République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Dr. Yahia FARES de Médéa

Faculté des Sciences

Département : Sciences de la Nature et de la Vie

Spécialité : Immunologie et maladies infectieuses

FACTEURS IMMUNOLOGIQUES ET GENETIQUES IMLIQUES AUX THYROIDITES

Mémoire de fin de cycle Master

Présenté Par :

- **DEBAB, hiba**
- **FAHANE, brahim rafik**
- **BELHOUCINE, abderrezaq**

Membre du jury		
BENHAFRI, Nadir	MAA	Examinateur
EL HASSANI, Mouna	Doctorante	Examinateur
OUMOUNA, Mustapha	Pr	Promoteur
ZEROUAK, Nawel	Doctorante	Co-Promotrice

2020_2021

Remercîments

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier dieu de nous avoir donné la force d'aller jusqu'au bout de ce travail, et de nous avoir entouré de nombreuses personnes qui nous ont aidé tout au long de notre parcours.

Nous tenons également à exprimer nos vifs remerciements à notre promoteur monsieur ***Pr. OUMOUNA Mustapha*** *et notre co-promotrice* ***ZEROUAK Nawel*** *pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail et pour les très précieux conseils et les encouragements qu'ils n'ont cessés de nous prodiguer tout au long de ce travail.*

Nos remerciements vont aussi à touts les enseignants et le chef de département des Sciences de la Nature et de la Vie.

Nous tenons à remercier vivement toutes personnes qui nous ont aidés de prés ou de loin à élaborer et à réaliser ce mémoire.

Nous tenons à exprimer toute notre gratitude aux membres de jury Pour nous avoir fait l'honneur et le plaisir d'accepter et juger notre travail

En fin, nous tenons à exprimer nos reconnaissances à tous nos amis pour leur soutien moral.

Dédicaces

Dédicace



je dédie ce travail a

Mes chers parents,

Mes sœurs et mes frères

Tous mes amis

Toute la famille.



Rafik

Dédicace 

Je dédie ce travail à mes chers parents,

Mes sœurs et mes frères

Toutes mes amies,

Toute la famille debab.



Hiba

Dédicace 

Je dédie ce travail à mes chers parents,

Mes sœurs et mes frères

Touts mes amis,

Toute la famille belhocine.



Abderrazaq

Résumé

Résumé:

La glande thyroïde est la plus grande structure corporelle destinée exclusivement à l'activité endocrinienne, principalement fonctionnent pour maintenir des niveaux normaux et circulants d'hormone thyroïdienne essentielle à la fonction biologique de tous les tissus.qui sont importants pour le métabolisme, la production de chaleur, le bon développement et la différenciation des cellules et la croissance.

La maladie thyroïdienne auto-immune (AITD) est une thyroïdite auto-immune chronique avec une pathogenèse complexe comprenant des facteurs environnementaux, le contexte génétique, épigénétique et les actions du système immunitaire. Malgré la recherche à grande échelle et la découverte de nouvelles sous-populations de lymphocytes, de cytokines, de chimiokines et de leurs fonctions dans le corps humain, l'étiologie de l'AITD sous de nombreux aspects reste un mystère.

Cette étude tente de résumer principalement les aspects immunologiques de cette maladie, y compris les rôles des différents types de cellules (cellules dendritiques, cellules B, cellules T CD4+ et CD8+, cellules NK et cellules T régulatrices) et des différentes cytokines (sécrétées par Th1/Th2 Sous-populations de lymphocytes /Th17/Th22/Th9 et autres, y compris l'IL-23 et le CXCL10).

Nous décrivons le rôle des anomalies immunologiques dans la pathogenèse de l'ATD et montrons que pour certaines cellules et cytokines, leurs rôles respectifs ne sont pas clairs et qu'une action bidirectionnelle est possible. Enfin, nous proposons un réseau d'interactions entre les cellules immunitaires et les thyrocytes au cours de l'ATD

Mots-clés : Thyroïdites, Auto-immunité, polymorphisme, Tolerance, facteur genetique et immunologique.

Abstract:

The thyroid gland is the largest body structure used exclusively for endocrine activity, primarily functioning to maintain normal and circulating levels of thyroid hormone essential for the biological function of all tissues. which are important for metabolism, heat production, proper development and differentiation of cells and growth.

Autoimmune thyroid disease (AITD) is chronic autoimmune thyroiditis with complex pathogenesis including environmental factors, genetic background, epigenetics, and actions of the immune system. Despite the large-scale research and discovery of new subpopulations of lymphocytes, cytokines, chemokines and their functions in the human body, the etiology of AITD in many aspects remains a mystery. This study attempts to summarize mainly the immunological aspects of this disease, including the roles of different cell types (dendritic cells, B cells, CD4 + and CD8 + T cells, NK cells and regulatory T cells) and different cytokines (secreted by Th1 / Th2 Lymphocyte subpopulations / Th17 / Th22 / Th9 and others, including IL-23 and CXCL10). We describe the role of immunological abnormalities in the pathogenesis of ATD and show that for some cells and cytokines, their respective roles are not clear and that a bidirectional action is possible. Finally, we propose a network of interactions between immune cells and thyrocytes during ATD.

.

Keywords: Thyroïdites, Autoimmunity, polymorphism, Tolerance , genetics, immunological factors.

ملخص :

الغدة الدرقية هي أكبر بنية جسم مستخدمة حصريًا لنشاط الغدد الصماء،وتعمل بشكل أساسي للحفاظ على المستويات الطبيعية والجارية لهرمون الغدة الدرقية الضروري للوظيفة البيولوجية لجميع الأنسجة. وهي مهمة لعملية التمثيل الغذائي، وإنتاج الحرارة، والتطور السليم وتمييز الخلايا والنمو .

مرض الغدة الدرقية المناعي الذاتي (AITD) هو التهاب الغدة الدرقية المناعي الذاتي المزمن مع إمراض معقدة بما في ذلك العوامل البيئية، والخلفية الجينية، وعلم التخلق، وأفعال الجهاز المناعي. على الرغم من البحث الواسع النطاق واكتشاف مجموعات سكانية فرعية جديدة من الخلايا الليمفاوية و السيتوكينات و الكيموكينات ووظائفها في جسم الإنسان، فإن مسببات AITD في العديد من الجوانب لا تزال لغزا.

تحاول هذه الدراسة تلخيص الجوانب المناعية لهذا المرض بشكل أساسي، بما في ذلك أدوار أنواع الخلايا المختلفة (الخلايا التغصنية ، والخلايا البائية، وخلايا +CD4 و CD8 + T ، والخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا التائية التنظيمية) و السيتوكينات المختلفة (التي يفرزها Th1 / المجموعات السكانية الفرعية Th2 Lymphocyte / Th17 / Th22 / Th9 وغيرها، بما في ذلك IL-23 و CXCL10)

نصف دور التشوهات المناعية في التسبب في ATD و نبين أنه بالنسبة لبعض الخلايا و السيتوكينات، فإن أدوار كل منها غير واضحة وأن الإجراء ثنائي الاتجاه ممكن. أخيرًا، نقترح شبكة من التفاعلات بين الخلايا المناعية و خلايا الغدة الدرقية أثناء ATD

كلمات مفتاحية : الغدة الدرقية، تعدد الأشكال ،المناعة الذاتية، الوراثة، العوامل المناعية.

.

Table des matières

Table des matières

Remerciements
Dédicaces
Résumé
Liste des abréviations
Liste des figures
Liste des tableaux
Introduction générale…… 1
Chapitre I : Vue biologique sur la glande thyroïde et ces hormones
I.1.**Introduction**…… 3
I.2.Hormones…… 4
I.2.1. la classification chimique des hormones…… 5
a) Les hormones hydrosolubles …… 5
b) Les hormones liposolubles …… 5
I.2.2. Récepteur hormonales …… 6
I.2.2.1. les récepteurs Membranaire…… 6
a) Les récepteurs à plusieurs segments d'ancrage …… 6
b) Les récepteurs un seul segment d'ancrage …… 7
c) Les récepteurs ionotropiques…… 7
I.2.2.2. les récepteurs Cytosolique…… 8
I.2. La glande thyroïde…… 8
I.2.1. Développement embryologique de la thyroïde…… 8
I.2.2. Anatomie…… 13
I.2.2.1.Vascularisation…… 15
I.2.2.1.1.Artères …… 15
I.2.2.1.2.Les veines …… 15
I.2.2.2. Innervation…… 16
I.2.2.3. Drainage lymphatique…… 17
I.2.2.4. Les ligaments…… 18
I.2.3. Histologie …… 18
I.2.4. La Parathyroide …… 21
I.2.5. Axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien …… 24
I.2.5.1.Organisation de la machinerie centrale de régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien 24
I.2.5.1.1. L'hypothalamus …… 24
I.2.5.1.2. L'hypophyse…… 25
I.2.5.1.3. La thyroïde…… 25
a) Structure des hormones thyroïdiennes 26
b) Synthèse des hormones thyroïdiennes 27
- ❖ Piégeage d'iodure 27
- ❖ Formation et sécrétion de thyroglobuline 28
- ❖ Libération apicale d'iodure 30
- ❖ Génération de peroxyde d'hydrogène 31
- ❖ Iodation et couplage des residus tyrosine 32
- ❖ Absorption cellulaire et protéolyse de la thyroglobuline 34

C) Transport des hormones thyroïdiennes 36
I.2.6. Distribution des hormones thyroïdiennes 38
I.2.7. Métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes 39

I.2.7.1. Déiodination..... 39
I.2.7.2.Modification de la chaîne latérale 41
I.2.7.2.1.Les thyronamines 41
I.2.7.2.2.Les acides iodothyroacétiques 41
I.2.7.3. Conjugaison des hormones thyroïdiennes 41
I.2.7.4. Clivage Ether-Link (ELC)..... 42
I.2.8. Action des hormones thyroïdiennes 43
I.2.8.1. La physiologie d'hormones thyroïdiennes 49
I.2.8.1.1.Effets sur la croissance fœtale et le développement pendant l'enfance 49
I.2.8.1.2.Action sur le système nerveux 49
I.2.8.1.3.Action sur la production de chaleur et la consommation d'o2 50
I.2.8.1.4.Effets sur les metabolismes 51
I.2.8.1.5.Action sur le cœur 51
I.2.8.1.6.Action sur le tube digestif 52
I.2.8.1.7.Action sur les muscles squelettiques 52
I.2.8.1.8. Augmentation de la respiration 52
I.2.8.1.9.Effet sur la fonction sexuelle 53
I.2.8.1.10.Effet sur les autres glandes endocrines 53
I.2.8.1.11. Pendant la grossesse 53
I.2.8.1.12. Besoins accrus en vitamines 54
I.2.8.1.13. Effet sur le sommeil 54
I.2.8.2. Cellules immunitaires 55
I.2.8.2.1. Cellules tueuses naturelles..... 55
I.2.8.2.2. Mastocytes..... 55
I.2.8.2.3. Cellules dendritiques..... 56
I.2.8.2.4.Macrophages..... 58
I.2.8.2.5. Neutrophile 59
I.2.9. Contrôle homéostatique de l'axe thyroïdien-hypophysaire 61
I.2.9.1. Rétroaction négative de l'hormone thyroïdienne sur l'hypothalamus 61
I.2.9.2. Rétroaction négative de l'hormone thyroïdienne sur l'hypophyse 62

Chapitre II : Thyroïdite et facteurs associée

II.1.**Introduction**……..... 63
II.2.**Base Genetique Des Risque De L'AITD** …… 66
II.2.1. Le Chromosome X …… 66
II.2.1.1. Inactivation du Chromosome X et Aneuploïdie …… 66
II.2.1.2. L'inactivation biaisée (b-XCI) ……... 69
II.2.1.3. Hormones Sexuelle …… 69
II.2.1.3.1. Eostrogen …… 70
II.2.1.3.2. La grossesse …… 71
II.2.2. Syndromes de délétion ……... 72
II.2.2.1. Di George délétion syndrome 22q11.2 DS ……. 73
II.2.2.2. Trisomie 21 Or Down Syndrome (Ds) ……... 74
II.2.2.3. 18 q Deletion (18qDS) …… 74
II.2.2.4. Williams Syndrome …… 74
II.2.2.5. Syndrome De PRADER-WILLI …… 75
II.2.2.6. Rasopathies ……. 75
II.2.3. polymorphisme ……... 76
II.3. **Base d'enclenchement d'auto-réponse vue immunologique** ……... 77
❖ La tolerance centrale ……... 77

❖ La tolerance perepherique ……... 77
II.3.1. Impact, tolerance, gène, mileu sur l'AITD …… 78
II.3.1.1. Tolerance Centrale …….. 78
II.3.1.2. Tolerance Perepherique …….. 79
II.3.1.2.1. Polymorphysme de gene ……. 79
➢ BACH2 …….. 79
➢ BLK BANK …….. 80
➢ CD40/CD40L ……. 80
➢ CTLA4 ……... 81
➢ FLT3 …….. 81
➢ FCRL3 …… 82
➢ FOXP3 ……... 82
➢ GPR174-ITIM2a …… 83
➢ PTPN22 …….. 83
II.3.1.2 .2. Antigenes Thyroïdien ……..... 84
II.3.1.2.2.1. Récepteur de thyréostimuline TSHR …….. 85
II.3.1.2.2.2. La Peroxydase Thyroïdienne (TPO) ……... 88
II.3.1.2.2.3. Thyroglobuline (TG) ……... 90
II.3.1.2 2.4. NIS et Panderine ……..… 91
II.3.1.2.2.5. La proteine disulfure-isomerase a3 autoanticorps ……..... 91
II.3.1.2.2.6. MCT8 et MCT10 auto-anticorps …… 92
II.3.1.2.2.7. D'autre auto-anticorps …… 92
II.3.1.2.3. Facteur Influencent La Reponse Immune ……..… 92
II.3.1.2.3.1. Infection ……. 92
II.3.1.2.2.2. Microbiote …….. 94
II.3.1.2.2.3. Meabolite (Vitamine D) ……. 95
II.3.1.2.2.4. Medicament …… 96
II.3.1.2.2.5. Iodine ……. 97
II.3.1.3. Contrôle épigénétique dans les maladies thyroïdiennes auto-immunes ……. 99
II.3.1.3.1. Méthylation de l'ADN et AITD ……. 99
II.3.1.3.2. Modifications de la queue des histones dans l'AITD …… 100
II.1.3.3. ARN non codants dans L'AITD .....……..…… 101
II.3.1.3.4. Les miARN ……..…… 101
II.3.1.3.5. Les lncRNA ……..……...…… 103
II.3.1.3.6. ARN circulaires circRNA ……...……...…… 104
II.3.1.3.7. Exosomes ……..…… 105
II.4. Reponse immunitaire envers la thyroide ……..…… 106
II.4.1. Les proprieter pathogenique des anticorps ……. 106
II.4.1.1. La glycosylation ……. 106
II.4.1.2. Trouble enzymatique de glycosylation …….. 109
II.4.2. Immunopathologie de l'AITD …… 111
II.4.2.1. Reponse lymphocytaire …….. 111
II.4.2.2. Les lymphocytes régulatrices et la thyroïdite auto-immune ……... 129
II.4.2.3. Les cellules B régulatrices (Breg) …….. 131
II.4.2.4. L'importance de Th9 et Th22 dans l'AITD ……. 132
II.4.2.5 Lymphocytes cd4+ plasticité et variabilité phénotypique …….. 133
Chpitre III : Resultat et Disscusion 139
Conclusion generale …… 141
Références bibliographiques

Liste des Abréviations

Liste des abréviations

ACTH: AdrenoCorticotropic Hormone
ADN: Adénosine Di Nicliotide
ADRB2 : Adrenergic Receptor Beta 2
AITD : Auto-Immune Thyroid Disease
Akt: Thréonine Kinase Activée
AMPc: Adénosine Mono Phosphate Cyclique
ANA : Anticorps Anti-Nucléaires
AP1**:** Protéine Activatrice 1
ARN: Acide Ribo-Nucléique
ARNm: Acide Ribonucléique Messager
ARNnc : ARN Non Codants
ATP: Adénosine Tri Phosphate
B3GNT2 : BetaGal Beta-1,3-N-Acetylglucosaminyltransferase 2
BAT: Tissuadipeuxbrun
BAZ1B: Bromo domain Adjacent to Zinc Finger Domain 1B
BMR: Basic Metabolic Rate
Camk4 5q22.1 : Calcium/CalmodulinDependentProtein Kinase 4 L:5q22.1
CCP : ComplementControleProteine
CCR5 : CCchemokinereceptor 5
CDC : Cytoxicité Dépendante Du Complément
CFTR : Régulateur De Conductance Transmembranaire
ChEL: Choline EstéraseLike Domain
circRNA : Circular RNA
CMH : Complexe Majeur D'histocompatibilite Humain
CPA : Cellules Présentatrices D'antigènes
CpG : Cytosine-phosphate-Guanine
CREB : cAMP-Responsive-Element-BindingProtein
CRH : Hormone Libérant La Corticotrophine
CTD: Domaine C-terminal
CTG: Canal Thyréoglosse
CXCR3 : C-X Chemokine Receptor 3
Cybb xP21.1 : Cytochrome BbetaChainLocation: xP21.1
DAG : Diacylglycérol
DAP: DNA-associatedprotein
DBD: DNA-binding domain
DC: Denderetique Cells
DEHAL1 : IodotyrosineDehalogenase
DIO: Déiodinase
DIT : DiodoThyronine
DNMT : DNAMéthylTransférases
DNMT1 : DNAMéthylTransférases 1

DUOX : Dual Oxidase
DUOX1: Dual Oxidase 1
DUOX2 : Dual Oxidase 2
EG : Glycine-Sérine
EGF : Epithelial Growth Factor
ELC : Clivage Ether-Link
ERK1/2 : Extracellular signal-Regulated Kinases
FAD : FlavineAdénineDinucléotide
FAD: FlavineAdénineDinucléotide
FcγR : Fc-Gamma Receptors
FcγRIIIA : Fc Fragment Of Igg Receptor III a
FcγRIIIB : Fc Fragment Of Igg Receptor III b
FLT313q12.2: Fms-Like Tyrosine Kinase 3
FSH : Hormone Stimulant Le Follicule
GH : Growth Hormone
GHRH : Growth Hormone Releasing Hormone
GnRH : GonadotrophinesReleasing Hormone
GPCR: Récepteur couplé aux protéines G
Gq/11: G Protineq/11
GS : Glycine-Sérine
GTP: Guanosine Triphosphate
Gαs: G Protineαs
hAIT: Human Apical Iodide Transporter
HAT: Histone Acetyltransferase
hCG : Hormone Gonadotrophique Chorionique
HDAC : Histones Désacétylases
HDAC: Histone Désacétylase
HPT: Hypothalamic Pituitary Thyroid Axis
HRP: Horse Radish Peroxidase
HRP: HématomeRétro-Placentaire
HSA: HumanSerumAlbumin
ICAM-1 : Molécule D'adhésion Intercellulaire
IDO : ImmunorégulatriceIndoleamineDioxygénase
Ifih2q24.2 : Interferon Induced With Helicase C Domain 1
IFN: Interféron
IFN-γ: Gamma Inducing factor
IgE : Immunoglobuline E
IGF-I: Insulin-Like Growth Factor-1
IgG : Immunoglobuline G
IgM : Immunoglobuline M
Ikbkg xQ28: Inhibitor Of Nuclear Factor Kappa B Kinase Regulatory Subunit Gamma
IL-17 : Interleukin-17
IL-2: Interleukine-2
Il2rg xQ13 : Interleukin 2 ReceptorSubunit Gamma
IL-6 : Interleukine-6

iNOS: InducibleNitricOxideSynthase
IP3: Inositol 1,4,5-Triphosphate
IκB: Inhibitor Of Nuclear Factor Kappa B
KCNE2: Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily E Regulatory Subunit 2
KCNQ1: Potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1
LAO: L-Aminoacide Oxydase
LAT : Transporteurs D'acides Aminés De Type L
LAT1: Large neutral amino acids transportersubunit1
LAT2: Large neutral amino acids transporter small subunit 2
LBD: Ligand Bindingdomain
LCK : Lymphocyte kinase
LDL: Low Density Lipoproteins
LED: Lupus ErythémateuxDisséminé
LF: Lactoferrine
LH : Hormone Lutéinisante
lncRNA : ARN Long Non-Codant
LPS : Lipopolysaccharide
Lrrc3616q21.1 : Leucine Rich Repeat Containing 36 Location: 16q21.1
M1 : Macrophage 1
M2 : Macrophage 2
MAO: Monoamine Oxydase
MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinases
MBD : Méthyl-Cpg Binding Domain
MCT : Monocarboxylate Transporter
MCT10: Monocarboxylate Transporter 10
MCT8 : Monocarboxylate Transporter 8
mDC : DendritiquesMyéloïdesCytoïdes
MECP2 : Methyl-CpG Binding Protein 2
MHCII : MjorHistorCopatibility complex 2
miRNA : Micro-ARN
MIT: Mono Iodotyrosines
MPO: MyéloPeroxydase
mTOR : Mammalian Target Of Rapamycin
NADPH: NicotinamideAdénineDinucléotide Phosphate
NFκB: Nuclear Factor-Kappa B
NIS: Sodium IodureSymporter
NK: Natural Killer
NKB : FacteurNucléaire Kappa-B
NLS: NucleaireLocalisation Signal
NOX: NADPH Oxydase
NTCP: Na+/TaurocholateCotransporting Polypeptide
NTD: Domaine N-Terminal
OATP: Organic Anion-Transporting Polypeptide
ODC: Ornithine Décarboxylase

PBMC : Peripheral Blood Mononuclear Cell
pDC : DendritiquesPlasmaCytoïdes
PDI: Protéine Disulfure Isomérase
PDIA3Ab : Protein Disulfide Isomerase A3 Antibody
PDS: Pendred Syndrome
PDS7q31: Pendred Syndrome Location: 7q31
PI3K: Phosphoinositide 3-Kinase
PKA: Protéine kinase A
PKC: Protéine kinase C
PLC: Phospholipase C
PMNL: Poly NuclearLukocyytes
Pnpt1 : Polyribonucleotide Nucleotidyltransferase 1
PPI: Pyroglutamyl Peptidase I
PPII: Pyroglutamyl Peptidase II
PRR : Pattern Recognition Receptors
PTH: Parathormone (Hormone Parathyroïdienne)
PVN: Noyau Paraventriculaire
RCPG : Récepteurs Couplés Aux Protéines G
RER : Réticulum Endoplasmique Rugueux
ROS : ReactiveOxygenSpecies
rT3: Reverse Triiodothyronine
RXR: RecepteurNucleaireRetinoid
Sesn3 12q21: Sestrin 3 Location: 12q21
Sh2b 12q24.12 : AdaptorProtein 3.
Siglec-G : SialicAcid-BindingImmunoglobulin-LikeLectins G
SLC10A1: Solute Carrier Family 10 A1
SLC26A4: Solute Carrier Family 26 Member 4
SLC5A8: Solute Carrier Family 5 Member 8
SLC7A5: Solute Carrier Family 7 Member 5
SMCT1: Sodium-Coupled Monocarboxylate Transporter 1
SMRT: Silencingmediator for retinoid and thyroid receptor
SULTS: Sulfotransférases
T2 : Diiodothyronine
T3 : Triiodothyronine
T3S : TriiodothyronineSulfate
T4: Thyroxine
T4S : ThyroxineSulfate
TA3 : TriIodoAcetique Acide
TA4 : TetraIodoAcetique Acide
TAb : Thyroid Anti-bodies
TAM: Thyronamines
TBAb : Thyroid Blocking Antibodies
TBG: Thyroid-binding globulin
TCR : T Cells Receptor

