantibodies* [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 18 mai 2024]. p. 365-73. Disponible à: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444563781000447>
6. Orgiazzi J. Autoimmunité thyroïdienne. *Bull Académie Natl Médecine.* 1 janv 2013;197(1):43-63.
7. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013;2(4):215-28.
8. Nakamura H, Usa T, Motomura M, Ichikawa T, Nakao K, Kawasaki E, et al. Prevalence of interrelated autoantibodies in thyroid diseases and autoimmune disorders. *J Endocrinol Invest.* oct 2008;31(10):861-5.
9. Ramos-Leví AM, Marazuela M. Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular mechanisms. *Endocrinol Nutr.* oct 2016;63(8):421-9.
10. Janicevic-Ivanovska D, Evtimovska N. ANTI – TPO AND ANTI-TG ANTIBODIES IN AUTOIMMUNE THYROID DISEASES DIAGNOSIS. Consens Statement. 2011;
11. Ehlers M, Jordan AL, Feldkamp J, Fritzen R, Quadbeck B, Haase M, et al. Anti-Thyroperoxidase Antibody Levels >500 IU/ml Indicate a Moderately Increased Risk for Developing Hypothyroidism in Autoimmune

- Thyroiditis. *Horm Metab Res.* 8 sept 2016;48(10):623-9.
12. Miquel CH, Youness A, Guéry JC. Prédominance féminine des maladies auto-immunes : les lymphocytes ont-ils un sexe ? *Rev Rhum Monogr.* févr 2021;88(1):3-7.
 13. Shinkov A, Borissova AM, Vlahov J, Dakovska L, Blajeva E. Male gender differences in the thyroid ultrasound features, thyroid peroxidase antibodies and thyroid hormone levels: a large population-based study. *J Endocrinol Invest.* mars 2014;37(3):269-76.
 14. Le Guern V. Hormones sexuelles et auto-immunité. *Presse Médicale Form.* mars 2020;1(1):36-41.
 15. Ruggeri RM, Trimarchi F, Giuffrida G, Certo R, Cama E, Campennì A, et al. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence. *Eur J Endocrinol.* févr 2017;176(2):133-41.
 16. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev.* févr 2015;14(2):174-80.
 17. Kochkar R, Nsiri B, Aouni Z, Mezigh C, Machghoul S, Ghazouani E. Dysthyroïdie auto-immune infraclinique et diabète. *Immunol Anal Biol Spéc.* déc 2008;23(6):386-8.
 18. Berti I, Trevisiol C, Tommasini A, Città A, Neri E, Geatti O, et al. Usefulness of Screening Program for Celiac Disease in Autoimmune Thyroiditis. *Dig Dis Sci.* 2000;45(2):403-6.
 19. Lauret E, Rodrigo L. Celiac Disease and Autoimmune-Associated Conditions. *BioMed Res Int.* 2013;2013:1-17.
 20. Ludvigsson JF, Elfström P, Broomé U, Ekbom A, Montgomery SM. Celiac Disease and Risk of Liver Disease: A General Population-Based Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* janv 2007;5(1):63-69.e1.
 21. Perros P, Singh RK, Ludlam CA, Frier BM. Prevalence of pernicious anaemia in patients with Type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. *Diabet Med.* oct 2000;17(10):749-51.
 22. Kordonouri O. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child.* 1 avr 2005;90(4):411-4.
 23. Ngo S, Steyn F, McCombe P. Gender differences in Autoimmune Disease. *Front Neuroendocrinol.* 30 avr 2014;35.
 24. Warncke K, Fröhlich-Reiterer EE, Thon A, Hofer SE, Wiemann D, Holl RW, et al. Polyendocrinopathy in Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 1 sept 2010;33(9):2010-2.
 25. Kabbaj F, El Wadeh I, Sbaitri N, Belmejdoub G. P2091 Diabète de type 1 et thyroïdite auto-immune : histoire et facteurs de risque. *Diabetes Metab.* mars 2013;39:A89-90.
 26. Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in Type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* févr 2014;31(2):126-35.
 27. American Diabetes Association. 12. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* janv 2018;41(Suppl 1):S126-36.
 28. Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: New insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol.* 2009;15(41):5121.
 29. Cockenpot PL. Article : Intérêt d'une supplémentation en micronutriments et vitamines chez les patients hypothyroïdiens.
 30. Souto Filho JTD, Beiral EDS, Azevedo FS, Gonçalves JGRRS, Kohler LIA, Guimarães SDS. Predictive risk factors for autoimmune thyroid diseases in patients with pernicious anemia. *Med Clínica.* mai 2020;154(9):344-7.
 31. 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.* févr 2008;121(2):136-41.
 32. Nour E, Swardak S, Sabbek A, Ben Slama A, Jaziri H, Hammami A, et al. Anémie de Biermer et maladies auto-immunes : à propos de 35 cas. *Rev Médecine Interne.* déc 2017;38:A155-6.
 33. Toumi D, Mankai A, Belhadj R, Ghedira-Besbes L, Jeddi M, Ghedira I. Thyroid-related autoantibodies in Tunisian patients with coeliac disease. *Clin Chem Lab Med [Internet].*

- 1 janv 2008 [cité 18 juin 2024];46(3).
Disponible à:
<https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/CCLM.2008.075/html>
34. Ventura A, Neri E, Ughi C, Leopaldi A, Città A, Not T. Gluten-dependent diabetes-related and thyroid-related autoantibodies in patients with celiac disease. *J Pediatr.* août 2000;137(2):263-5.
35. Rasheed J, Hassan R, Khalid M, Zafar F. Frequency of autoimmune thyroiditis in children with Celiac disease and effect of gluten free diet. *Pak J Med Sci* [Internet]. 19 août 2020 [cité 18 juin 2024];36(6).
Disponible à:
<https://www.pjms.org.pk/index.php/pjms/article/view/2226>
36. Radetti G. Clinical Aspects of Hashimoto's Thyroiditis. Dans: Szinnai G, éditeur. *Endocrine Development* [Internet]. S. Karger AG; 2014 [cité 10 juin 2024]. p. 158-70.
Disponible à:
<https://www.karger.com/Article/FullText/363162>
37. Labrassi M, Essaadouni L. La prévalence des anticorps anti-thyroïdiens chez les patients ayant une maladie auto-immune. 2015;
38. Klionsky Y, Antonelli M. Thyroid Disease in Lupus: An Updated Review. *ACR Open Rheumatol.* févr 2020;2(2):74-8.