TET : Ten-Eleven Translocation
TFC: Thyroid Follicular Cells
Tg : Thyroglobine
TgA : Thyroglobulin Autoantibodies
TgAb : Thyroglobulin Antibodies
TGPO : Thyroglobulin (TG) and thyroperoxidase (TPO)
TH: Thyroid Hormone
Th1: T Helper 1
THM: Thyroid Hormone metabolite
THR: Thyroid Hormone Receptors
TLR : Toll Like Receptor
TMEM16A: Transmembrane Member 16A
TNFα: Tumor Necrosis Factor
TPO: Thyroïdeperoxydase
TPOAb : ThyroperxydaseAntibodies
TRE: Thyroid Hormone Response Element
Treg : Cellules T Règulatrices
TRH : Thyrotropin-releasing hormone
TRHR: Thyrotropin-Releasing Hormone Receptor
TRIF : Toll il-1 Receptor Domain-Containing Adapter-Inducing Interferon-B
TSAb : Thyroid-Stimulating Antibody
TSH : ThyroidStimulating Hormone
Tshr : Récepteur de la TSH
TTR : Transthyrétine
Tyk2 jak 19p13.2: Tyrosine Kinase 2Janus Kinase Location: 19p13.2
UDP: UracylDiphosphate
UDPGA: UDP-Glucuronique
UGT : UDP-glucoronyltransférase
Vav3 1p13.3 : Guanine Nucleotide Exchange Factor 3Location: 1p13.3
VCAM-1 : MoléculeD'adhésionCellulaire Vasculaire-1
XACT : X Active SpecificTranscript
XIC : X Inactivation Center
XIST : XInactivationSpecificTranscript
ZAP70 : Zeta Chain Of T CellReceptorAssociatedProtein Kinase 70

Liste des Figures

LISTE DES FIGURES

Chapitre I : Vue biologique sur la glande thyroïde et ces hormones

Figure I.1: Principales glandes endocrines du corps ……..…….....…... 3

Figure I.2: Classification chimique des hormones …….....…….....…….. 5

Figure I.3: Structure générale des Récepteurs hormonaux liés aux protéines G..... 7

Figure I.4.A: Schéma de descente de la thyroïdelors de son développement…..... 9

Figure I.4.B: Développement de la langue vue d'en haut…….....…….. 10

Figure I.5: Cite d'origine et emplacement finale des anlage issue des troisièmes et quatrièmes poches pharyngés……..... 11

Figure I.6.A: Emplacement ectopique de la thyroïde…….....…... 13

Figure I.6.B: Canal-ethyréoglosse permanent……..…….....…….. 13

Figure I.7: Position anatomique et forme de la thyroïde. …….....……. 14

Figure I.8: Apport artérielles et vasculaires de la thyroïde …….....… 16

Figure I.9: Issue de l'apport nerveux de la thyroïde …….....…. 17

Figure I.10: Issue de l'apport lymphatique thyroïdien …….....… 18

Figure I.11: Forme d'un follicule …….....…... 19

Figure I.12: L'apparence de la glande lorsqu'elle est inactive et sécrétant activement.... 20

Figure I.13.A: Vue d'une coupe histologique de la thyroide …….....…... 21

Figure I.13.B: Vue d'une coupehistologique de la thyroide (L) coloide (C) cellule para-folliculaire …….... 21

Figure I.13.C: Schéma d'une vue histologique du tissue thyroïdien …….....…. 21

Figure I.14: Schéma anatomique des glandes parathyroïdes …….....…... 22

Figure I.15.A: Vue d'une coupe histologique de la glande parathyroïdienne (P) cellule principale (O) cellule oxophille …….....…….. 23

Figure I.15.B: schéma de l'histologie des types cellulaires des glandes parathyroïdes 23

Figure I.16: Voies induite par interaction du TSH et sont récepteur 26

Figure I.17: Structure des hormone thyroidienne …….....……. 27

Figure I.18: La structure du symporteur NIS ……...……..... 28

Figure I.19: Schema des domaine de la sequance peptidique et structure tridimentionnelle de la thyroglobine…….…..... 29

Figure I.20: Structure du couple duox2-duoxA2, forme active (A) forme inactive (B).. 32

Figure I.21: Modèles dimères de TPO dans deux conformations différentes..... 33

Figure I.22: Processus catalysé par la TPO durant la synthèse des hormones thyroïdiennes. l'iodation (gauche) et le couplage (droite)..... 34
Figure I.23: Cinétique de libération des TH a partir des molécules de thyroglobuline… 36
Figure I.24: Schéma récapitulatif des point essentielle de la synthèse des TH…..... 37
Figure I.25: Représentation schématique des voies métaboliques TH de T4 à T0 40
Figure I.26: Voies alternatives du métabolisme des hormones thyroïdiennes. .....… 43
Figure I.27: Aperçu des hormones thyroïdiennes classiques (iodothyronines) et non classiques (iodothyroacétates et thyronamines) avec les processus d'interconversion associés…….....…….. 43
Figure I.28: Variation des domaines chez les diffèrent isomères de THR……..... 45
Figure I.29: Représentation des modes par lesquels l'effet des TH s'initie……..... 46
Figure I.30: Représentation du mécanisme de modulation de l'expression d'un gène régulait positivement par T3……..…….....…. 47
Figure I.31: Transport des hormones thyroïdiennes à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) et dans les neurones……....…….....……. 50
Figure I.32: Effet des TH sur le muscle cardiaque……..... 52
Figure I.33: Représentation des effet des hormone thyroïdienne sur les diffèrent tissues……..... 55
Figure I.34: Effet des TH sur la fonction des CD…….....…….....……. 57
Figure I.35: Voie de maturation des DC induite par les TH …….....……. 58
Figure I.36: L'effet pro inflamatoire des TH sur les macrophage…….....…..... 59
Figure I.37: Effet des TH sur l'activité bactéricide des neutrophiles par NADHPH oxydase NOX……..... 60
Figure I.38: Pulsatilité de la sécrétion de TSH. La sécrétion de la thyrotropine sous l'influs de l'horloge circadienne …….....……. 61
Figure I.39: L'homéostasie thyroïdienne comprend des mécanismes de rétroaction ultra-courts, courts et longs …….....…….. 62

Chapitre II : Thyroïdite et facteurs associée

Figure II.1: Représentation de l'inactivation du chromosome X chez diffèrent caryotypes aneuploïde …….…….....….... 67
Figure II.2: Trois modèles de chromosome X inactive (barr body) selon la disposition des zone active et inactive ……..... 68
Figure II.3: Les gène potentielle affecte par le syndrome di George …….....……... 73

Figure II.4: Gène touche par WS adapte de ……..... 74
Figure II.5: Molécule de la cascade de la voie RAS implique dans les rasopathies ……..... 75
Figure II.6: Mécanismes influençant la mise et la rupture de tolérance ……..... 78
Figure II.7: Caractéristiques et concentrations intrathyroïdiennes de Tg, TPO et du TSHR. Caractéristiques des auto-antigènes thyroïdiens qui peuvent contribuer à leur immunogénicité ……..... 84
Figure II.8: Représentation de l'holorécepteur de la TSH comprenant son domaine transmembranaire ……..... 86
Figure II.9 : Représentation de l'action des trois type anti-TSHRAbs 87
Figure II.10: Représentations de l'action ; un des auto-anticorps stimulant la thyroïde (TSAb) et des anticorps bloquant la TSH (TBAb)dans l'auto-immunité thyroïdienne..... 88
Figure II.11 : Taille et échelle relatives d'une molécule d'IgG et du modèles trans de la TPO (gris) ancre à la membrane (orange), avec les domaines l'IDR-A (bleu) et l'IDR-B (magenta) des espace restreint pour la liaison des anticorps 90
Figure II.12 : Autoimmunite apres infection virale (SRAS-CoV-2) induite par dérèglement immunitaire 94
Figure II.13 : Représentation du mécanisme par lequel le microbiote intestinal module l'équilibre Treg/Th17 et contribue au développement de GD 95
Figure II.14: Modèle de la pyroptose du TFC favorisée par un excès d'iode 98
Figure II.15 : les facteurs global en interactions pour le développement des maladies thyroidienne auto-immune 98
Figure II.16 : les Mécanismes de régulation épigénétique 99
Figure II.17 : Mécanismes dynamiques de méthylation et déméthylation de l'ADN. (B) : L'acétylation dynamique des histones par les HAT et HDAC..... 100
Figure II.18 : Schéma des voies de signalisation liées aux miARN dérégulées dans les maladies thyroïdiennes auto-immunes..... 102
Figure II.19 : Important miRNAs implique dans la GD 103
Figure II.20 : Fonction principale des ncRNAs dans l'AITD 103
Figure II.21 : Schéma montrant les fonctions des ARN non codants..... 104
Figure II.22 : Les exosomes dérivés des cellules T régulatrices contiennent a miARN diminué dans l'AITD 105
Figure II.23 : Cross talk des cellules T/B dans la génération de la réponse auto-

immune……..…….....…. 106
Figure II.24 : Représentation schématique d'un anticorps(IgG), chaînes lourdes en bleu et les chaînes légèresen rouge, domaines Fab, de liaison à l'antigène en jaune, le Fc, liaison de FcγRs et C1q en vert. **(B)** glycan Fc-N297 de l'IgG et les différents groupes de sucre et leurs positions respectives…….....….....…….. 107
Figure II.25 : Impactedela galactosylation d'IgG sur l'occupation et le seuil d'activationdu FcγRIIIa.…….....……..... 108
Figure II.26 : Impactedela galactosylation d'IgG sur l'occupation et l'activation du C1q 109
Figure II.27 : Modèles hypothétique du rôle possible de la glycosylation du TPOAb induite par l'expression de FUT8 et d'IKZF1 spécifiques aux tissus chez les patients atteints de patients atteints d'AITD ……..... 110
Figure II.28 : Modèles des différents acteurs potentiels et de leurs voies activées dans la cytotoxicité proposée par les cellules NK dépendantes des anticorps dans la glande thyroïde des patients atteints de AITD…….....…... 111
Figure II.29: Mécanismes physiopathologique de lautoimmunite thyroidienne 112
Figure II.30: Réseau d'interactionsde cellules immunitaires/thyroïdiennes, et les cytokines dans les maladies thyroïdiennes auto-immunes ……..……..... 113
Figure II.31: Résultat de la présentation d'antigène en fonction des molécules co-stimulantes ……..... 117
Figure II..32 : Sous-ensemble de lymphocytes T auxiliaires impliqué dans l'AITD ….. 118
Figure II.33 : Sous-ensembles Th17 et leurs cytokines..... 120
Figure II.34 : Trois mécanismes différents de déplétion thyroïdienne dans la thyroïdite de Hashimoto 121
Figure .II.35 : Deux voies indépendantes médient la cytotoxicité des lymphocytes T. 122
Figure II.36 : Rôle de cytokines dans la destruction des thyrocytes……..... 124
Figure II 37: Cellulel T et thyrocytesdouble suicide..... 125
Figure II.38 : Mécanisme Pathologique Immunitaire De GD ……..... 129
Figure II.39 : Différenciation du CD4+ en principale Sous-ensembles de cellules Treg 130
Figure II.40 : Sous-ensembles de cellules Treg …….....… 130
Figure II.41 : Mécanismes suppresseurs des Treg .....….....… 131
Figure II.42 : Mécanismes fonctionnels des cellules régulatrices B ……..... 132
Figure II.43 : Plasticité des lymphocytes T induite par les cytokines.…….....…….. 134

Liste des Tableaux

LISTE DES TABLEAUX

Chapitre I : Vue biologique sur la glande thyroïde et ces hormones

Tableau I.1: Jour embryonnaire approximative correspondant à chaque étape de morphogenèse lors du développement de la thyroïde……. 12

Tableau I.2: Principales caractéristiques des principaux transporteurs de protéines des hormones thyroïdiennes chez l'homme. ……..... 39

Tableau I.3: Caractéristiques des Iodothyronine Deiodinases D1, D2 et D3 ……... 40

Tableau I.4: Principales caractéristiques des métabolites TH……... 48

Chapitre II : Thyroïdite et facteur associe

Tableau II.1: Principales formes de thyroïdite selon l'étiologie, indiquent les synonymes, certains déclencheurs associés et caractéristiques cliniques …….. 64

Tableau II.2 : Quelque gene impliquer dans les AITD ……. 76

Tableau II.3: Caractérisation des différents anticorps anti-thyroïdiens …… 85

Tableau II.4: Caracteristique du dysfonctionnement thyroidien induit par l'aminodorane ……. 96

Tableau II.5: Voies de participation des cellules folliculaires thyroïdiennes dans le processus auto-immun …… 115

Tableau II.6: Résumé des principales chimiokines décrites dans la thyroïde dans l'AITD ……. 116

Tableau II.7: Caractéristiques phénotypiques de HT et GD ……. 118

Tableau II.8: Expression des protéines liées à l'apoptose dans les thyrocytes ……. 121

Tableau II.9: cellules impliquer dans la réponse contre la thyroïde en indiquant les 135
marquer phénotypique, régulateur, produit et rôle ……. 136

Tableau II.10: Principale ncRNAs impliquer aux thyroidite auto-immune ……. 137
138

Introduction Générale

Introduction Générale:

La glande thyroïde, située immédiatement sous le larynx de chaque côté et en avant de la trachée, est l'une des plus grosses des glandes endocrines, pesant normalement 15 à 20 grammes chez l'adulte. La thyroïde sécrète deux hormones métaboliques majeures, la thyroxine et la triiodothyronine, communément appelées T4 et T3.**(Hall & Hall, 2021),** La glande thyroïde est riche en sang, Au microscope, les thyrocytes forment des follicules qui contiennent le colloïde et sont entourés d'une seule couche d'épithélium thyroïdien. Les cellules folliculaires de la glande thyroïde sont spécialisées dans leur capacité à synthétiser la grande protéine précurseur hormonale thyroglobuline (Tg), à concentrer l'iodure intracellulaire de la circulation et à exprimer un récepteur qui se lie à la thyréostimuline (thyrotropine, TSH), qui favorise la croissance et fonctions de biosynthèse, La thyroglobuline (grande glycoprotéine contenant 140 résidus tyrosyle), synthétisée par les cellules folliculaires, est extrudée dans la lumière du follicule, La biosynthèse de T4, T3 se produit dans Tg à l'interface colloïde cellulaire. **(Ilie, 2020)**

L'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (HPT) principalement fonctionnent pour maintenir des niveaux normaux et circulants d'hormone thyroïdienne essentielle à la fonction biologique de tous les tissus. **(Fekete& Lechan, 2014)** qui sont importants pour le métabolisme, la production de chaleur, le bon développement et la différenciation des cellules et la croissance. **(Ikegami et al., 2019)** Après livraison aux tissus cibles à l'aide de différents transporteurs, les hormones thyroïdiennes subissent un certain nombre de réactions métaboliques par différentes enzymes cytosolique**. (Mondal et al., 2016)** Ces enzymes génèrent un schéma et un réseau complexes de métabolites iodés (THM) dérivés de la T4**.(Köhrle, 2018)**

Les hormones thyroïdiennes ont de très nombreuses actions physiologiques. Elles agissent sur pratiquement tous les tissus, très souvent en synergie avec la noradrénaline et le glucagon. **(Lacour & Belon, 2016)** Les équilibres homéostatiques dépendent des interrelations dynamiques entre les hormones thyroïdiennes et la thyrotropine hypophysaire (TSH), Les mécanismes moléculaires impliquent de multiples boucles de rétroaction à plusieurs niveaux d'organisation, différentes échelles de temps, et des conditions variables de leur fonctionnement optimal, y compris un motif feed forward proposé. **(Hoermann et al., 2015),** La thyroïdite est un terme général qui englobe plusieurs troubles cliniques caractérisés par une inflammation de la glande thyroïde. **(Sweeney et al., 2014)** Etiologiquement La thyroïdite peut être due le plus fréquemment à une maladie auto-immune, et d'autre cause comme une

infection, des médicaments, par un traumatiques ou une fibrose, Pouvant provoquer une hypo- et/ou une hyperthyroïdie transitoire ou permanente. **(Fariduddin& Singh, 2021) (Synoracki et al., 2016)**

Les maladies thyroïdiennes auto-immunes (AITD) sont un groupe de maladies auto-immunes spécifiques d'organes à médiation par les cellules B et les cellules T. La maladie de Basedow et la thyroïdite d'Hashimoto sont les deux principales manifestations cliniques de l'AITD. Les facteurs génétiques et environnementaux jouent un rôle important dans le développement de l'AITD. L'épigénétique a été considérée comme jouant un rôle clé dans l'intégration de ces facteurs génétiques et environnementaux, et les modifications épigénétiques causées par des facteurs environnementaux peuvent conduire les individus génétiquement sensibles à développer l'AITD.**(B. Wang et al., 2017)** L'auto-immunité thyroïdienne est principalement associée à une infiltration lymphocytaire causée par la perte de la tolérance immunitaire aux auto-antigènes et de la réactivité de la thyroïde, qui à leur tour produisent des anticorps spécifiques des manifestations cliniques de la GD et de l'AITc respectivement. De plus, les cellules T du cAIT induisent l'apoptose des cellules folliculaires thyroïdiennes, entraînant la destruction de la glande.**(Khan et al., 2015)**

Chapitre I

Vue biologique sur la glande thyroïde et ces hormones

I.1. Introduction :

Pour que le corps fonctionne correctement, ses diverses parties et organes doivent communiquer entre eux **.(Hiller-Sturmhöfel_& Bartke, 1998)**

Le système endocrinien est un réseau de glandes et d'organes qui produit, stocke et sécrète des hormones **(Sorino et al., 2020) ,**et fonctionne dans son ensemble avec les systèmes nerveux et immunitaire qui partagent également leurs fonctions **(Kumar et al., 2018)**

En libérant des hormones, le système assure le contrôle de nombreuses fonctions métaboliques de l'organisme. En période de déséquilibre, Le système endocrinien se compose des glandes endocrines situées à plusieurs endroits de l'organisme qui ne sont pas munies de conduits spécifique **(McKinley et al., 2014)** et sont mieux adaptée aux situations qui nécessitent des actions de régulation plus étendues et plus durables **(Hiller-Sturmhöfel & Bartke, 1998)**

Les hormones sont donc libérées dans le sang pour être transportées partout dans l'organisme et se lient à des récepteurs spécifiques cellules cibles **(McKinley et al., 2014)**

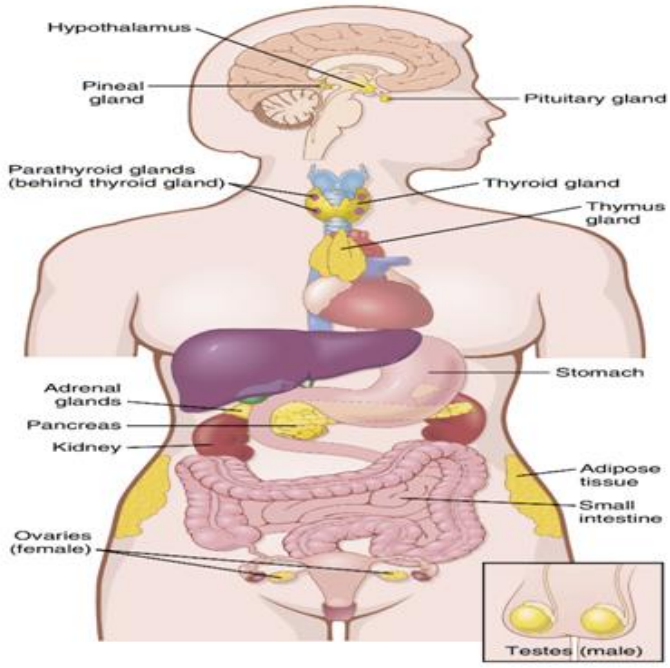


Figure I.1 : Principales glandes endocrines du corps **(Hall & Hall, 2021)**

La régulation de la sécrétion hormonale d'une glande endocrine est assurée par un réflexe.

Un réflexe est une réponse prédéterminée qui se manifeste en présence d'un stimulus, Les réflexes se produisent dans le système nerveux et le système endocrinien.

Les réflexes endocriniens sont déclenchés par trois types :

» **La stimulation hormonale :** Le stimulus qui déclenche la libération de plusieurs hormones par une glande endocrine provient de la libération d'une autre hormone.

» **La stimulation humorale** : La libération d'hormones par certaines glandes endocrines est stimulée par les changements de concentration en nutriments ou en ions dans le sang.

» **La stimulation nerveuse :** Pour certaines glandes endocrines, la libération d'hormones est déclenchée par une stimulation directe du système nerveux.(**McKinley et al., 2014)**

I.2. Les Hormones:

Ce sont des messagers chimiques synthétisés par les glandes endocrines**(WAUGH et al., 2015),** les hormones sont des molécules qui sont sécrétées dans le milieu intérieur par des cellules spécifiques, les cellules endocrines, puis transportées par les liquides internes, en particulier le sang, pour agir sur des cellules cibles situées à distance en se fixant sur des récepteurs.**(Lacour & Belon, 2016),** Seules les cellules cibles d'une hormonedonnée portent les récepteurs susceptibles de la reconnaître et des'y fixer.**(Tortora et al., 2016)**

Cette définition correspond à l'endocrine, Mais l'action des hormones peut s'exercer de façon paracrine (sur les cellules voisines) ou encore de façon autocrine (sur les cellules sécrétrices elles-mêmes). Ainsi, s'établissent des boucles de contrôle plus ou moins court et plus ou moins fin.

Le système de rétrocontrôle le plus classique est négatif, mais il existe certains rétrocontrôles positifs, dans des cas bien précis ; le rétrocontrôle positif ne peut pas être viable à long terme, puisqu'il entraînerait un emballement du système**(Lacour & Belon, 2016)**

Toutes les hormones dites circulantes sont des hormones synthétisées dans les cellules endocrines soit à partir du cholestérol ou des acides aminés **(McKinley et al., 2014)**

Après leur sécrétion, les hormones sont modifiées et peuvent même parfois être plus ou moins dégradées avant d'arriver dans les cellules cibles.

En général, elles sont dégradées dans les cellules cibles elles-mêmes ou après avoir quitté les cellules cibles, Les métabolites produits sont toujours éliminés dans les urines ou dans la bile.**(Lacour & Belon, 2016)**

I.2.1. Classification chimique des hormones:

Du point de vue chimique, on divise les hormones en deux grandes classes selon qu'elles sont solubles dans les lipides ou dans l'eau.

a) **Les hormones hydrosolubles** : comprennent les hormones aminées, les hormones peptidiques et les hormones protéiques, de même que les eicosanoïdes. Les hormones aminées sont formées à partir d'acides aminés modifiés. Les hormones peptidiques et les hormones protéiques résultent de l'assemblage de plusieurs acides aminés.

b) **Les hormones liposolubles :** comprennent les hormones stéroïdes, les hormones thyroïdiennes et le monoxyde d'azote.

Les hormones stéroïdes dérivent du cholestérol. Les deux hormones thyroïdiennes (T3 et T4) sont formées par la fixation d'iode à la tyrosine, un acide aminé.

Le monoxyde d'azote (NO),un gaz, fonctionne à la fois comme une hormone et comme un neurotransmetteur**(Tortora et al., 2016)**

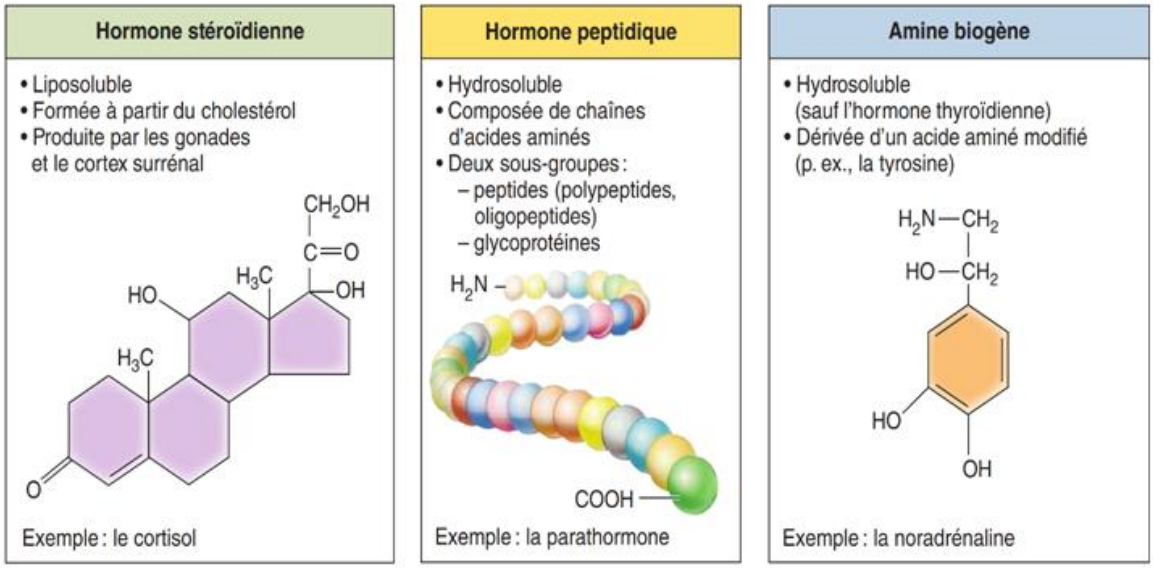


Figure I.2 : Classification chimique des hormones **(McKinley et al., 2014)**

Les concentrations plasmatiques des hormones qui ne sont pas stockées dans les cellules endocrines peuvent varier de façon importante en fonction des variations de leur production. On distingue :

- **Des variations circannuelles**, ainsi, les concentrations de calcifédiol (25-hydroxy-vitamine D) varient en fonction de l'ensoleillement et diffèrent donc en été et en hiver.
- **Des variations sur plusieurs semaines**, au cours du cycle menstruel.

- **Des variations sur un jour**, ce qui correspond à un rythme circadien : ainsi, les concentrations d'ACTH et de cortisol sont minimales en début de nuit et maximales au lever.
- **Des oscillations ultradiennes**, correspondant à des variations sur quelques heures ou quelques minutes : ainsi, varient les concentrations de GH et de gonadotrophines.**(Lacour & Belon, 2016)**

I.2.2. Les Récepteur hormonales :

La réponse cellulaire à une hormone n'est pas un événement isolé, Une seule cellule cible affiche un nombre variable de récepteurs pour une même hormone et peut lier simultanément des quantités différentes de la même hormone.

Elle peut aussi posséder plusieurs récepteurs pour des hormones différentes et ainsi répondre à plusieurs types d'hormones en même temps, l'interaction entre les hormones peut être synergique, permissive ou antagoniste **(McKinley et al., 2014)**.

Les récepteurs sont de deux types ; **membranaires** pour les hormones peptidiques, et **cytosoliques**, se liant à l'ADN pour les hormones stéroïdes et les hormones thyroïdiennes, ou en peut distinguer les récepteurs qui n'ont qu'un seul segment d'ancrage par chaîne peptidique et ceux qui ont plusieurs segments d'ancrage.**(Lacour & Belon, 2016)**

I.2.2.1. Les Récepteur Membranaire :

a) Les récepteurs à plusieurs segments d'ancrage sont monomériques et ont sept domaines transmembranaires, Ils sont couplés aux protéines G trimériques.

On distingue deux groupes de ces récepteurs selon la longueur du domaine extracellulaire :

- » Des récepteurs longs pour les hormones glycoprotéiques LH (hormone lutéinisante), FSH (hormone stimulant le follicule) et TSH (hormone stimulant la thyroïde)
- » Des récepteurs courts pour les hormones peptidiques hypothalamiques CRH (hormone libérant la corticotrophine), GHRH (hormone libérant l'hormone de croissance), GnRH (hormone libérant lesgonadotrophines) et TRH (hormone libérant la TSH) **(Lacour & Belon, 2016)**

➢ **Récepteurs hormonaux liés aux protéines G**

De nombreuses hormones activent des récepteurs qui régulent indirectement l'activité des protéines cibles (par exemple, des enzymes ou des canaux ioniques) par couplage avec des groupes de protéines membranaires cellulaires appelées protéines de liaison hétérotrimériques de la guanosine triphosphate(GTP) (protéines G).

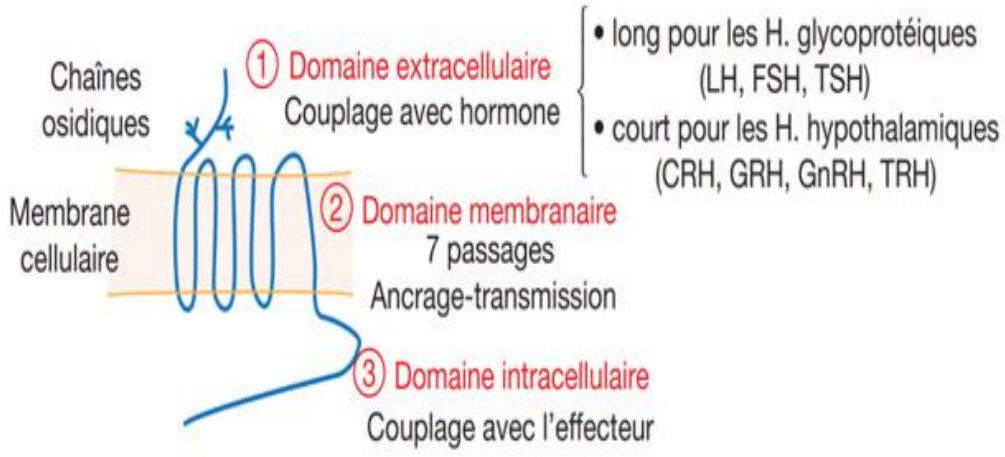


Figure I.3 : Structure générale des Récepteurs hormonaux liés aux protéines G
(Lacour & Belon, 2016)

Lorsque le ligand (hormone) se lie à la partie extracellulaire du récepteur, un changement de conformation se produit dans le récepteur qui active les protéines G et induit des signaux intracellulaires qui (1) ouvrent ou ferment les canaux ioniques de la membrane cellulaire, (2) changent l'activité d'une enzyme dans le cytoplasme de la cellule, ou (3) activer la transcription génique**(Hall & Hall, 2021)**

b) Les récepteurs membranaires peuvent avoir un seul segment d'ancrage et aboutir à une activation d'une activité tyrosine kinase, **(Lacour & Belon, 2016)**

- **Recepteurs hormonaux lies aux enzymes :**

Certains récepteurs, lorsqu'ils sont activés, fonctionnent directement comme des enzymes ou sont étroitement associés aux enzymes qu'ils activent, Ces récepteurs liés aux enzymes sont des protéines qui ne traversent la membrane qu'une seule fois, contrairement aux récepteurs à sept segments transmembranaire couplés aux protéines G RCPG **(Hall & Hall, 2021)**

c) Les récepteurs ionotropiques (ou canaux ioniques à fonction active) permettent le passage d'ions vers l'intérieur ou vers l'extérieur de la cellule en réaction à la fixation d'un neurotransmetteur, Les récepteurs ionotropiques sont nécessaires pour amorcer les changements électriques dans les cellules musculaires et les neurones **(McKinley et al., 2014)**.

Bien que quelques hormones puissent exercer certaines de leurs actions par l'activation des récepteurs des canaux ioniques, la plupart des hormones qui ouvrent ou ferment les canaux

ioniques le font indirectement en se couplant avec des récepteurs liés à la protéine G ou liés à une enzyme **(Hall & Hall, 2021)**.

I.2.2.2. Les Récepteur Cytosolique :

Les récepteurs cytosoliquese liant à l'ADN sont de deux types, longs à GS (glycine-sérine) lient les minéralo-corticoïdes, les glucocorticoïdes, les progestatifs et les androgènes ou courts à EG (glycine-sérine) lient les œstrogènes, le calcitriol, les hormones thyroïdiennes et les acides rétinoïques, en particulier l'acide 9-trans-rétinoïque, Ils doivent se dimériser**(Lacour & Belon, 2016)**

Le complexe hormone-récepteur activé se lie alors à une séquence de régulation (promoteur) spécifique de l'ADN appelée élément de réponse hormonale, et de cette manière active ou presse la transcription de gènes spécifiques et la formation d'ARN messager.**(Hall & Hall, 2021)**

De nombreux tissus différents ont des récepteurs hormonaux intracellulaires identiques, mais les gènes que les récepteurs régulent sont différents dans les divers tissus. Un récepteur intracellulaire ne peut activer une réponse génique que si la combinaison appropriée de protéines de régulation génique est présente, et nombre de ces protéines régulatrices sont spécifiques à un seul tissu.

Ainsi, les réponses de différents tissus à une hormone sont déterminées non seulement par la spécificité des récepteurs mais aussi par l'expression de gènes que le récepteur régule.**(Hall & Hall, 2021)**

I.3. La glande thyroïde :

I.3.1. Développement embryologique de la thyroïde:

La thyroïde est la première glande endocrine a ce développer approximativement le 24eme jour embryonnaire, Le précurseur thyroïdien initial, le primordium thyroïdien, commence par un simple épaississement médian (endoderme)**(Arrangoiz et al., 2018).**

Constituées de cellules endodermiques de l'intestin antérieur engagées dans un destin thyroïdien**, (Nilsson & Fagman, 2017),** et se développe pour former le diverticule thyroïdien ou anlage thyroïdien (cet anlage médian forme la majeure partie de la glande thyroïde) **(Arrangoiz et al., 2018),** Épaississement dans une région restreinte d'une couche cellulaire, un événement courant lors de l'initiation de l'organogenèse **(De Felice & Di Lauro, 2004).**

Le premier signe de l'anlage thyroïdien devient évident lorsqu'il s'assemble près de la base de la langue**. (Nilsson & Fagman, 2017),**dans le plancher médian du pharynx primitif entre les premières et deuxièmes poches pharyngées**(Policeni et al., 2012).** ces progéniteurs

thyroïdiens donnent alors lieu spécifiquement à la lignée cellulaire folliculaire (thyrocyte, TFC)**(Nilsson &Fagman, 2017).**

L'épaississement médian s'approfondit, forme d'abord une petite fosse, le bourgeon thyroïdien, puis une poche**(De Felice & Di Lauro, 2004).** Appelée primordium thyroïdien **(Hong et al., 2015),** les cellules endodermique de l'anlage thyroïdien forment le bourgeon thyroïdien par prolifération et invasion du mésenchyme environnant. Le primordium thyroïdien apparaît comme un ballon avec un col étroit qui devient rapidement un diverticule**(De Felice & Di Lauro, 2004)**Qui pénètre dans le tissu mésenchymateux sous-jacent et descend en avant de l'os hyoïde et du cartilage laryngé pour atteindre le bas du cou **(Policeni et al., 2012). (Figure 4A)**,Un petit trou au site d'origine dans le plancher pharyngé (le foramen caecum) est le vestige de l'anlage **(De Felice &Di Lauro, 2004), (Figure I .4B)**, Le chemin du diverticule se rétracte pour former le canal thyréoglosse(CTG)**(Policeni et al., 2012).**

La descente a lieu dans un premier temps avec le primordium maintenant la connexion à l'endoderme pharyngé via le canal thyréoglosse, qui dégénère alors en laissent le primordium thyroïdien tout entouré de mésenchyme au fur et à mesure de la migration **(Nilsson & Fagman, 2017).** et commence à se dilater latéralement**(De Felice & Di Lauro, 2004).**

La glande thyroïde est initialement sphérique et prend ensuite une forme plus bilobée à mesure qu'elle s'étend bilatéralement le long d'une paire d'artères de l'arc pharyngé. Pendant Ce stade, les progéniteurs thyroïdiens prolifèrent intensément**(Nilsson & Fagman, 2017)**

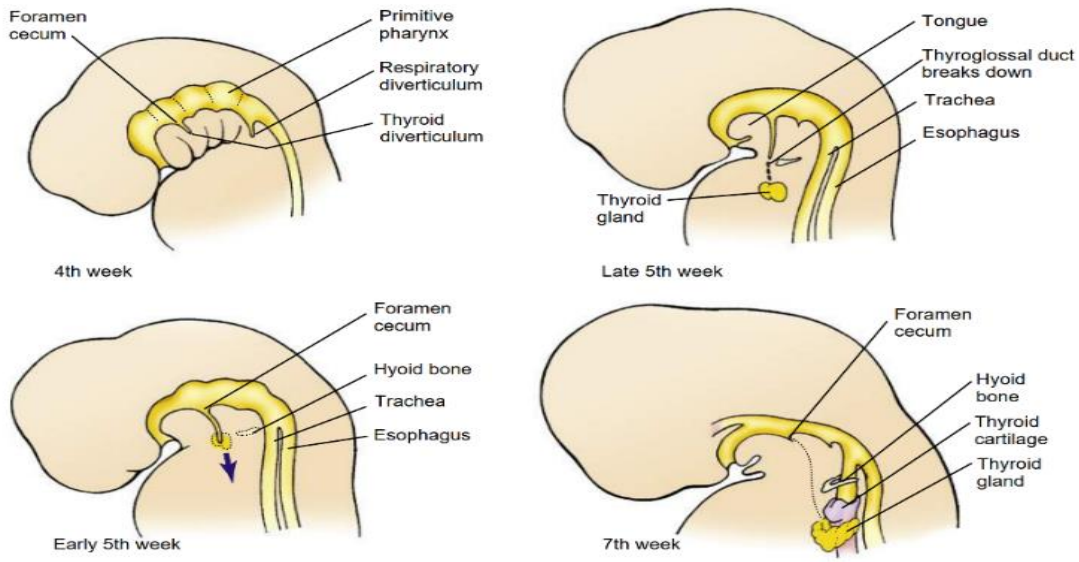


Figure I.4.A : Schéma de descente de la thyroïde lors de son développement**(Gary et al., 2014)**

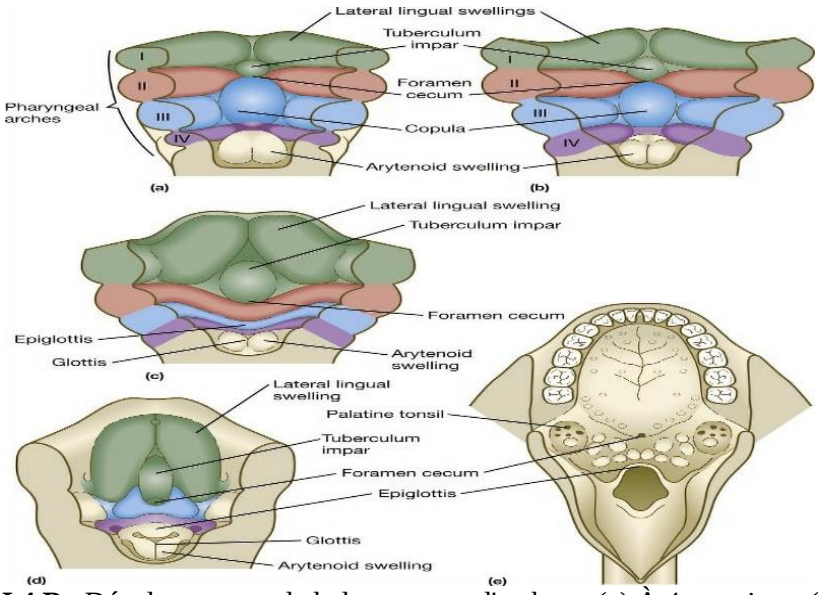


Figure I.4.B : Développement de la langue vue d'en haut. (a) À 4 semaines. (b) À la fin de la 5e semaine. (c) Au début de la 6^{e}semaine. (d) Milieu de la 7e semaine. (e) Adulte.**("Development of the Pharynx," 2014)**

Une Partie de la glande thyroïde provient des quatrième et cinquième poches pharyngées, Les cellules Para-folliculaires proviennent des anlages thyroïdiens latéraux, également connus sous le nom de corps ultimobranchiaux **(Hong et al., 2015).**

Une invagination mineure se forme juste caudalement de chaque quatrième poche pharyngée. Ces paires d'invaginations ont été décrite par de nombreux embryologistes comme la cinquième poche pharyngée, Presque immédiatement après leur apparition, ces invaginations sont peuplées de cellules qui forment les rudiments du couple des corps ultimo-branchiaux.

Ces rudiments se détachent immédiatement de la paroi pharyngée et migrent médialement et caudalement pour s'implanter dans la paroi dorsale de la glande thyroïde **(Figure I.5A, I.5C)** (**Gary et al., 2014).** et fusionne avec chacun des lobes thyroïdiens latéraux **(Figure I.5B) (Nilsson & Fagman, 2017).**

Les rudiments des glandes parathyroïdes inférieures (parathyroïdes III) se forment dans la partie dorsale de la troisième poche, et les rudiments des glandes parathyroïdes supérieures (parathyroïdes IV) se forment dans la quatrième pochette au début de la cinquième semaine. Ils se détachent de la paroi pharyngée et migrent en bas et médialement **(Figure I.5B , I.5C) (Gary et al., 2014).**

Le primordium thyroïdien, atteint la trachée qui s'est étendue ventro-caudalement à partir du sillon laryngo-trachéal primitif, L'emplacement final de la thyroïde est due à la fois à la

migration active des précurseurs, peut-être par un nouveau mécanisme, et à d'autres événements morphogénétiques survenant dans la région du cou et de la bouche **(De Felice & Di Lauro, 2004)**

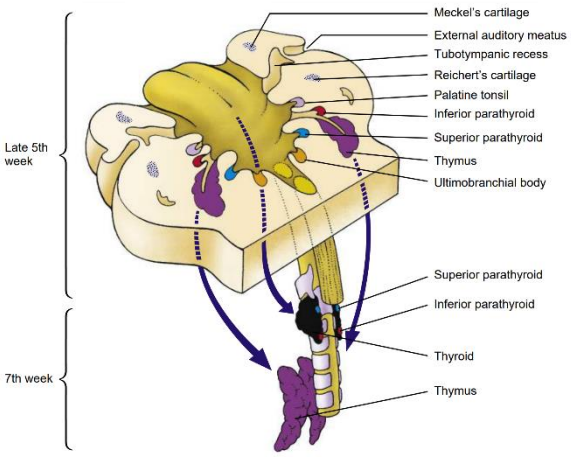


Figure I.5.A : **(Gary et al., 2014)**

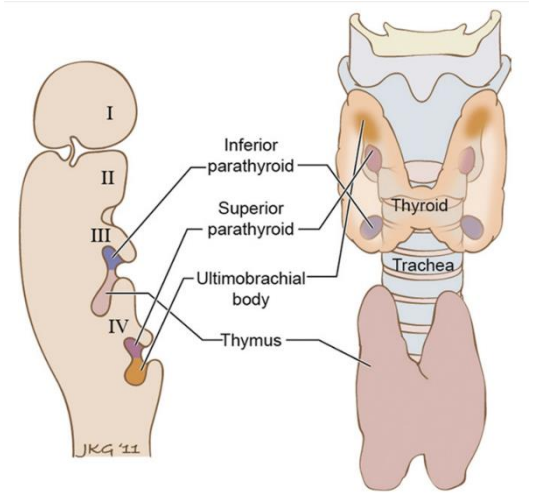


Figure I.5.C : **(Policeni et al., 2012)**

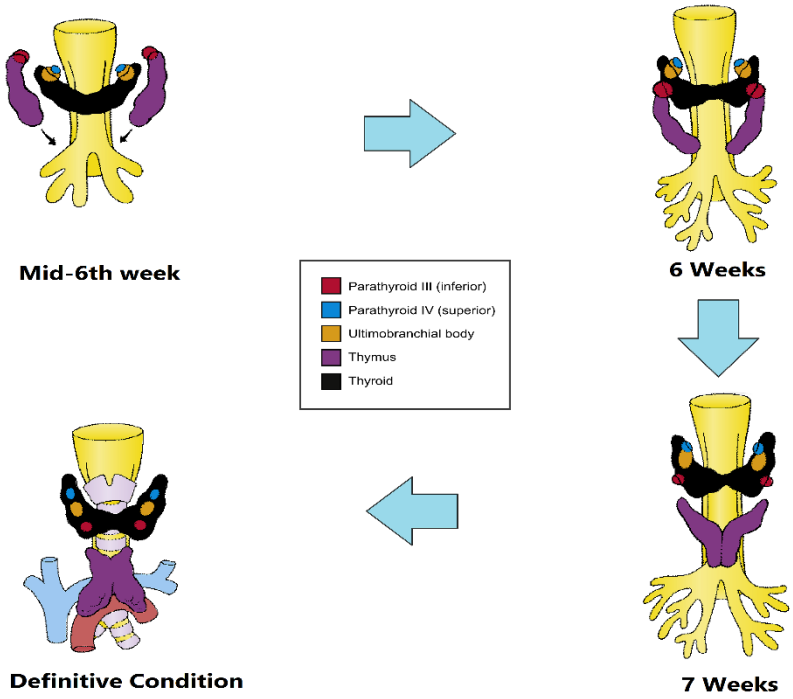


Figure I.5.B : **(Gary et al., 2014)**

Figure I.5: Cite d'origine et emplacement finale des anlage issue des troisièmes et quatrièmes poches pharyngés

Par la suite la Folliculo-genèse, le processus par lequel la thyroïde obtient son histo-architecture finale et qui constitue l'étape morphogénétique finale.

La formation du follicule coïncide avec la différenciation fonctionnelle des cellules et la synthèse de la thyroglobuline. **(Nilsson & Fagman, 2017)**

Le programme de différenciation des TFC n'est achevé que lorsque la glande atteint son emplacement final, En conséquence, les TFC expriment une série de protéines typiques des TFC essentielles à la biosynthèse des hormones thyroïdiennes, Parce qu'il n'y aura aucun autre événement de différenciation dans la vie des TFC, cette dernière différenciation pourrait être appelée différenciation terminale ou fonctionnelle.

Les gènes typiques de cette étape apparaissent selon un modèle temporel donné: thyroglobine (Tg), thyroïde peroxydase (TPO) et récepteur TSH (Tshr) ; symporteur sodium/iodure (NIS) **(De Felice & Di Lauro, 2004)**bien que la production fœtale d'hormones thyroïdiennes ne commence que plus tard, après l'Expression dépendante de la TSH des gènes impliqués dans l'absorption d'iodure (NIS) et l'iodation (TPO) **(Nilsson &Fagman, 2017),** le temp de debut de chaque etapes est resume dans le **Tableau I.1**

Stage morphogénique	Jour embryonnaire
Apparition de l'angle thyroïdien	E20-22
Début de migration du bourgeon tyroidien	E22
Disparition du canal thyréoglosse	E30-40
Fin de migration thyroïdienne	E45-50
Fusion avec les corps ultimobronchiales	E60
Initiation de la folliculogenése	E70

Tableau I.1 : Jour embryonnaire approximative correspondant à chaque étape de morphogenèse lors du développement de la thyroïde**(De Felice & Di Lauro, 2004)**

- **Défaut de développement :**

Au cours du développement embryonnaire, par descente anormale de la glande thyroïde **(Policeni et al., 2012)** Parfois, le primordium thyroïdien (ou une partie de celui-ci) échoue à descendre le long de la voie normale, et la glande se développe dans une position anormale.

La thyroïde ectopique peut être trouvée dans n'importe quel endroit le long du chemin de migration depuis le foramen caecum au médiastin**. (Figure I.6A)** Dans la majorité des cas, la thyroïde ectopique apparaît comme une masse dans le dos de la langue (thyroïde linguale, opérationnelle d'habitude).

Les tissus ectopiques sublinguaux sont moins fréquents; dans ce cas, le tissu thyroïdien est présent dans une position médiane au-dessus (suprahyoïdien), en dessous (infrahyoïdien) ou au niveau de l'os hyoïde **(De Felice & Di Lauro, 2004)**

De plus Au fur et à mesure que le CTG dégénère, une petite partie de tissu résiduel peut persister distalement pour former le lobe pyramidal**(Policeni et al., 2012),** L'échec de ce processus entraîne un conduit thyréoglosse permanant et potentiellement une connexion ouverte entre le foramen caecum de la langue et la glande thyroïde. Cela peut entraîner une accumulation de liquide et une infection.

Les restes du canal après une atrophie incomplète peuvent également subir un changement kystique même en l'absence de communication orale **(Figure I.6B).**

Ces kystes du canal thyréoglosse sont la cause la plus fréquente d'une masse cervicale congénitale **(Collin & Hughes, 2019)**

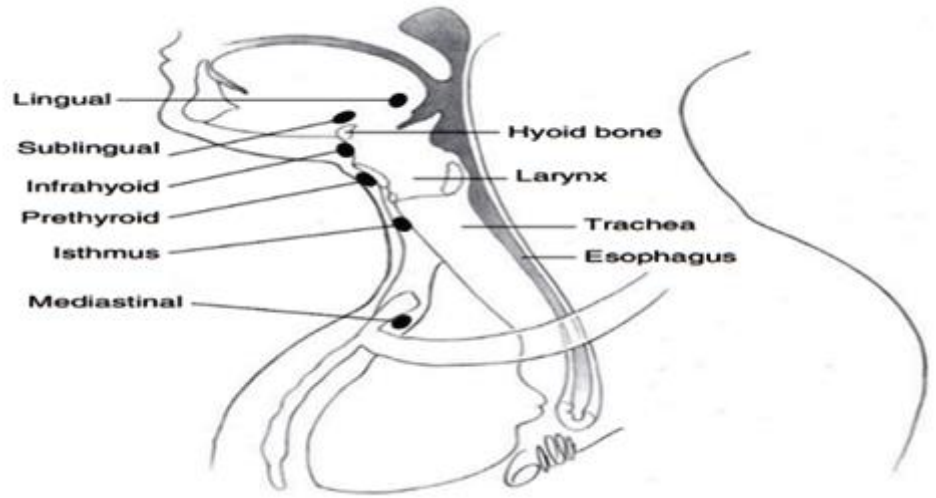


Figure I.6.A : Emplacement ectopique de la thyroïde**(Lewis & Weber, 2012)**

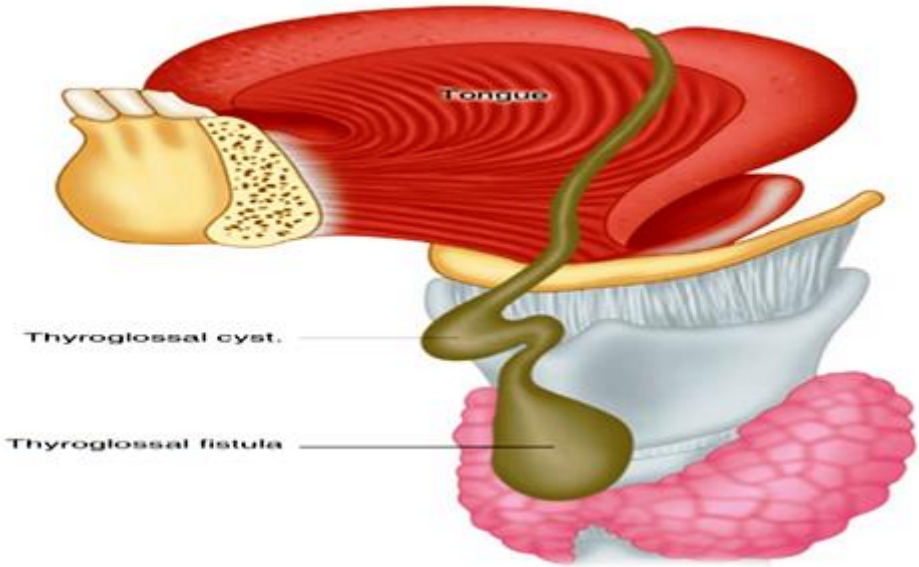


Figure I.6.B : Canalethyréoglosse permanent **(Collin& Hughes, 2019)**

I.3.2. Anatomie :

La glande thyroïde est la plus grande structure corporelle destinée exclusivement à l'activité endocienne **(McKinley et al., 2014)**,Se trouve dans le compartiment viscéral du cou.**(Drake et al., 2019)**

Ce compartiment comprend également le pharynx, la trachée et l'œsophage et est entouré par les couches prétrachéales du fascia**(Drake et al., 2019).**

En arrière, un épaississement de ce fascia attache la glande au cartilage cricoïde, Ce fascia est le ligament (ligament de Berry**)** latéral de la thyroïde **(Stewart & Rizzolo, 2007)**

La glande comprend deux lobes verticaux, localisés de chaque côté de la trachée et réunis à l'avant par un isthme étroit**(Lacour & Belon, 2016),**qui relie les lobes latéraux et traverse les surfaces antérieures des deuxième et troisième cartilages trachéaux**(Drake et al., 2019)**d'où se détache généralement un troisième lobe, la pyramide de Lalouette, qui remonte devant le larynx en direction de l'oshyoïde **(Lacour & Belon, 2016)**

Les lobes latéraux de la glande thyroïde lui confèrent une forme de papillon, Transversalement une forme d'un fer à cheval dont la concavité repose sur la trachée et l'œsophage, vue de face elle a globalement la forme d'un H.**(Ficheux& Beal, 2017)**

C'est une glande superficielle, facile d'accès à la palpation **(Lacour & Belon, 2016)**brun-rougeâtre, molle et friable. Elle mesure environ 6 à 8 cm de haut sur 6 à 8 cm de large pour une épaisseur variant entre 1 cm au niveau de l'isthme et 3 cm au niveau des lobes et Son poids est compris entre 20 et 30 grammes chez l'adulte **(Ficheux& Beal, 2017)**, Le poids étant un peu plus lourd chez les femmes que chez les hommes **(Stewart & Rizzolo, 2007)**, Le poids varie avec l'âge, les saisons, l'apportalimentaire en iodures et, chez la femme, avec la grossesse ,l'allaitement et la ménopause **(Lacour & Belon, 2016)**

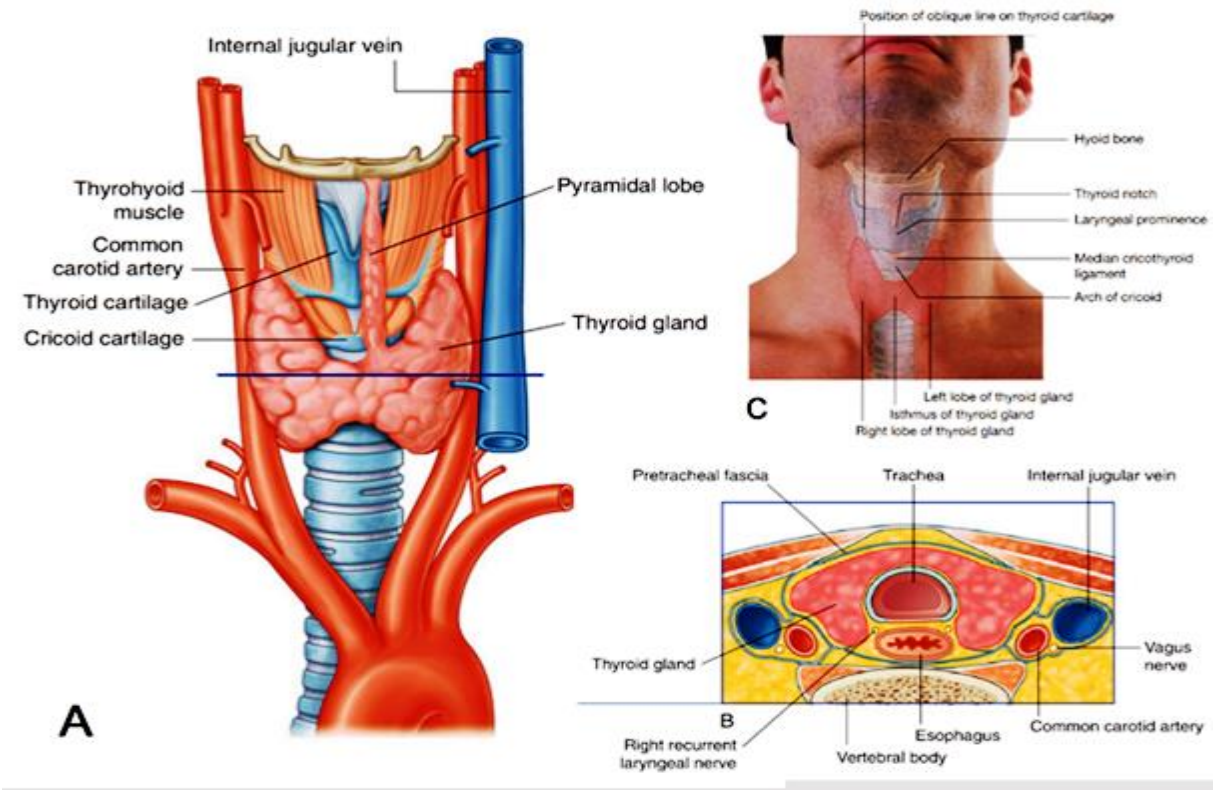


Figure I.7 : position anatomique et forme de la thyroïde **(Drake et al., 2019)**

I.3.2.1.Vascularisation :

Les deux lobes de la glande thyroïde sont richement vascularisés, d'où la coloration rougeâtre de la glande **(McKinley et al., 2014).**

I.3.2.1.1. Artères :

Deux artères principales alimentent la glande thyroïde.

- **Artère thyroïdienne supérieure**: C'est la première branche de l'artère carotide externe. Il descend, en passant le long de la marge latérale du muscle thyrohyoid, pour atteindre le pôle supérieur du lobe latéral de la glande où il se divise en branches glandulaires antérieure et postérieure:
  - La branche glandulaire antérieure passe le long du bord supérieur de la glande thyroïde et anastomoses avec son jumeau du côté opposé à travers l'isthme.
  - La branche glandulaire postérieure passe du côté postérieur de la glande et peut s'anastomoser avec l'artère thyroïdienne inférieure
- **Artère thyroïdienne inférieure** :C'est une branche du tronc thyrocervicale qui monte le long du bord médial du muscle scalène antérieur, passe en arrière de la gaine carotidienne et atteint le pôle inférieur du lobe latéral de la glande thyroïde.

Au niveau de la glande thyroïde, se divises-en:

- branche inférieure, qui alimente la partie inférieure de la glande thyroïde et anastomose la branche postérieure de l'artère thyroïdienne supérieure,
- une branche ascendante, qui alimente la parathyroïde glandes**(Drake et al., 2019)**

Parfois, une petite artère thyroïdienne ima provient du tronc brachiocéphalique ou de l'arc de l'aorte et monte sur la face antérieure de la trachée pour alimenter la glande thyroïde **(Drake et al., 2019)**, Il représente un vaisseau embryonnaire persistant qui disparaît chez la plupart des gens **(Ledbetter& Johnson, 2017)**

I.3.2.1.2. Les veines :

Trois veines drainent la glande thyroïde :

» **La veine thyroïdienne supérieure,** draine principalement la zone alimentée par l'artère thyroïdienne supérieure.

» **Les veines thyroïdiennes moyenne et inférieure**, drainent le reste de la glande thyroïde. Les veines thyroïdiennes supérieure et moyenne se drainent dans la veine jugulaire interne et les veines thyroïdiennes inférieures se vident respectivement dans les veines brachiocéphaliques droite et gauche**(Drake et al., 2019)**

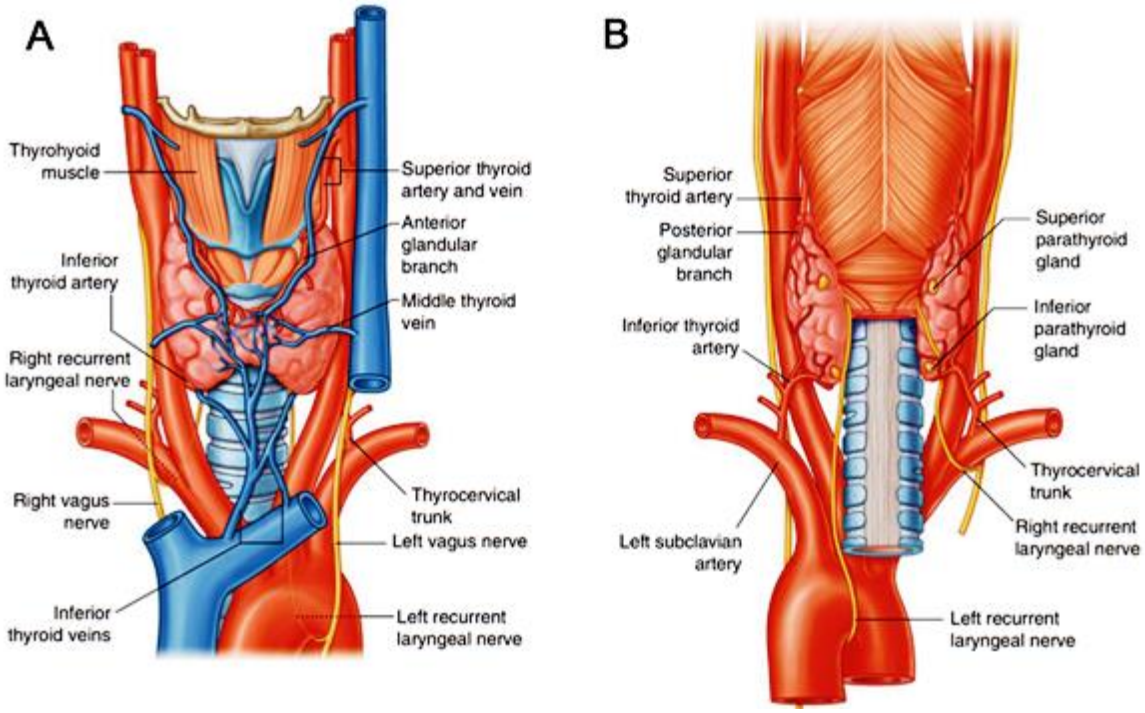


Figure I.8 : Apport artérielles et vasculaires de la thyroïde **(Drake et al., 2019)**

I.3.2.2. Innervation :

La glande thyroïde est étroitement liée aux nerfs laryngés récurrents. Après branchement du nerf vague(X) qui donne naissance à des branches viscérales le long son cours ; Ces branches contribuent aux plexus associés aux viscères thoraciques ou au grand plexus pré-vertébral de l'abdomen et du bassin; et boucle autour de l'artère sous-clavière à droite et de l'arc de l'aorte à gauche, les nerfs laryngés récurrents remontent dans une rainure entre la trachée et l'œsophage.

Avec les branches des artères thyroïdiennes inférieures, les nerfs laryngés récurrents sont clairement liés et peuvent passer à travers des ligaments, un de chaque côté, qui lient la glande thyroïde à la trachée et au cartilage cricoïde du larynx.**(Drake et al., 2019)**

La glande thyroïde reçoit Une innervation sympathique par les rameaux vasculaires des ganglions cervicaux supérieur et moyen accompagnant les artères thyroïdiennes supérieure et inférieure**. (Ficheux& Beal, 2017)**

Le système nerveux ne sert qu'à contrôler les flux sanguins, il ne joue aucun rôle dans la sécrétion des hormones **(Lacour & Belon, 2016)**

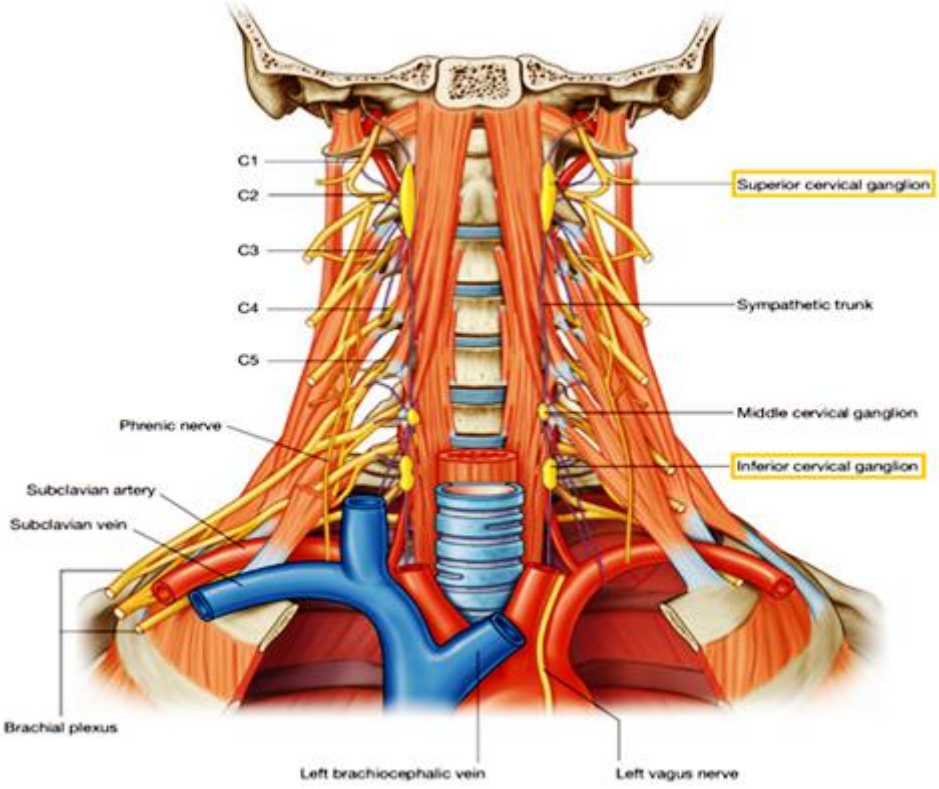


Figure I.9 : Issue de l'apport nerveux de la thyroïde**(Drake et al., 2019)**

I.3.2.3. Drainage lymphatique :

Le drainage lymphatique de la partie latérale de la thyroïde suit l'apport artériel, Ces vaisseaux lymphatiques montent avec l'artère thyroïdienne supérieure ou descendent avec

l'artère thyroïdienne inférieure pour atteindre la chaîne jugulaire des ganglions, Entre ces deux artères, les vaisseaux lymphatiques peuvent passer directement aux nœuds jugulaires. **(Stewart & Rizzolo, 2007)**

L'aspect médial de la glande se draine en haut vers les ganglions digastriques **(Stewart & Rizzolo, 2007)**, la partie inférieure du lobe se draine vers les ganglions lymphatiques prétrachéaux/paratrachéaux **(Ledbetter & Johnson, 2017)** et aux nœuds cervicaux profonds inférieurs au muscle omohyoïdien le long de laveine jugulaire interne.**(Drake et al., 2019)** et aux nœuds brachio-cephalique **(Stewart & Rizzolo, 2007)**

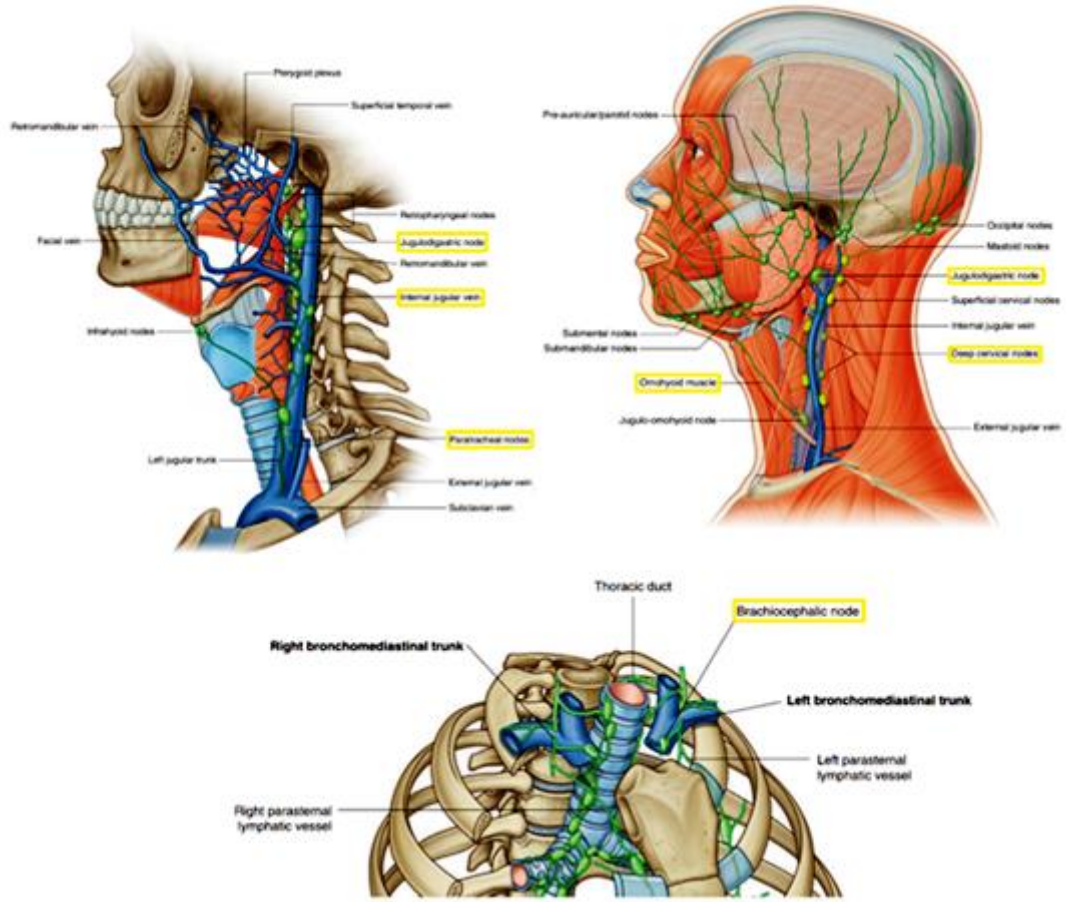


Figure I.10 : Issue de l'apport lymphatique thyroïdien **(Drake et al., 2019)**

I.3.2.4. Les ligaments :

La fixité de la thyroïde est assurée principalement par 3 ligaments thyro-trachéaux, dits ligaments de Grüber :

- **Le ligament médian** est une expansion issue du cartilage cricoïde. Il fixe solidement la face postérieure de l'isthme à la face antérieure de la trachée.

- Les 2 ligaments latéraux sont des expansions de la lame vasculaire de l'artère thyroïdienne inférieure. Ils unissent les lobes latéraux aux faces latérales de la trachée.**(Ficheux& Beal, 2017).**

I.3.3. Histologie :

La glande thyroïde est entourée par une capsule fibreuse externe, d'où partent des travées conjonctives qui divisent la glande en lobules.

Ces lobules sont formés par l'assemblage de follicules qui **(Lacour & Belon, 2016)** sont séparés par un mince stroma de tissu conjonctif **(Arrangoiz et al., 2018)**, Entre les follicules, se trouvent des vaisseaux sanguins, des vaisseaux lymphatiques, des fibres nerveuses.**(Lacour & Belon, 2016)**

Ces follicules constituent donc les unités de base et sont au nombre de **3 × 10*6**. Chaque follicule a la forme d'une sphère **(Figure I.11)** dont le diamètre varie de 200 à 300 µm; Au centre du follicule, se trouve le colloïde, une substance gélatineuse **(Lacour & Belon, 2016)** se compose principalement de la glycoprotéine, la thyroglobuline **(Hall & Hall, 2021)**et contient pratiquement tout l'iode thyroïdien**. (Lacour & Belon, 2016)**

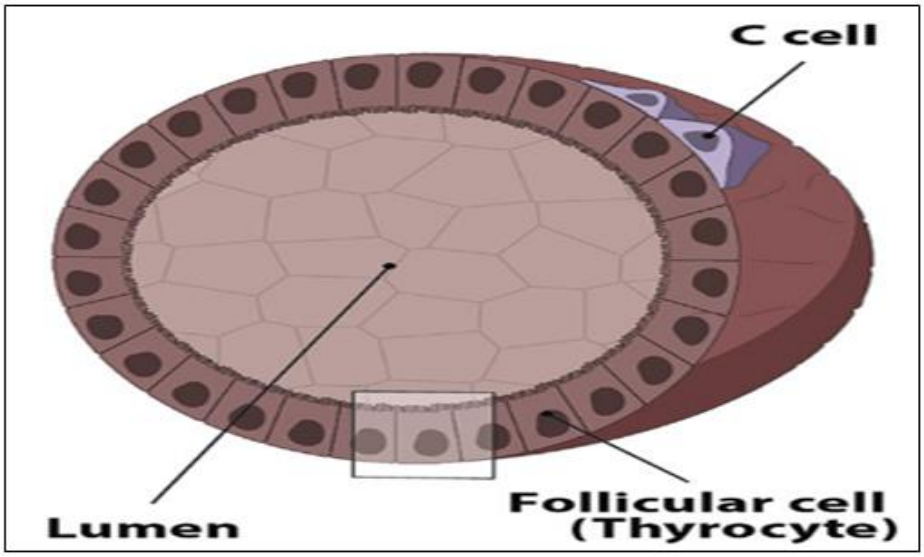


Figure I.11 : Forme d'un follicule**.(Carvalho & Dupuy, 2017)**

Les follicules sont formés par une monocouche de cellules épithéliales polarisées, appelées thyrocytes, qui entourent la lumière centrale du follicule.

La lumière est délimitée par la surface apicale des thyrocytes qui sont reliés entre eux par des jonctions serrées empêchant la "fuite" du contenu de la lumière dans l'espace extra-folliculaire.

La face externe du follicule est fermée par les membranes plasmatiques basolatérales des thyrocytes**. (Szanto et al., 2019)**

En fonction de l'activité sécrétoire Il est entouré par une rangée unique de cellules épithéliales cubiques, les thyréocytes, qui ont une double polarité, puisqu'ils sont capables de déverser leur sécrétion vers le colloïde interne à travers la membrane apicale pourvue de microvillosités et vers les capillaires externes au follicule, leurs épaisseur est plus ou moins grande en fonction de leur activité de synthèse (en moyenne 15 µm).

Ces cellules se caractérisent par**(Lacour & Belon, 2016)** un cytoplasme acidophile pâle ou amphiphile dans lequel les corps lysosomaux, les granules et les vacuoles sécrétoires sont évidents.**(Benvenga et al., 2018)**, un réticulum endoplasmique rugueux et un appareil de Golgi très développés**(Arrangoiz et al., 2018)**, témoignant d'une capacité de synthèse protéique très importante.**(Lacour & Belon, 2016)**.

Lorsque la glande est inactive, le colloïde est abondant, les follicules sont gros et les cellules qui les tapissent sont plates.

Lorsque la glande est active, les follicules sont petits, les cellules sont cuboïdes ou cylindriques, et les zones où le colloïde est activement réabsorbé dans les thyrocytes sont visibles sur l'histologie comme des «lacunes de réabsorption» **(Hall & Hall, 2021)**

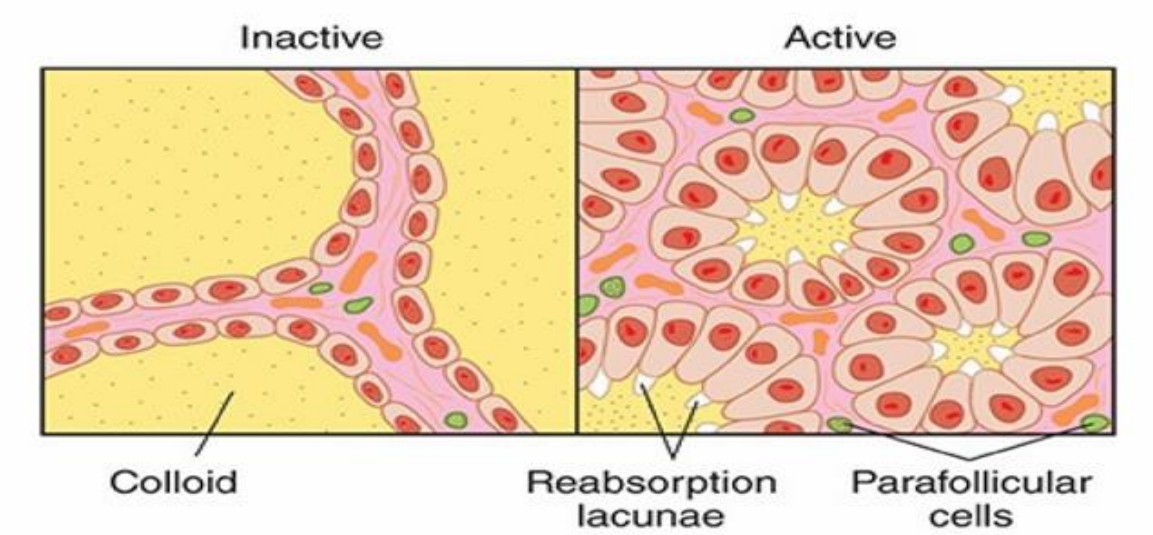


Figure I.12 : L'apparence de la glande lorsqu'elle est inactive (à gauche) et sécrétant activement (à droite) **(Barrett et al., 2019)**

Le deuxième groupe de cellules sécrétrices thyroïdiennes est constitué des cellules para-folliculaires ou C, dérivées de la crête neurale, qui contiennent et sécrètent l'hormone calcitonine **(Arrangoiz et al., 2018)** , une hormone polypeptidique non iodée, impliquée dans l'homéostasie phosphocalcique **(Lacour & Belon, 2016)** Ils sont situés en tant que cellules individuelles **(Arrangoiz et al., 2018)** dispersées dans le parenchyme périfolliculaire **(Lacour**

& Belon, 2016), ou s'agglutinent en petits groupes dans le stroma inter-folliculaire (dans les pôles supérieurs des lobes thyroïdiens).**(Arrangoiz et al., 2018)**

Les cellules para-folliculaires ou C représentent environ 0,1% de la glande thyroïde, identifiant dix cellules para-folliculaires par champ de faible puissance chez l'adulte.

Les cellules para-folliculaires sont plus abondantes chez les nouveau-nés, diminuent en nombre chez les adultes, pour augmenter et apparaître sous forme d'agrégats nodulaires après 60 ans .Les cellules C **(Arrangoiz et al., 2018)** une forme ovoïde, à noyau clair et à cytoplasme riche en grains **(Lacour & Belon, 2016)** des noyaux ovales et sont difficiles à identifier avec la coloration H&E, donc une coloration pour la calcitonine est utilisée pour leur identification **(Arrangoiz et al., 2018)**.

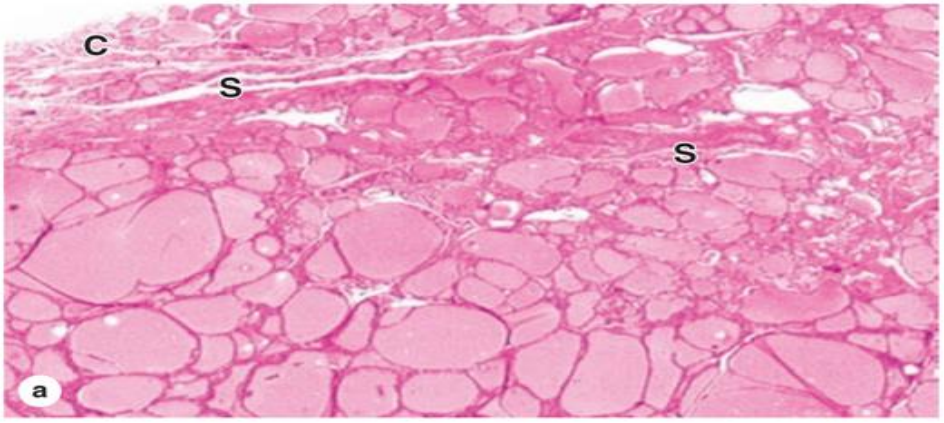


Figure I.13.A : Vue d'une coupe histologique de la thyroide (C) capsule (S) travée **(Mescher, 2018)**

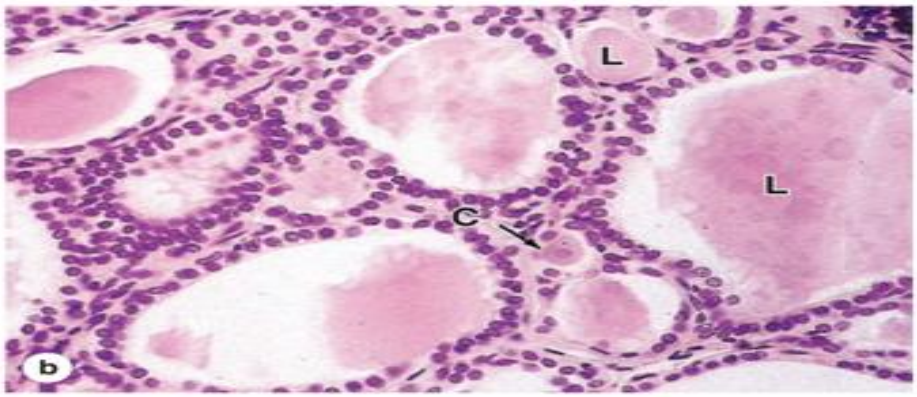


Figure I.13.B : Vue d'une coupehistologique de la thyroide (L) coloide (C) cellule para-folliculaire **(Mescher, 2018)**

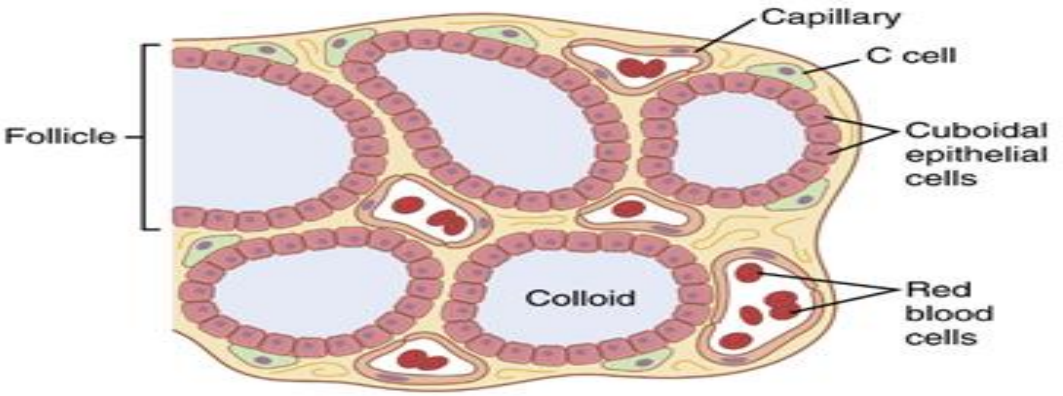


Figure I.13.C : Schéma d'une vue histologique du tissue thyroïdien **(Hall & Hall, 2021)**

I.3.4. La Parathyroïde

Les glandes parathyroïdes (para: à côté de) sont de petites masses de tissu glandulaire **(Tortora et al., 2016)**, ovales à réniformes, molles et de couleur brun jaune clair. Ils mesurent entre 2 et 7 mm de longueur, 2 et 4 mm de largeur et 0,5 et 2 mm d'épaisseur **(Baloch & Livolsi, 2015)**, partiellement enfoncées dans la face postérieure de la glande thyroïde. Habituellement, deux glandes parathyroïdes, une supérieure et une inférieure, sont attachées à chacun des deux lobes de la glande thyroïde **(Tortora et al., 2016)**.

Les parathyroïdes se présentent normalement sous forme de quatre nodules, mais certaines personnes n'en ont que deux, alors que d'autres en ont six **(McKinley et al., 2014)**,Le poids des glandes parathyroïdes peut varier de quelques milligrammes à plus de 70 mg (moyenne: environ 35 à 55 mg); le poids dépend fortement du sexe, de la race et de l'état nutritionnel de l'individu. Le poids combiné moyen de tous les parathyroïdes chez le mâle adulte normal est d'environ 120 mg et chez les femmes de 145 mg .**(Baloch& Livolsi, 2015)**

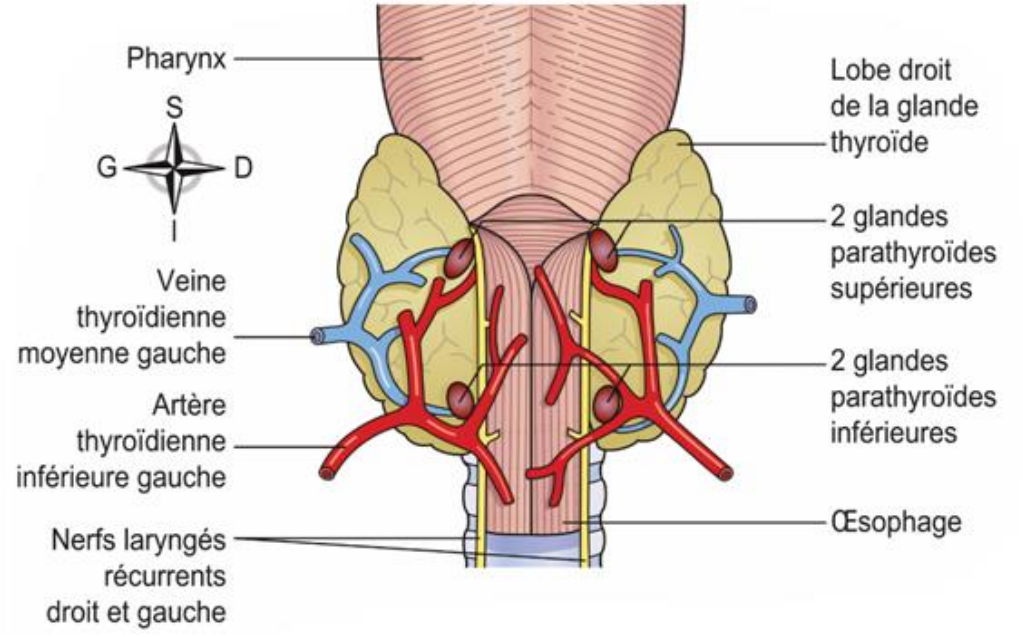


Figure I.14 : Schéma anatomique des glandes parathyroïdes **(WAUGH et al., 2015)**

Une fine capsule fibreuse enveloppe chaque parathyroïde et s'étend dans leparenchyme en le délimitant en plusieurs lobules**.(Baloch& Livolsi, 2015)**

Les glandes parathyroïdes sont constituées de cellules parenchymateuses, de cellules graisseuses et de stroma fibro-vasculaire.

Les cellules parenchymateuses sont généralement disposées en nids et cordons, nourris par un riche réseau capillaire**(Baloch & Livolsi, 2015).**

Les cellules fonctionnelles de la parathyroïde sont principalement du type cellulaire principal (Chiefcells) **(Baloch&Livolsi, 2015),**qui libèrent la parathormone (PTH, parathyroid hormone), ou hormone parathyroïdienne **(Tortora et al., 2016).**

Bien que d'autres populations cellulaires (cellules oxyphiles, cellules claires et cellules oxyphiles transitionnelles) **(Mescher, 2018)**soient également trouvées **(Baloch & Livolsi, 2015)**

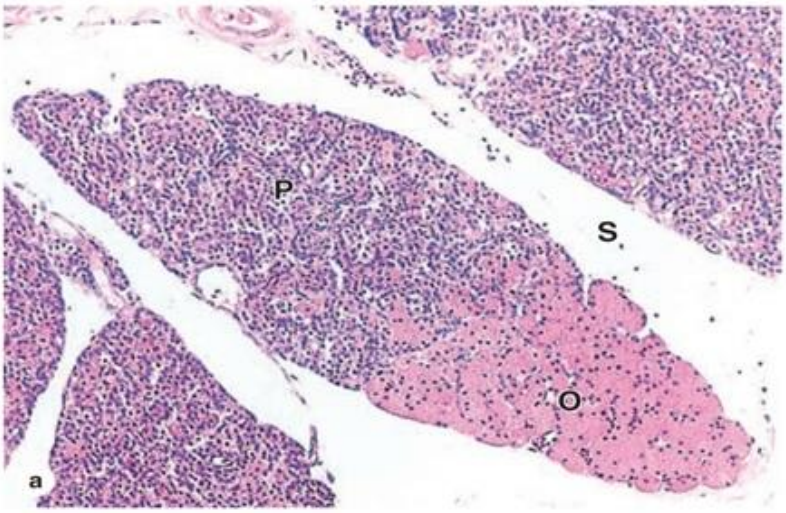


Figure I.15.A : Vue d'une coupe histologique de la glande parathyroïdienne (P) cellule principale (O) cellule oxophille **(Mescher, 2018)**

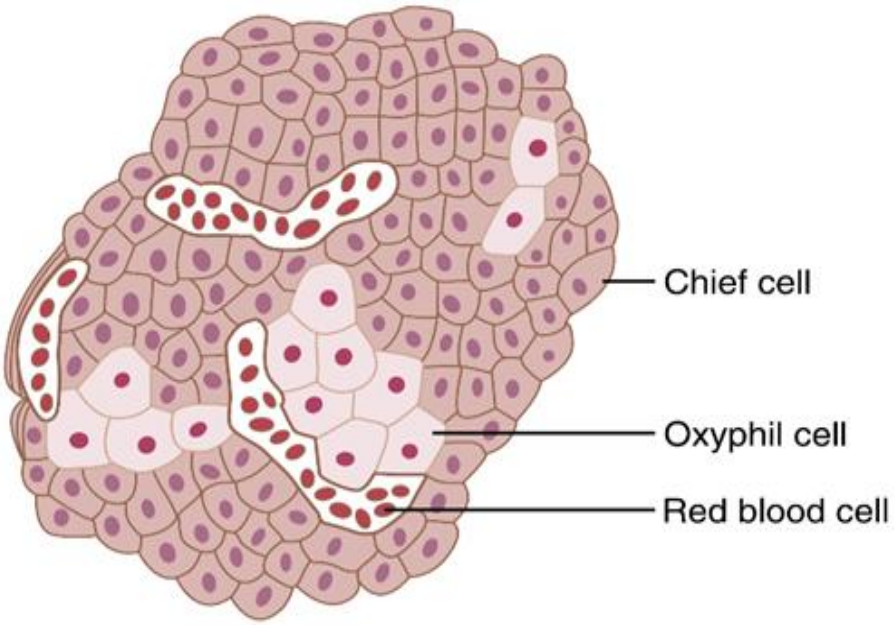


Figure I.15.B : Schéma de l'histologie des types cellulaires des glandes parathyroïdes **(Hall & Hall, 2021)**

La fonction endocrinienne des glandes parathyroïdes est contrôlée par le taux de calcium libre ou ionisé dans la circulation et, dans une moindre mesure, le taux de vitamine D activée.

La PTH a pour fonction d'augmenter les taux de calcium circulant, Les récepteurs de la PTH dans les tubules contournés du rein augmentent l'absorption du calcium dans les tubules rénaux, diminuent l'absorption du phosphate et augmentent l'activation rénale de la vitamine D, qui à son tour induit la libération de calcium des os et l'absorption du calcium dans l'intestin. Les récepteurs de la PTH sur les ostéoblastes dans l'os sécrètent des facteurs

paracrines qui stimulent la résorption osseuse ostéoclastique et la libération de calcium.**(Cipriani, 2014).**

I.3.5. Axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien :

L'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (HPT) principalement fonctionnent pour maintenir des niveaux normaux et circulants d'hormone thyroïdienne essentielle à la fonction biologique de tous les tissus**(Fekete & Lechan, 2014)**qui sont importants pour le métabolisme, la production de chaleur, le bon développement et la différenciation des cellules et la croissance.**(Ikegami et al., 2019)**

I.3.5.1.Organisation de la machinerie centrale de régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien :

I.3.5.1.1. L'hypothalamus :

Plusieurs zones du cerveau, mais principalement des neurones situés dans une zone connue sous le nom de noyau para-ventriculaire (PVN), situé aux limites dorsales du troisième ventricule, de l'hypothalamus sont à la devanture de l'axe HPT

Le PVN est divisé en deux types de neurones: le parvocellulaire avec les neurones hypophysiotropes et les neurones magnocellulaires.

Les neurones hypophysiotropes, synthétise L'hormones Thyrotropin-releasing hormone (TRH) et autres, et le libèrent dans la circulation porte hypophysaire dans l'éminence médiane atteignant ainsi l'hypophyse antérieure, et les cellules neurosécrétrices magnocellulaires ont des projections directement dans l'hypophyse postérieure, où les cellules libèrent de l'ocytocine et de la vasopressine.**(Ortiga-Carvalho et al., 2016) (Bonomi et al., 2019).**

Le TRH un tripeptidepyro-Glu-His-Pro contenant l'acide aminé modifié pyro-Glu, est le principal stimulateur de la synthèse et de la libération de la thyrotropine (TSH) par l'hypophyse antérieure.

Le TRH est aussi trouvé dans de d'autre tissus, y compris le cortex cérébral, plusieurs zones du tractus gastro-intestinal et les cellules β du pancréas. **(Ortiga-Carvalho et al., 2016)(Boron & Boulpaep, 2016)**

L'action de TRH est médiée via un récepteur membranaire TRH-R un RCPG principalement couplé à la protéine Gq/11, dont seul un variant TRH-R1 a été identifié, chez l'homme ,Lors de la liaison à TRH , il médie via la protéine Gq / 11 la stimulation de la phospholipase C (PLC) induisant la mobilisation et augmentation des concentrations du Ca2+ intracellulaire par accumulation intracellulaire du inositol triphosphate (IP3), fromation du

diacylglycérol (DAG), et l'activation subsequente de la phosphokinase C (PKC) dans les cellules cibles.**(Ando, 2016)(Bonomi et al., 2019)**

Le TRH a une demi-vie très courte qui de 2 à 6 min, il est rapidement inactivé par la proline endopeptidase, la pyroglutamyl peptidase I (PPI) et le PPII lié à la membrane, qui hydrolyse la TRH active dans l'hypothalamus et l'hypophyse.**(Bonomi et al., 2019)**.

I.3.5.1.2. L'hypophyse

Les cellules thyrotrophes (cellules basophiles) de l'hypophyse antérieure exprime le récepteur TRHR, sont activation par TRH stimule à la fois la synthèse et la libération de La Thyrotropin (thyréostimuline,TSH). **(Szkudlinski et al., 2002)(Fliers et al., 2014)(Boron & Boulpaep, 2016)(Braverman et al., 2020) (Bonomi et al., 2019),** une glycoprotéine de 28 à 30 kDa Compose de deux sous unite La sous-unité -α humaine commune et la sous-unité TSH-β, un membre de la famille des hormones glycoprotéiques qui comprend l'hormone folliculo-stimulante (FSH), la LH et l'hCG. **(Szkudlinski et al., 2002),** TSH Libérée dans la circulation est le principal régulateur de la biosynthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes par la thyroïde**(Braverman et al., 2020).**

Les neurone shypophysiotropes et thyrotrophes sont importantes dans la régulation de la synthèse des TH, **(Bonomi et al., 2019).** mais les hormones thyroïdiennes circulants jouent également un rôle central dans l'axe HPT exercent une rétroaction de contrôle sur leurs sécrétion de TRH et TSH **(Ortiga-Carvalho et al., 2016)(Boron & Boulpaep, 2016)**, de plus L'expression des récepteurs TRH sur les thyrotropes est régulée par les TH mais pas par la TRH

I.3.5.1.3. La thyroïde

La TSH est le principal régulateur hormonal de la fonction thyroïdienne globale. La cascade d'événements est initiée par l'interaction de la TSH avec son récepteur (TSHR) qui est exprimé sur la membrane basolatérale des cellules folliculaires.

TSHR est un récepteur couplé au protéine G ; son activation conduit via Gsα à l'activation de cibles dans le cytosol et le noyau, régulant ainsi la croissance, la différenciation et la sécrétion hormonale des thyrocytes, et alternativement via Gq/11 induit la génération de H2O2 et l'iodation. **(Braverman et al., 2020)**

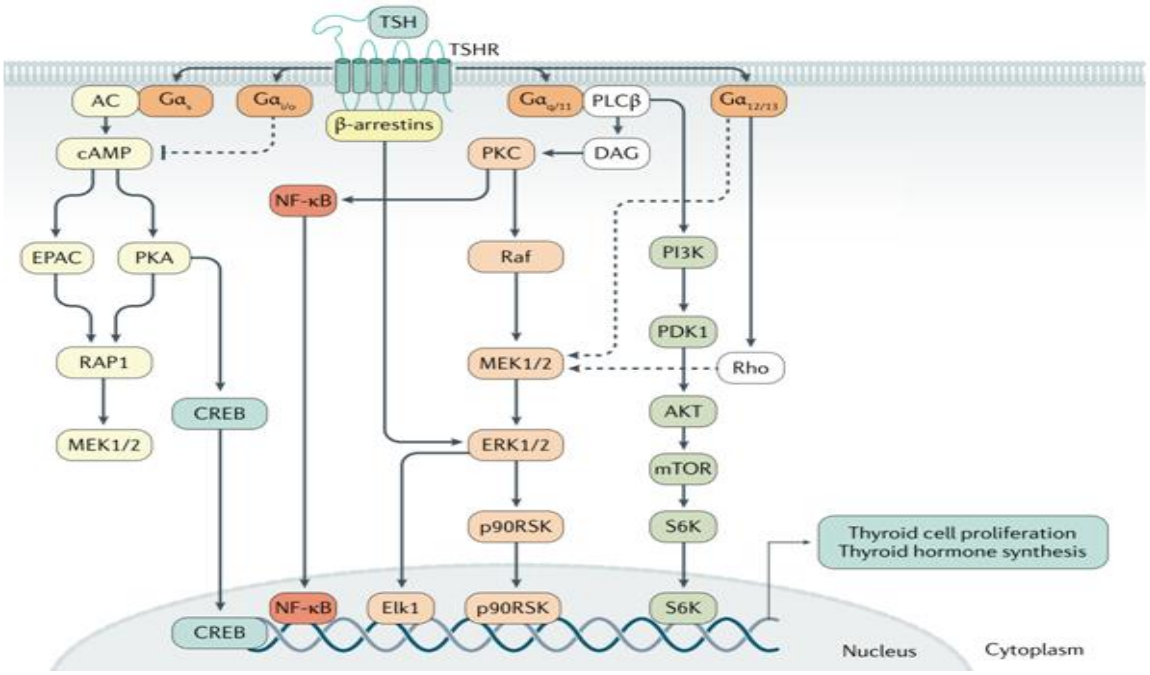


Figure I.16 : Voies induite par interaction du TSH et sont récepteur

(Davies et al., 2020)

a) Structure des Hormones thyroïdiennes :

Il existe trois formes d'hormones thyroïdiennes, Ils sont composés d'un cycle phényle (anneau externe) attaché via une liaison éther à une molécule de tyrosine (anneau interne) **(FigureI.17)**, Les deux formes biologiquement actives sont la thyroxine (T4) et la 3;5;3'-triiodothyronine (T3), Pendant ce temps, la forme inactive est la 3;3';5'-triiodothyronine (T3 inverse [rT3]). La demi-vie des hormones thyroïdiennes est d'environ 7 jours pour la T4 et de quelques heures pour la T3, Cela peut varier en raison de changements dans la liaison aux protéines.**(Pillai & Debono, 2020)**

Environ 93 % des hormones métaboliquement actives sécrétées par la glande thyroïde sont la thyroxine et 7 % sont la triiodothyronine, Cependant, presque toute la thyroxine est finalement convertie en triiodothyronine dans les tissus.**(Hall & Hall, 2021)**T4 fait partie du squelette peptidique de la molécule de thyroglobuline, tout comme T3 et rT3. Le clivage des deux liaisons peptidiques indiquées libérerait T4.**(Boron& Boulpaep, 2016)**

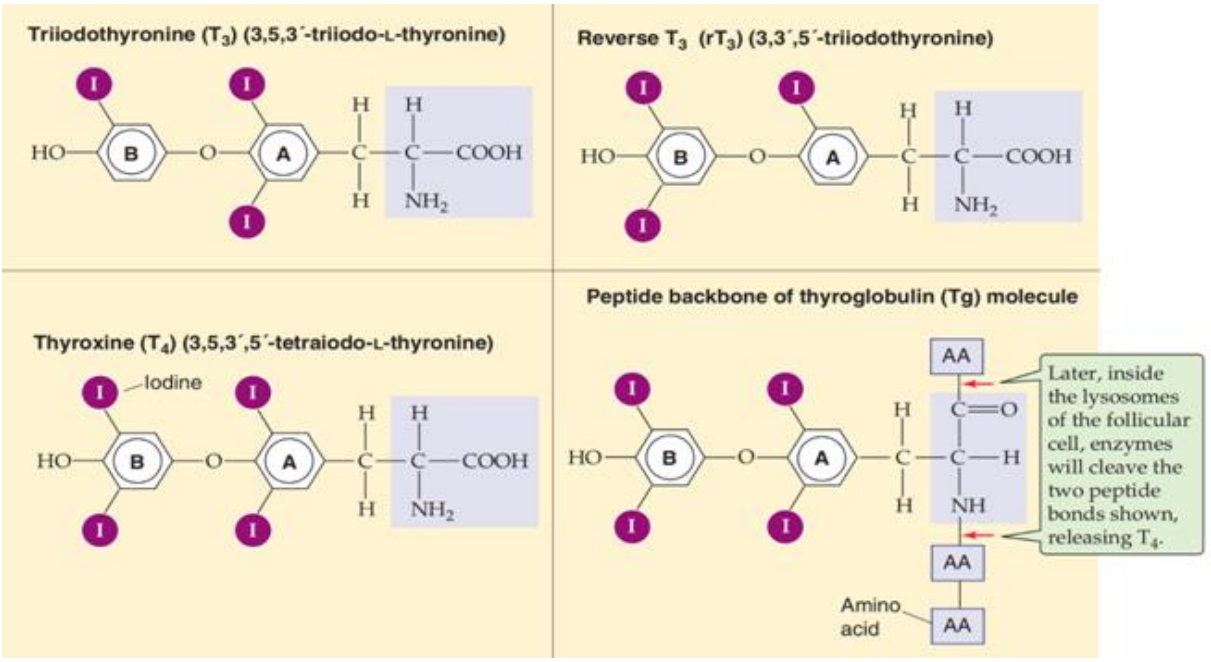


Figure I.17 :Structure des hormone thyroidienne **(Boron & Boulpaep, 2016)**

b) Synthèse des hormones thyroïdiennes :

L'hormone thyroïdienne est synthétisée d'une manière très différente des autres hormones qui utilisent des voies de signalisation similaires (c'est-à-dire les hormones stéroïdes).**(Zoeller et al., 2007)**

La synthèse de T4 et T3 implique plusieurs évènements majeurs :

- **Piégeage D'iodure :** L'iodure est le composant principal des hormones thyroïdiennes et un apport suffisant en iodure est nécessaire pour permettre la synthèse des hormones thyroïdiennes.**(Ilie, 2020)**

La synthèse des hormones thyroïdiennes commence par le piégeage de l'iode par la glande thyroïde.**(Boron & Boulpaep, 2016),** Une fois ingéré, l'iodure inorganique est facilement absorbé de l'intestin dans le sang et est sélectivement accumulé par les cellules folliculaires de la thyroïde.**(Norris & Carr, 2013)**

La membrane basale de la cellule thyroïdienne a la capacité spécifique de pomper activement l'iodure vers l'intérieur de la cellule, Ce pompage est réalisé par l'action d'un symporteur sodium-iodure.**(Hall &Hall, 2021),**le Co transporteur ou symporteur Na/I (NIS ou SLC5A5), une protéine membranaire intégrale de 13 segments transmembranaires**,** situé au niveau de la membrane basolatérale (face au sang) de la cellule folliculaire thyroïdienne. **(Boron & Boulpaep, 2016)** pour transporter l'iodure contre le gradient de concentration la pompe sodium-potassium adénosine triphosphatase (Na+/K+ ATPase), qui pompe le sodium

hors de la cellule, établissant ainsi une faible concentration de sodium intracellulaire et un gradient pour une diffusion facilitée du sodium dans la cellule par le NIS agissant comme source d'énergie.**(Hall & Hall, 2021)** Ce processus nécessite également un canal potassique actif constitutif composé des sous-unités KCNQ1 et KCNE2 favorisant l'efflux de potassium.**(Pesce& Kopp, 2014)**

Le NIS membranaire permet à la glande thyroïde humaine de maintenir une concentration d'iodure libre 30 à 40 fois supérieure à celle du plasma. L'action du NIS est stimulée physiologiquement par la TSH, De grandes quantités d'iodure suppriment à la fois l'activité NIS et l'expression du gène NIS, représentant des mécanismes d'autorégulation de l'iode**. (Ilie, 2020)**

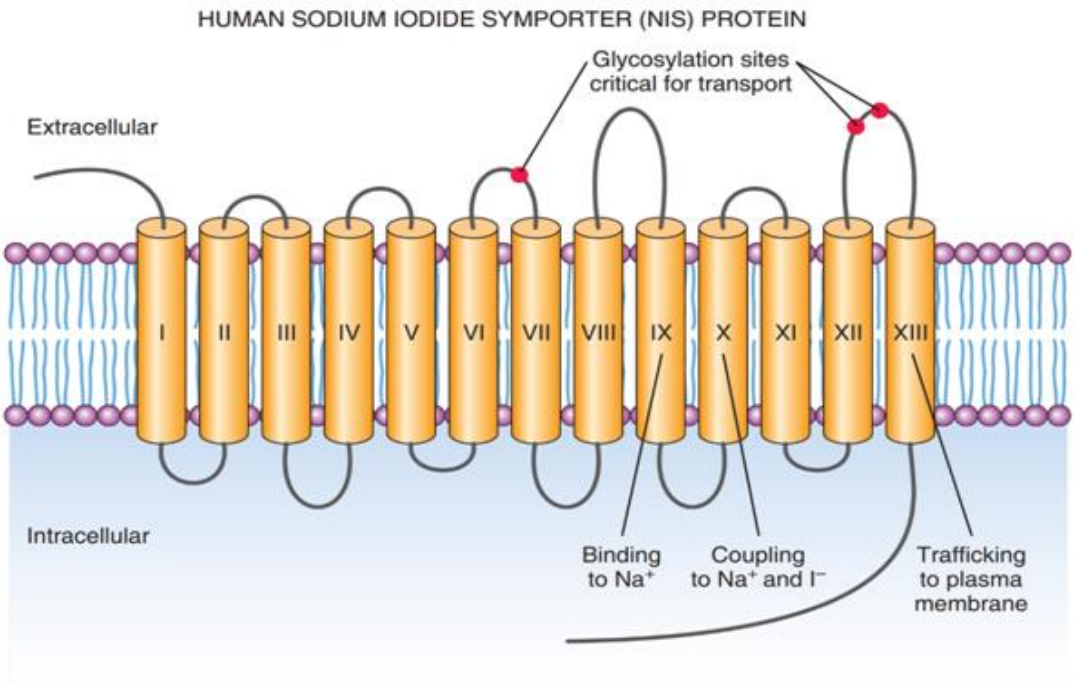


Figure I.18: La structure du symporteur NIS**(Norris & Carr, 2013)**

➢ **Formation et sécrétion de thyroglobuline:** Chez l'homme, la principale source originale d'hormones thyroïdiennes est l'iodoglycoprotéine thyroglobuline, Qui est la protéine la plus fortement exprimée dans la glande thyroïde. **(Citterio et al., 2019)**

La TG se trouve principalement sous la forme d'un homo-dimèreglycoprotéique de haut poids moléculaire (660 kDa, TG 19S) composé de deux sous-unités de 330 kDa chacune.**(Carvalho & Dupuy, 2017),** La séquence de TG est dominée par un certain nombre de domaines riches en cystéine, qui ont été nommés répétitions de type 1, 2 et 3 de type thyroglobuline.

Les répétitions de TG sont espacées par des domaines de liaison et connectées à un domaine de type choline estérase (ChEL) C-terminal, Suite à l'arrangement des domaines dans lecontexte de la structure 3D de TG, nous avons défini cinq régions TG : NTD(domaine N-terminal), Core, Flap, Arm et CTD (domaine C-terminal).**(Coscia et al., 2020)**

Les chaînes polypeptidiques Tg néo-synthétisées entrant dans la lumière du réticulum endoplasmique rugueux (RER) sont soumises à une glycosylation centrale, se dimérise et sont transférées dans l'appareil de Golgi où elles subissent une glycosylation terminale. L'iodation et la formation d'hormones de Tg se produisent à la limite membrane plasmique apicale-lumière et les molécules matures contenant des hormones sont stockées dans la lumière folliculaire, où elles constituent la majeure partie du contenu colloïdal du follicule thyroïdien**(Rousset et al., 2000)** , Sur environ 30 tyrosines iodées dans la TG par monomère (sur 66), seul un petit nombre est hormonogène, c'est-à-dire qu'il est un substrat pour la formation de la TH.

Dans les sites hormonogènes, après iodation, le cycle aromatique d'un donneur de di- (ou mono-) iodo-tyrosine est transféré à un accepteur proximal de di-iodo-tyrosine, formant ainsi l'hormone T4 (ou T3).**(Coscia et al., 2020)**

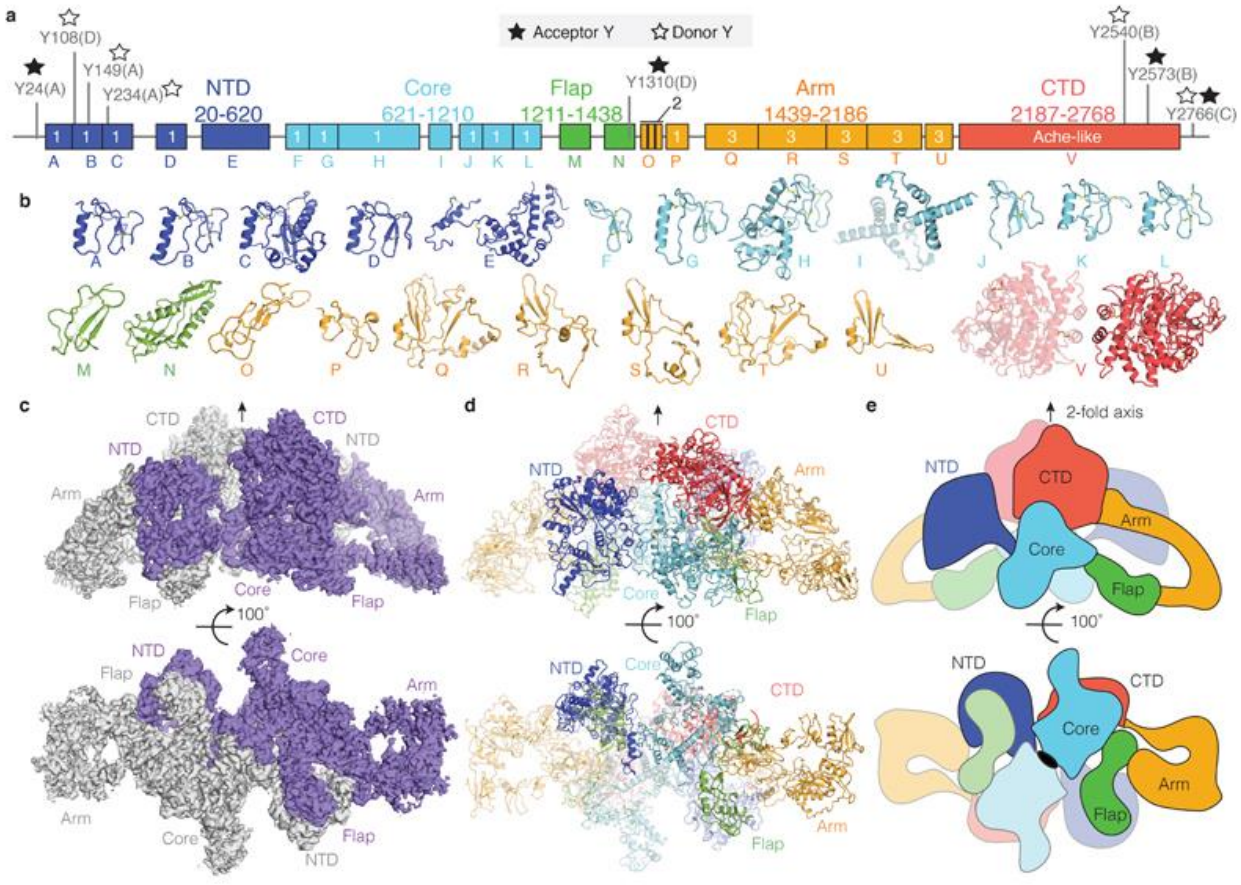


Figure I.19: Schema des domaine de la sequance peptidique et structure tridimentionnelle

de la thyroglobine **(Coscia et al., 2020)**

➢ **Libération apicale d'iodure :** Pour que l'iodure (I-) intracellulaire soit couplé à la Tg, il doit traverser la membrane apicale et pénétrer dans l'espace folliculaire. **(Fong, 2015)**Après son afflux dans les thyrocytes, l'iodure est ensuite transféré du cytoplasme à travers la membrane plasmique apicale vers la lumière folliculaire dans un processus appelé « efflux d'iodure », qui peut être médié par plus d'un canal apical**. (Carvalho & Dupuy, 2017),** L'efflux d'iodure à la membrane apicale est rapidement accéléré par la thyréostimuline (TSH) qui active des voies de signalisation distinctes [protéine kinase A (PKA) et C (PKC), stimulation dépendante du calcium]**. (Silveira & Kopp, 2015),** quatre protéines de transport candidates contribuent à l'objectif global de médiation du flux d'iodure I- de la cellule à lumière folliculaire :

1- pendrine (SLC26A4 ; PDS), 2- régulateur de conductance transmembranaire de la mucoviscidose (CFTR), 3- l'anoctamine, (TMEM16A) et 4- transporteur d'acide sodium-monocarboxylique (hAIT; SMCT1; SLC5A8)**.(Fong, 2015),** cependant, le niveau de participation de chacun au transport de l'iodure dans les thyrocytes n'est pas encore clair**(Braverman et al., 2020)**

- **La Pendrine:** (SLC26A4) est un échangeur couplé électroneutre iodure/chlorure, iodure/bicarbonate et chlorure/bicarbonate**.(Pesce& Kopp, 2014),** L'iodure est son anion préféré, même en présence de concentrations élevées de chlorure, l'iodure est transporté**.(Silveira & Kopp, 2015)**
- **CFTR:** est régulée par une phosphorylation dépendante de l'AMP cyclique (AMPc) et médiée par la protéine kinase A. **(Fong, 2015),** Bien qu'il puisse transporter directement l'iodure, son rôle principal pourrait consister à fournir du chlorure comme contre-ion pour l'échange chlorure/iodure dépendant de la pendrine**.(Silveira & Kopp, 2015)**
- **TMEM16A:** est un canal de chlorure activé par le Ca2+, le mécanisme d'activation semble impliquer la calmoduline, ainsi que la liaison directe au calcium ; il a une affinité préférentielle pour l'iodure par rapport au chlorure, il ne nécessite pas d'anions chlorure pour promouvoir la libération d'iodure ; il agit comme un canal d'iodure et non en modulant indirectement les flux d'iodure par la pendrine. **(Silveira & Kopp, 2015)**
- **SLC5A8:**La capacité de SLC5A8 à conduire des anions, y compris (I-), et sa sélectivité lyotropique montre une préférence pour (I-) par rapport à (Cl-) ; ceci

soulève la possibilité que SLC5A8 puisse effectivement faciliter une composante de la sortie apicale de l'iodure (I-) dans la thyroïde. **(Fong, 2015)**

- **génération de peroxyde d'hydrogène :** Le peroxyde d'hydrogène (H2O2) est essentiel pour l'oxydation de l'iodure, son organification et la réaction de couplage.**(Carvalho & Dupuy, 2017)** H2O2 est généré par des NADPH oxydases situées dans la membrane plasmique apicale, appelées oxydase double 1 (DUOX1) et DUOX2 **(Colin et al., 2013)**, implique l'oxydation du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) réduit **(Kopp & Solis-S, 2009)**, produisent du peroxyde d'hydrogène en transférant des électrons du NADPH intracellulaire à l'oxygène extracellulaire **(Wu et al., 2021)** utilisant le flavine adénine dinucléotide (FAD) comme cofacteur **(Kopp & Solis-S, 2009)** Les protéines DUOX1-2 sont fortement exprimées dans le tissu thyroïdien et catalysent la production de peroxyde d'hydrogène, qui est important pour la biosynthèse de l'hormone thyroïdienne **(Wu et al., 2021)**, mais le niveau d'expression de DUOX2 est cinq fois plus élevé que celui de DUOX1 **(Szanto et al., 2019)**, Les deux enzymes possèdent septe domaine transmembranaire, un domaine extracellulaire NH2-terminal de type peroxydase (également appelé domaine N-terminal de type TPO), la région C-terminale contient le noyau catalytique de la NADPH oxydase , possèdent des motifs de liaison au calcium EF-hand dans leur première boucle intracellulaire **(Colin et al., 2013)**.

La fonction de la protéine DUOX nécessite des interactions physiques avec une protéine auxiliaire appelée facteur de maturation de la double oxydase (DUOXA) **(Wu et al., 2021),** DUOXA1 et DUOXA2 qui forment des hétérodimères avec DUOX1 et DUOX2, respectivement **(Szanto et al., 2019),** permettant la maturation et la localisation correcte de DUOX à la membrane plasmique. L'activité de DUOX est régulée par la concentration de calcium qui interagit avec les domaines EF-hand intracellulaire**(Wu et al., 2021)**

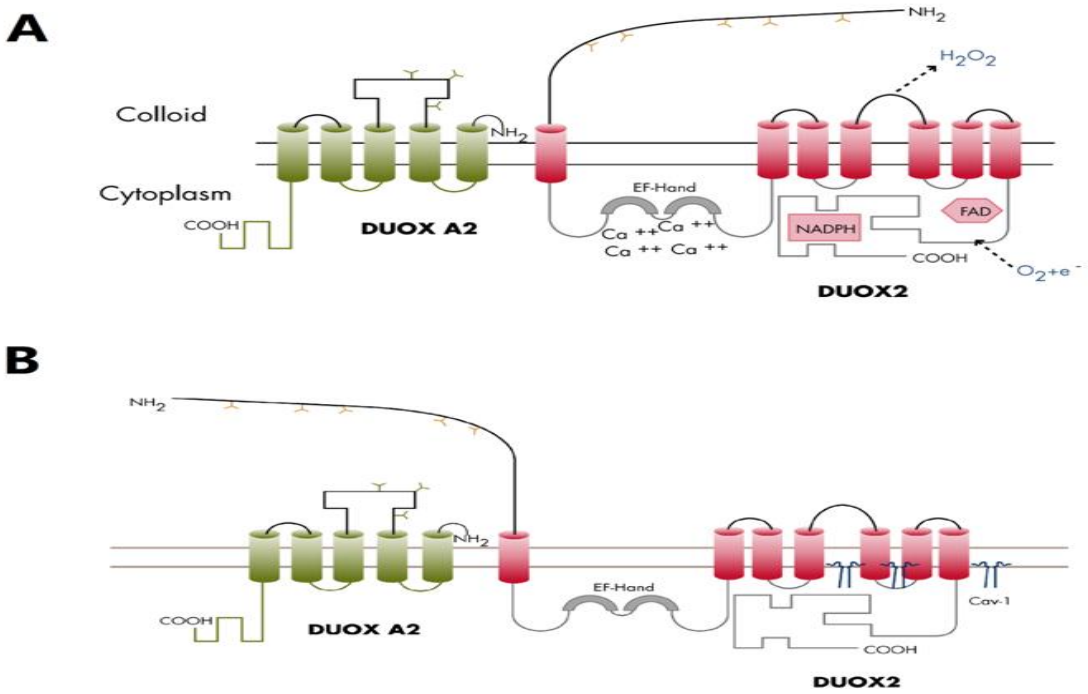


Figure I.20: Structure du couple duox2-duoxA2,
forme active (A) forme inactive (B**) (Colin et al., 2013)**

➢ **Iodation et couplage des residus tyrosine :**Une fois présentes ensemble à l'interface de la lumière folliculaire et de la membrane plasmique apicale des thyrocytes, les molécules impliquées dans l'hormonogenèse interagissent pour produire des hormones thyroïdiennes**(Carvalho & Dupuy, 2017).**

Pour servir comme d'agent iodant, l'iodure doit être oxydé à un état d'oxydation supérieur, une étape qui dépend de la présence de H2O2 et qui est catalysée par la TPO.**(Braverman et al., 2020)**

La TPO, un homo dimèresmembre de la famille des peroxydases contenant un hème **(Carvalho & Dupuy, 2017),** composé de 933 acides aminés, contient un grand domaine extracellulaire (ectodomaine), un court domaine transmembranaire (résidus 847-871), et une région C-terminale intracellulaire (résidus 872-933). Trois régions de l'ectodomaine de la TPO présentent une homologie de séquence élevée avec d'autres protéines : domaine semblable à la myéloperoxydase (MPO) (résidus 142-738), domaine semblable à la protéine de contrôle du complément (CCP) (résidus 739-795) et domaine semblable au facteur de croissance épidermique (EGF) (résidus 796-846) **(Godlewska & Banga, 2019),** elle est synthétisée dans le réticulum endoplasmique rugueux du thyrocyte, Elle est traitée, notamment par glycosylation, dans l'appareil de Golgi et est finalement ancrée dans la membrane apicale par une région hydrophobe dans sa région C-terminale. La majeure partie

de la protéine, y compris son domaine catalytique, est située dans la lumière du follicule.**(Anthony & Helen, 2015)**

Une modélisation in silico base sur des homologue de domaine a permis de générer deux modèlepotentielle du couple dimère fonctionnelle de la TPO, l'un présentant le site catalique (heme) dirige vers la membrane apicale, le socond avec le site catalytique dirige vers le centre de la lumen folliculaire, chacun avec des répercutions physio- et pathologique conséquente différente.**(Le et al., 2015)**

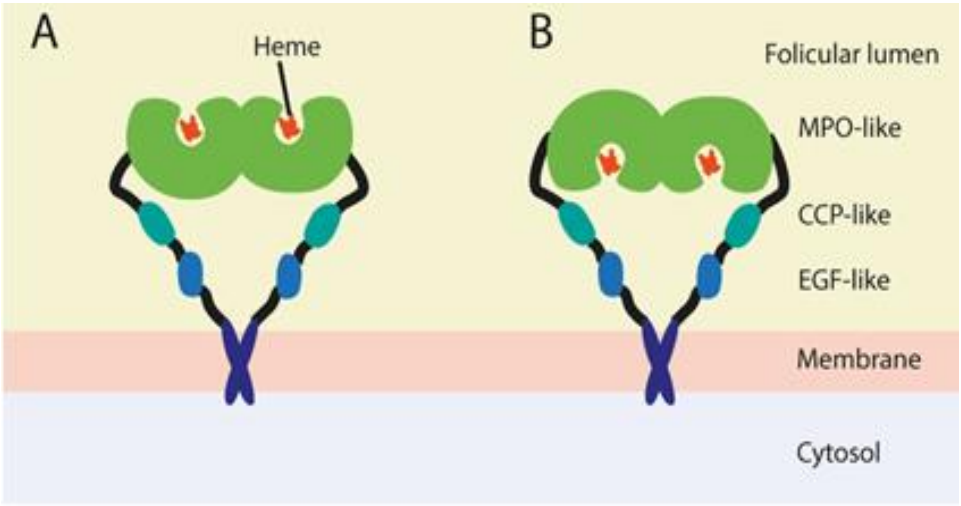


Figure I.21: Modèles dimères de TPO dans deux conformations différentes. **(Le et al., 2015)**

La TPO est considérée comme l'enzyme clé de l'hormonogenèse thyroïdienne, Apres avoirêtre oxyde par l'H2O2, elle catalyse en premier le processus d'oxydation de l'iodure (I) **(Carvalho & Dupuy, 2017),** le composé résultant peut être (I+) ou (OI-) (hypoiodite) **(Benvenga et al., 2018),** en suite l'iodation des résidus tyrosyle par incorporation de 1 ou 2 atomes d'iodure dans les cycles aromatiques de résidus de tyrosine spécifiques de la thyroglobuline (réaction d'organification) pour former une mono-iodo-tyrosine (MIT) ou une diiodotyrosine (DIT), en particulier au niveau des sites hormonogènes et donneurs.

Enfin, la TPO catalyse le couplage entre deux résidus de tyrosine iodés,dans cette réaction, un anneau tyrosyle iodé est retiré d'un site donneur sur la thyroglobuline et devient l'anneau extérieur au niveau du site hormonogène, Il reste alors la déhydroalanine au niveau du site donneur dans la thyroglobuline **(Anthony & Helen, 2014)** resultanat a la formation des iodothyronines T4 et T3 dans la molécule de TG . La TG contient également de faibles quantités de 3,3',5'-triiodothyronine (rT3), de 3,3'-diiodothyronine (T2) et de monoiodohystidine**. (Carvalho & Dupuy, 2017)**

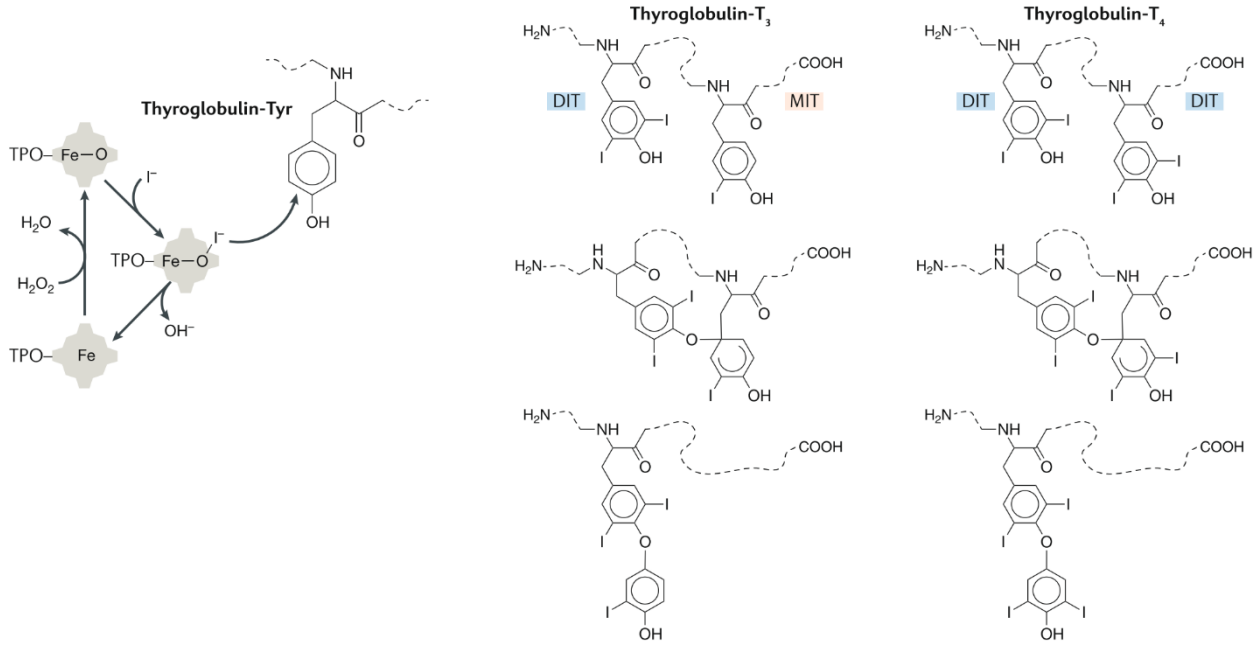


Figure I.22: Processus catalysé par la TPO durant la synthèse des hormones thyroïdiennes. l'iodation (gauche) et le couplage (droite).**(Citterio et al., 2019)**

- **Absorption cellulaire et protéolyse de la thyroglobuline :**

Après iodation et couplage phénolique La TG iodée, portant T4, T3, DIT et MIT, est stockée sous forme de colloïde dans la lumière folliculaire**(Mondal et al., 2016),**La Tg est compactée pour un stockage efficace qui maintient la molécule riche en iode dans la lumière extracellulaire sous forme de globules thyroïdiens cross-liée de manière covalente et osmotiquement inerte, le stockage de la Tg se produit à des concentrations protéiques élevées atteignant 800 mg/mL**(Brix et al., 2019)**, une quantité équivalente à environ 50 jours d'hormones**(Carvalho & Dupuy, 2017)**.

Une série d'enzymes sont impliquées dans le cross-linking de la Tg, y compris la protéine disulfure isomérase (PDI) qui forme des ponts disulfures, la peroxydase qui construit la di-tyrosine, et la trans-glutaminase tissulaire qui relie les molécules de Tg par des liaisons isodipeptides, les liaisons disulfures sont les plus répandues dans les globules thyroïdiens humains**.**

Les globules thyroïdiens persistent pendant de longs intervalles de temps, avant d'être finalement solubilisés, et la Tg est ensuite utilisée comme protéine précurseur de la TH**. (Brix et al., 2019)**

La libération d'hormones thyroïdiennes nécessite l'absorption de la TG iodée**(Kopp & Solis-S, 2009),** par endocytose en phase fluide (macro- et micro-pinocytose), mais également par endocytose médiée par récepteur, tels que la megalin pour être réintroduite dans les

cellules**(Carvalho & Dupuy, 2017)**, La megalin à la surface luminale des cellules épithéliales thyroïdiennes sert de médiateur à la réinternalisation endocytique de la thyroglobuline dans les thyrocytes et au transport trans-cellulaire, en concurrence avec les mécanismes qui transportent la protéine vers les lysosomes pour le clivage protéolytique et la libération des hormones thyroïdiennes.**(Christensen & Birn, 2002)**

Les TG internalisées forment des gouttelettes colloïdales, Ces gouttelettes libèrent leur contenu dans les endosomes, où les TG sont triées en fonction de leur teneur en iode, alors que les molécules fortement iodées sont fusionnées avec les prélysosomes puis avec les lysosomes, celles qui sont faiblement iodées sont recyclées et retournent à la membrane apicale, et sont à nouveau sécrétées dans la lumière du follicule.**(Benvenga et al., 2018)**

Le colloïde est une forme plutôt hétérogène de stockage avec un renouvellement plus rapide de la Tg à la périphérie qu'au centre**(Colin et al., 2013),** La thyroglobuline la plus récemment sécrétée est modifiée et internalisée en premier**(Braverman et al., 2020)**car le processus d'iodation affecte d'abord les molécules solubles nouvellement synthétisées à la périphérie avant d'affecter les molécules plus anciennes stockées sous forme de globules compacts de Tg, comme le veut le principe du dernier arrivé, premier servi **(Colin et al., 2013),** la solubilisation des formes destockage par une protéase extracellulaire précédant la ré-internalisation pour la livraison endolysosomale **(Brix et al., 2019)**

Le processus de libération des hormones thyroïdiennes commence par la protéolyse des TG qui peut se produire à l'extérieur ou à l'intérieur des thyrocytes**(Carvalho & Dupuy, 2017),** Par le fait que la localisation des cathepsines à cystéine dans la glande thyroïde humaine n'est pas limitée aux endo-lysosomes, mais elles sont également présentes dans la lumière des follicules thyroïdiens **(Brix et al., 2019)**

La protéolyse de la Tg est un processus hautement spécifique, car la Tg est résistante au clivage protéolytique en raison de sa taille, de son niveau de glycosylation et de la présence de nombreuses liaisons intra- et intermoléculaires.

Le processus débute dans le colloïde avant l'endocytose et implique l'action des cathepsines à cystéine, les cystéines cathepsines B, K, L, et S après avoir été libérées du compartiment endolysosomal dans l'espace péricellulaire présentes dans la lumière du follicule **(Colin et al., 2013),** clivent la Tg de façon limitée dans le milieu extracellulaire pour une libération initiale et rapide de la T4**, (Brix et al., 2019)**

Le traitement protéolytique est achevé au niveau intracellulaire dans les endosomes et les lysosomes des cellules épithéliales thyroïdiennes**(Brix et al., 2019),** Plusieurs endopeptidases ont été identifiées dans la thyroïde.

Elles comprennent les cathepsines D, B, L et H et les carboxypeptidases plasmatiques du glutamate**(Braverman et al., 2020)**

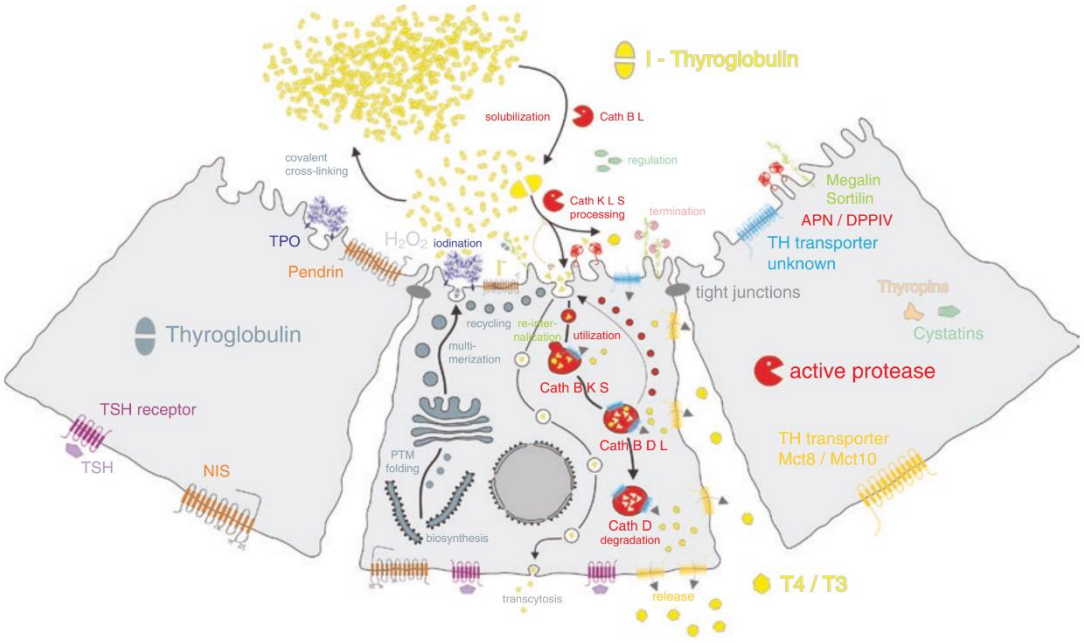


Figure I.23: cinétique de libération des TH a partir des molécules de thyroglobuline **(Brix et al., 2019)**

Les produits protéolytiques de la TG sont la MIT, la DIT, la T4, la T3, d'autres iodothyronines qui peuvent être formées dans une moindre mesure, et des acides aminés**(Carvalho & Dupuy, 2017)**, la MIT et la DIT libérée subisent une déiodation**,** parIYD (Iodotyrosine deiodinase, ou iodotyrosine dehalogenase 1, DEHAL1) une iodotyrosine déhalogénase spécifique transmembranaire, présente dans les vésicules intracellulaires et dans la membrane plasmique apicale pour recycler l'iodure par déiodation des résidus iodés qui ne sont pas impliqués dans l'hormonogenèse**(Colin et al., 2013)** pour fournir une source durable d'iodure intra thyroïdien pour la biosynthèse de novo des THs**. (Mondal et al., 2016).**

c) Transport des hormones thyroïdiennes :

Les hormones thyroïdiennes (TH) sont des dérivés d'acides aminés chargés et incapables de diffuser à travers les segments hydrophobes de la membrane **(Porst et al., 2021)**, Initialement, le passage et translocation de ces iodo-thyronines TH , à travers la bicouche lipidique des membranes cellulaires était supposait se faisaient par diffusion passive En raison de leur nature lipophile **(Visser et al., 2008)** plusieurs transporteurs ayant un large spectre de spécificité et diffèrent dans leur distribution tissulaire et leur cinétique. **(Ramos, 2014)**, sont nécessaires pour facilitent le transport sélectif des TH à travers toute membrane biologique **(Brix et al., 2019)**.

Plusieurs transporteurs potentiels de différentes familles ont été identifiés, il s'agit notamment : les transporteurs du Na+/taurocholate co-transporting polypeptide (communément appelé NTCP, notamment mais pas exclusivement ; solute carrier family 10A1, SLC10A1) **(Ramos, 2014)**, les transporteurs d'acides aminés de type L (LAT), Le transporteur de grands acides aminés neutres, (communément appelé LAT1; SLC7A5) et Large neutral aminoacids transporter small subunit 2 (LAT2, SLC7A8) , famille des organic anion-transporting polypeptide (OATP), L'OATP1C1 humain transporte la T3, la rT3, la T4 et le sulfate de T4. **(Bernal et al., 2015)**, la famille des mono-carboxylate transporter (MCT). Deux membres essentiellement MCT8 (SCL16A2) et MCT10 (SCL16A10).**(Porst et al., 2021)**,MCT8 est hautement spécifique pour le transport de la T4 et de la T3, mais transporte également la rT3 et la T2 **(Bernal et al., 2015)**, les dernier membres sont, fattyacid translocase et multidrug resistance associated proteins, **(Visser et al., 2008).**

MCT8, MCT10 et l'OATP1C1 présentent une plus grande spécificité vis-à-vis des iodothyronines.**(Ramos, 2014)** MCT8 montre une grande spécificité pour le transport de la T4 et de la T3, tandis que OATP1C1 présente une plus grande sélectivité pour la T4. **(Grijota-Martínez et al., 2020)** à l'exception notable de MCT8, La plupart des transporteurs, sont des transporteurs d'autres substances **(Bernal et al., 2015)** MCT8 et MCT10 facilitent non seulement l'absorption cellulaire mais également l'efflux des TH hors des cellules **(van Mullem et al., 2016)**

Dans la glande thyroïde humaine, le MCT8 et LAT2 sont les principales molécules de transport du TH **(Brix et al., 2019)**, MCT8 étant exprimé sur le côté basolatéral de la membrane des thyrocytes il sert de médiateur à l'efflux des hormones thyroïdiennes vers le sang **(Bernal et al., 2015; Groeneweg et al., 2020)** les molécules transporteuses de TH ne sont pas seulement requises au niveau de la membrane plasmique basolatérale, mais leur présence est essentielle au niveau de la membrane plasmique apicale des cellules épithéliales thyroïdiennes ainsi qu'au niveau des membranes endo-lysosomales, c'est-à-dire à tous les endroits subcellulaires où la libération protéolytique de TH à partir de Tg peut se produire. **(Brix et al., 2019)**

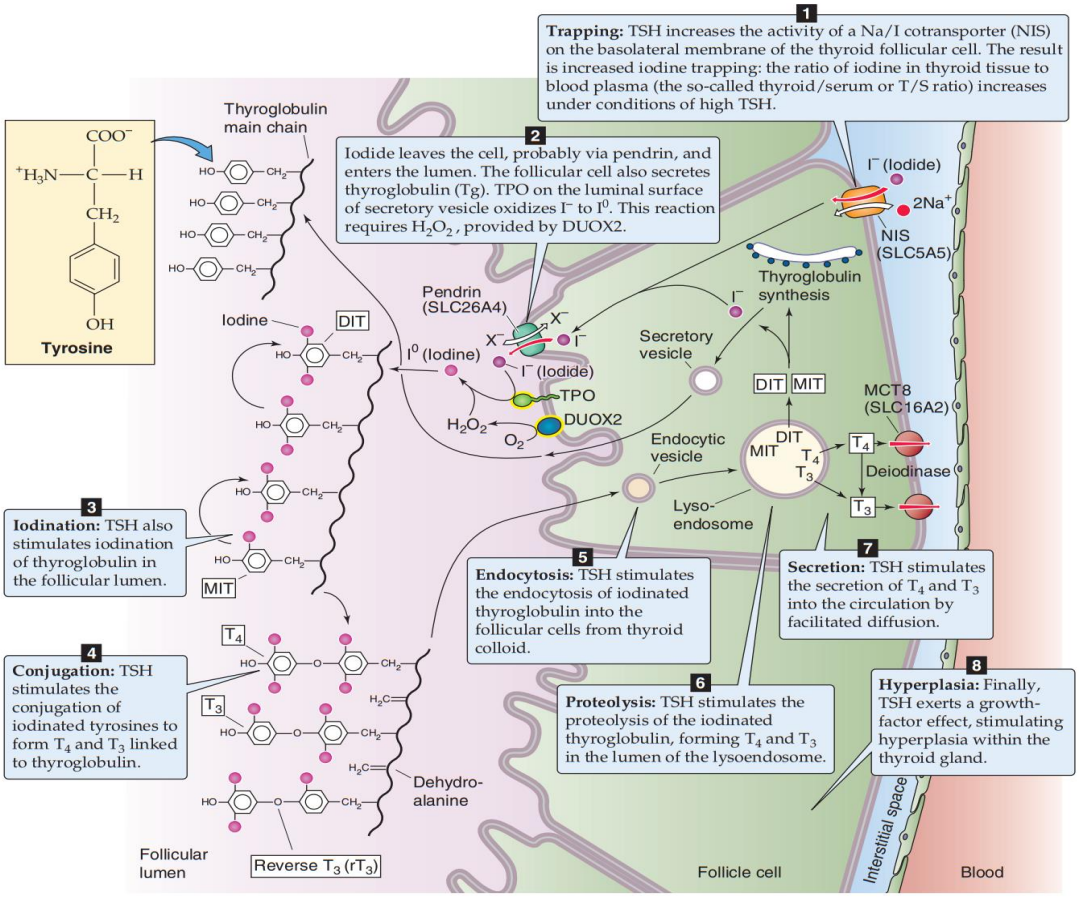


Figure I.24: Schéma récapitulatif des point essentielle de la synthèse des TH **(Boron & Boulpaep, 2016)**

I.3.6. Distribution des hormones thyroïdiennes :

La triiodothyronine (T3) et son précurseur la thyroxine (T4) sont des hormones endocrines classiques dans la mesure où elles sont sécrétées à un site éloigné de celui de leurs actions. Comme ces molécules sont hydrophobes, des molécules porteuses sont nécessaires pour faciliter le transport via la circulation sanguine.**(Braverman et al., 2020),** Dans la circulation, la T4 et la T3 sont fortement liées aux protéines plasmatiques. Dont La globuline liant la thyroïde (Thyroid-binding globulin ;TBG), l'albumine (HSA) et la trans-thyrétine (TTR) représentent la majeure partie de cette liaison **(Boron & Boulpaep, 2016)**, principalement d'origine hépatique ; Ces trois protéines sont responsables de la liaison de la plupart des hormones thyroïdiennes (95 %). Les protéines mineures de liaison aux hormones thyroïdiennes comprennent ; les lipoprotéines (environ 5 % de liaison) et, dans certaines circonstances, les immunoglobulines (à la fois IgM et IgG) **(Bartalena & Piantanida, 2018)**, En conséquence, environ 0,02 % des concentrations totales de T4 et 0,3 % des concentrations totales de T3 sont disponibles sous forme d'hormone libre dans le sang.**(Luster & Duntas, 2019)**

La liaison aux protéines plasmatiques prolonge considérablement les demi-vies de la T4 et de la T3. T4 a une demi-vie de 8 jours et T3 d'environ 24H .**(Boron & Boulpaep, 2016),** Certaines des propriétés des protéines de liaison sont affichées dans le **Tableau I.2.**

	TBG	TTR	HSA
Poids moléculaire (KDa)	54	55	66.5
Structure	monomère	tétramère	monomère
Nombre de sites de liaison (T4/T3)	1	2	4/5
% de T4 plasmatique lié	75	20	5
% de T3 plasmatique lié	75	< 5	20
Concentration sérique (mg/l)	12-30	150-400	≈ 35,000-50,000
Demi-vie (jours)	5	2	15

Tableau I.2 : Principales caractéristiques des principaux transporteurs de protéines des hormones thyroïdiennes chez l'homme **(Braverman et al., 2020)**

I.3.7. Métabolisme périphérique des hormones thyroïdiennes :

Après livraison aux tissus cibles à l'aide de différents transporteurs, les hormones thyroïdiennes subissent un certain nombre de réactions métaboliques par différentes enzymes cytosolique.**(Mondal et al., 2016)** Ces enzymes génèrent un schéma et un réseau complexes de métabolites iodés (THM) dérivés de la T4.**(Köhrle, 2018)**

I.3.7. 1. Déiodination : Les hormones thyroïdiennes iodées, la thyroxine (T4) et la 3,3',5- tri iodo thyronine (T3), ainsi que leurs métabolites (THM), subissent plusieurs étapes de Déiodation réductrice enzymatique **(Köhrle, 2018)**, Ces conversions sont sous le contrôle de trois iodo-thyronine déiodinases (DIO), des séléno-enzymes associées à la membrane qui catalysent la désiodation des hormones thyroïdiennes. En fonction de la séquence d'acides aminés et de la spécificité du substrat, trois isoformes ont été identifiées - DIO1, DIO2 et DIO3 - qui sont exprimées selon un schéma spécifique au tissu. **(Mondal et al., 2016)**Deux déiodinases éliminent un I de l'anneau externe (cycle phényle) et convertissent ainsi T4 en T3. La 5′/3′-déiodinases DIO1 ; qui semble être responsable de la génération de la majeure partie de la T3 atteignent la circulation. La 5′/3′-déiodinase DIO2 est impliquée dans l'approvisionnement de nombreux tissus en T3 par génération locale à partir de T4 dérivée du plasma. En ce qui concernenet l'anneau interne (cycle tyrosyl) la 5/3-déiodinase DIO3 Il supprime le I de la position 3 ou 5 de de T4 par des rendements de déiodinase de type 3 rT3. Une désiodation supplémentaire par l'une des trois enzymes donne finalement T0 (c'est-à-dire la thyronine) **(Boron & Boulpaep, 2016)**.conduisant à la libération d'iodure. De plus, les

THM 4'-Osulfatés, y compris les thyronamines, peuvent être déiodés. Etablissent L'action des déiodinases en tant que "gardiens" de l'action nucléaire des TH.**(Köhrle, 2018)**.

	D1	D2	D3
Site de Déiodation	Site externe (5'-3') et Site interne (5-3)	Site externe (5'-3')	Site interne (5-3)
Substance privilégié	5': rT3>T4>T3 5: T4S>T3S	T4>rT3>T3	T3>T4
Expression	Foie, rein, thyroide, Hypophyse	SNC, Hypophyse, BAT	Peau, SNC, Placenta
Localisation subcellulaire	REG dans le foie MBP interne dans le rein et la tyroïde	Réticulum endoplasmique	Membrane plasmique
Rolephsiologique	Production de T3 plasmique	Production de T3 intercellulaire et plasmique	Dégradation T3

Tableau I.3 : Caractéristiques des IodothyronineDeiodinases D1, D2 et D3.
(Ortiga-Carvalho et al., 2016) ,*(Boron & Boulpaep, 2016)

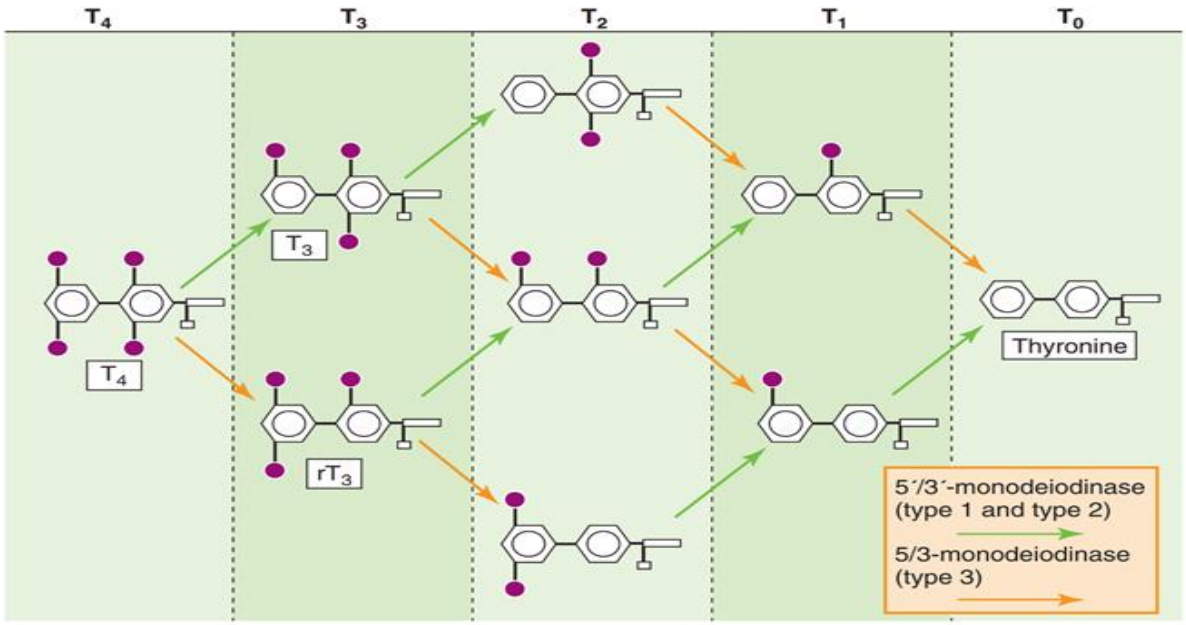


Figure I.25 : Représentation schématique des voies métaboliques TH de T4 à T0 **.**

(**Boron & Boulpaep, 2016)**

I.3.7.2. Modification de la chaîne latérale :

La TH et les iodothyronines qui en sont dérivées ont une chaîne latérale d'acides aminés de type alanine qui peut subir une décarboxylation et une désamination oxydatives. **(Köhrle, 2018)**

I.3.7.2.1. Les thyronamines (TAM) sont des dérivés naturels de l'hormone TH, dépourvus du groupe carboxyle sur la chaîne latérale de l'alanine. Jusqu'à présent, neuf TAM ont été caractérisés.**(Gnocchi et al., 2016)** La voie de biosynthèse de la TAM est encore pas claire et controversée, car une iodothyronine décarboxylase n'a pas été identifiée jusqu'à présent**.(Hoefig et al., 2012)** L'ornithine décarboxylase (ODC) est présente dans l'intestin et l'ODC recombinante a été capable de décarboxyler les iodothyronines. **(Mondal et al., 2016)** L'ODC serait impliqué dans la production de T4AM à partir de T4 et dans la biosynthèse de 3,5-T2AM à partir de 3,5-T2, tandis que les autres étapes menant à 3-T1AM sont médiées par des déiodinases.(**Gnocchi et al., 2016)**.

I.3.7.2.2. Les acides iodothyro-acétiques : la T4 et la T3 subissent une désamination oxydative par la transaminase et la L-aminoacide oxydase (LAO) pour produire les acides iodothyro-acétiques correspondants, Tetrac (TA4) et Triac (TA3), respectivement, aucune autre iodothyronine n'a subi un tel métabolisme chez aucune espèce, les TAM peuvent subir une désamination oxydative par la monoamine oxydase (MAO) pour produire les acides iodothyro-acétiques **(Mondal et al., 2016)**, La TH amino-transférase est principalement localisée dans la fraction soluble du foie et du rein. La déiodation est la principale voie métabolique du tétrac et du triac chez l'homme. et sont de meilleurs substrats pour la D1 hépatique que la T3 et la T4.**(S. Wu et al., 2005)**

I.3.7.3. Conjugaison des hormones thyroïdiennes :

Une deuxième voie importante dans le métabolisme de la TH est la conjugaison du groupe hydroxyle phénolique (4'-OH) avec l'acide glucuronique ou le sulfate.**(van der Spek et al., 2017)**Ces métabolites présentent une très faible affinité envers les récepteurs nucléaires, ce qui indique que ces voies sont des voies d'inactivation de l'action des TH. En général, les conjugaisons sulfate et acide glucuronique sont connues pour augmenter la solubilité dans l'eau de nombreux médicaments hydrophobes et améliorer leur excrétion par l'urine et/ou la bile.**(Mondal et al., 2016)**Dans le cas de la sulfatation (également appelée sulfonation), cette réaction est catalysée par la phénol sulfotransférase. Les sulfotransférases, une famille d'enzymes, sulfatent les substances endogènes et exogènes. Chez l'homme, les sulfotransférases (Sults) qui ont une affinité pour le TH sont les SULT1A1, -1A2, - 1A3, -1B1, -1C1 et-1E1.**(van der Spek et al., 2017)**

La sulfatation est une voie importante qui facilite la déiodation rapide de T4S en métabolite inactivé rT3S alors que la conversion en T3S est complètement bloquée.(S. Wu et al., 2005)Une autre voie métabolique alternative pour le TH est la glucuronidation dans laquelle le groupe hydroxyle phénolique (4'-OH) est conjugué avec l'acide glucuronique . Cette réaction de couplage est catalysée par l'UDP-glucoronyltransférase (UGT) avec l'acide UDP-glucuronique (UDPGA) comme cofacteur et aboutit à la formation de T4/T3-glucuronide (T4G/T3G)**.(van der Spek et al., 2017)**La T4G, en tant que molécule plus polaire que la T4, est distribuée dans un plus grand volume de distribution que la T4 mère. La dé-conjugaison aux sites tissulaires peut servir de moyen d'acheminer la T4 vers les sites intracellulaires. La désiodation de la T4G et de la T3G a également été démontrée.**(S. Wu et al., 2005)**

Ces voies sont réversibles, car les métabolites glucuronidés et sulfatés subissent une hydrolyse dans le tractus gastro-intestinal et dans d'autres tissus, comme le foie et le cerveau, pour régénérer les hormones. Par conséquent, les deux voies métaboliques semblent servir de réservoirs pour les hormones thyroïdiennes biologiquement actives.**(Mondal et al., 2016)**

I.3.7.4. Clivage Ether-Link (ELC):

Le clivage de la liaison éther (ELC) semble être une voie mineure dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes. L'ELC est souvent catalysée par les peroxydases, telles que la horseradish peroxidase (HRP) et la MPO, et même la TPO peut catalyser la conversion de T4 en DIT par ELC.**(Mondal et al., 2016),** L'ELC est un mécanisme de dégradation des hormones thyroïdiennes, vraisemblablement une voie mineure dans l'économie hormonale normale, et peut devenir une voie importante pendant les infections, lorsque les leucocytes sont activés à la fois pour cliver la TBG, augmentant ainsi la délivrance locale d'hormones, et pour provoquer l'ELC, censée fournir des cofacteurs pour la destruction des bactéries **(S. Wu et al., 2005)**

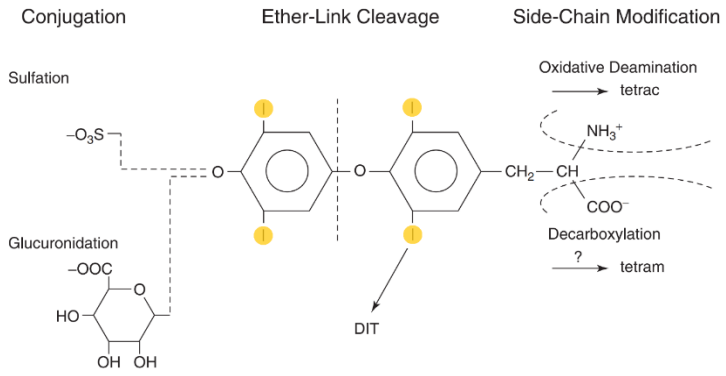


Figure I.26 : Voies alternatives du métabolisme des hormones thyroïdiennes. **DIT** : diiodotyrosine, **tetrac** : tétraiodothyroacétique acide, **tetrame** :tétraiodothyronamine.**(S. Wu et al., 2005)**

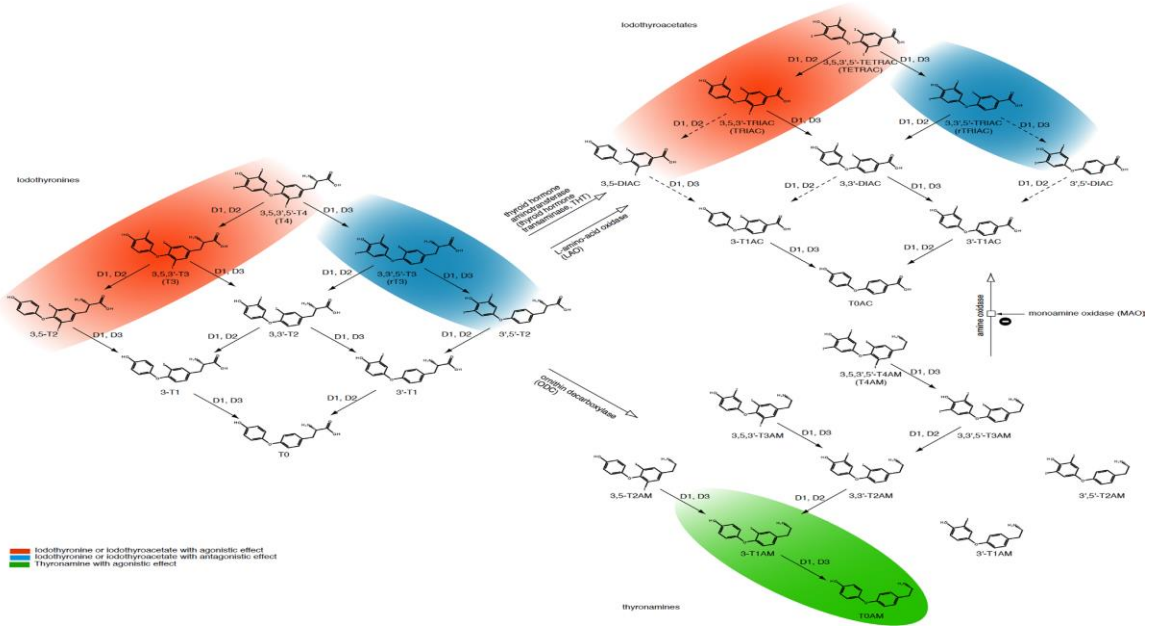


Figure I.27 : Aperçu des hormones thyroïdiennes classiques (iodothyronines) et non classiques (iodothyroacétates et thyronamines) avec les processus d'interconversion associés **.**

(Hoermann et al., 2015)

I.3.8. Action des hormones thyroïdiennes :

Les hormones thyroïdiennes (TH) régulent de nombreuses fonctions, leurs effets peuvent être divisés en deux grandes catégories. Il y a les effets sur le métabolisme qui sont plus ou moins propres à chaque type de cellule. Deuxièmement, il y a les effets sur la croissance et la différenciation des cellules **(Anthony & Helen, 2015)**

La majorité des actions de la TH sont exercées par l'interaction de la TH avec leurs récepteurs respectifs (thyroid hormone receptors ; THRs/TRs), des facteurs de transcription dépendants du ligand, appartenant à la superfamille des récepteurs nucléaires, qui médient l'action de la signalisation des hormones thyroïdiennes dans de nombreux tissus , gèrent d'importants processus physiologiques clés dans la régulation de nombreux aspects du développement, de la croissance et du métabolisme, y compris la régulation de l'activité mitochondriale. En modulant la transcription de gènes cibles **(Anyetei-Anum et al., 2018)**,il existe deux isoformes primaires de TR (THRα et THRβ), Chaque isoforme a plusieurs produits d'épissage alternatif, qui sont exprimées de manière différentielle au cours du développement et dans les tissus adultes **(Mullur et al., 2014)** chez les humains, 3 isoformes principales du gène THRA par épissage alternatifs produitsent quatre variantes de transcription (variante 1, 2, 3 et 4), codant pour trois protéines, La variante 1 est THRα1, les

variantes 2 et 4 donnent THRα2, et THRα3 par la variante 3; et 3 isoformes du gène THRB produit trois transcrits en utilisant un site de départ de transcription alternatif, THRβ1, THRβ2 et THRβ3.**(Baksi & Pradhan, 2021)(Liu et al., 2020)**, l'étude des TR continue de révéler de nouveaux sous-types dont les quatre , THRA (TRα1 et TRα2) et THRB (TRβ1 et TRβ2), sont les mieux étudiées **(Anyetei-Anum et al., 2018)(Anthony & Helen, 2015)**.

Les TR en régle sont constitués de quatre domaines modulaires : **1-** un domaine N-terminal variable A/B, qui contient une région impliquée dans la transactivation (activation function-1; AF-1) ; **2-** un domaine central de liaison à l'ADN (DNA-bindingdomain; DBD) composé de deux doigts de zinc (twozincfingers); **3-** un (ligand bindingdomain) LBD C-terminal, qui comprend également des interfaces de dimérisation et AF-2 ; **4-** et une région de liaison ou charnière entre le LBD et le DBD qui contribue à la liaison à l'ADN, à la fonction d'activation/répression, à la liaison au ligand, et aux interactions avec les corégulateurs. **(Anyetei-Anum et al., 2018)**

l'affinité des TRs pour la T3 est 10 à 15 fois supérieure à celle de la T4, ce qui a permis de désigner la T4 comme une prohormone inactive dont dérive l'hormone active T3 (Anthony & Helen, 2015), THRα1 et les trois isoformes de THRβ possèdent la fonction biologique de transactivation induite par la liaison du ligand, THRα2 et α3 ne lient pas le ligand et ne possèdent pas les régions permettant d'interagir avec les corégulateurs ou les partenaires de dimérisation. **(Liu et al., 2020)** Des signaux de ciblage présent dans les différents isomères de TR peuvent diriger les protéines vers le noyau ‘NLS’, les mitochondries ou la surface interne de la membrane plasmique selon l’isomere. **(Anyetei-Anum et al., 2018)**

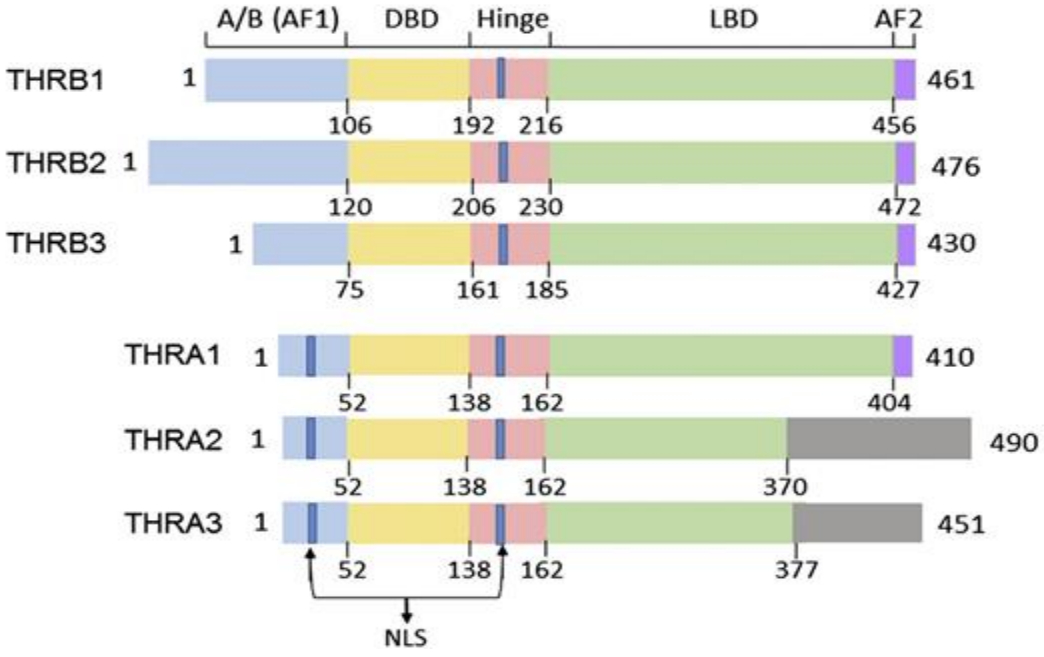


Figure I.28: Variation des domaines chez les diffèrent isomères de THR**.**
(Liu et al., 2020)

La signalisation des hormones thyroïdiennes est généralement classée en deux voies distinctes, non génomiques et génomiques, cela ne reflètent pas pleinement les nuances de l'action des hormones thyroïdiennes.

Un nouveau schéma de classification, de quatre types de signalisation des hormones thyroïdiennes sont définis comme : **type 1** est la voie canonique dans laquelle les TR ligandées se lient directement à l'ADN (nucléique/mitochondriale); **type 2** décrit des TR ligandées attachées à des protéines associées à la chromatine (DAPs), mais pas liées directement à l'ADN (modulant les Voies médiée par ces derniers , ex : facteur trans AP1 et CREB); **type 3** suggère que les TR ligandées (isoformes, produites par traduction alternative, ancrer aux membranes cellulaire/mitochondriale ou libre) peuvent exercer leur fonction sans recrutement à la chromatine, que ce soit dans le noyau ou dans le cytoplasme en interagissent avec des protéines impliquer dans des voies cellulaire; et **type 4** propose que l'hormone thyroïdienne agisse au niveau de la membrane plasmique ou dans le cytoplasme sans se lier aux TR. **(Anyetei-Anum et al., 2018; Flamant et al., 2017; Liu et al., 2020)**

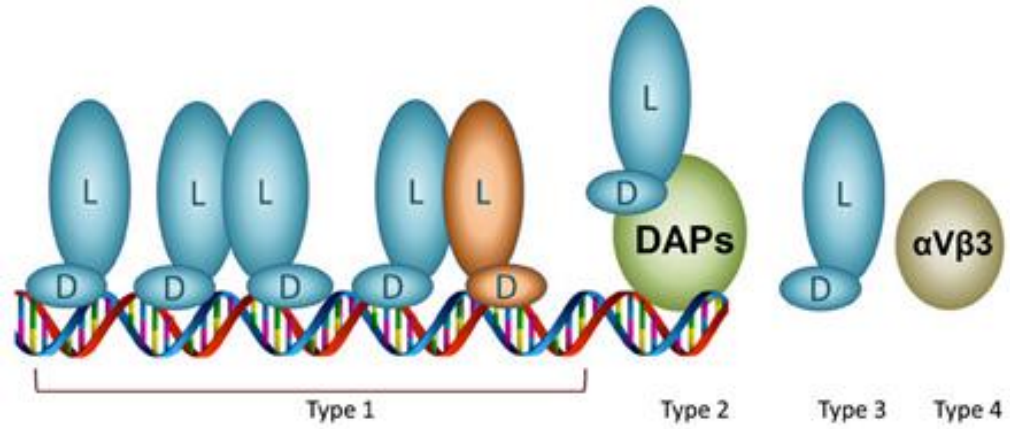


Figure I.29 : Représentation des modes par lesquels l'effet des TH s'initie.
Bleu : THR, orange : RXR, DAPs : DNA associated protiens, αVβ3 : integrine αVβ3
(Flamant et al., 2017)

Effets type 1 génomiques conventionnelle : En présence ou en l'absence d'hormones thyroïdiennes, Les TR se lient aux séquences d'ADN des éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes TREs (thyroid hormone response element; TRE). sur le promoteur du gène **(Anyetei-Anum et al., 2018)**, La forme monomère ou homodimère peut se lier aux TRE, mais le complexe THR/RXR (recepteur nucleaire retinoid X receptor (RXR)) est la combinaison prédominante pour la liaison des THR aux TRE. **(Flamant et al., 2017)**;

La séquence TRE est constituée de deux demi-sites consensus, AGGT/ACA, disposée soit en répétition directe, soit en palindrome, soit en palindrome inversé, Les deux demi-sites sont généralement séparés par quatre nucléotides ‘‘N’’ (DR4 [consensus DR4: 5’ (A/G)GG(A/T)CANNNN(A/G)GG(A/T)CA 3’]); (d'autres combinaisons sont également rapportées), Le RXR se lie au demi-site 5′ tandis que le THR se lie au demi-site 3′.**(Baksi & Pradhan, 2021; Flamant et al., 2017)**.

Les TR peuvent agir comme répresseurs de gènes spécifiques en l'absence de ligand et comme activateurs de ces mêmes gènes en présence de ligand. Pour certains gènes cependant, c'est l'inverse qui se produit : les TR non ligandés agissent comme des activateurs, tandis que les TR ligandés sont des répresseurs.

Sur les TRE régulais positivement, des corépresseurs, tels que N-CoR1 ou N-CoR2 (également connus sous le nom de SMRT) et l'histone désacétylase (HDAC), sont liés aux TR en l'absence de ligand, ce qui entraîne la répression de l'expression des gènes cible, Lors de la liaison du ligand, les TR subissent un changement de conformation, ce qui entraîne la liaison d'un nouvel ensemble de protéines activatrices au récepteur, comme le SRC-1 (p160/steroid receptor co-activator 1) et l'histone acetyltransferase (histone acetyltransferase; HAT), Cela entraîne des modifications de la structure de la chromatine et la transcription ultérieure des gènes cibles.

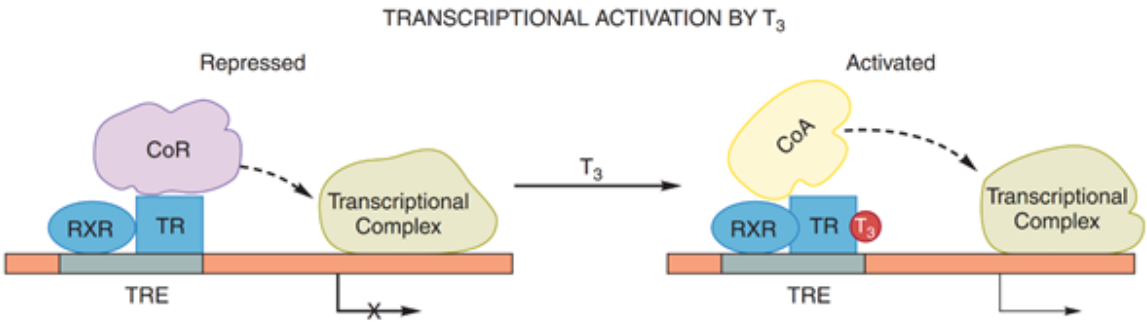


Figure I.30: Représentation du mécanisme de modulation de l'expression d'un gène régulait positivement par T3. **(Anthony & Helen, 2015)**

En se liant à des TRE putatifs régulais négativement Les TR répriment l'expression des gènes d'une manière dépendante du ligand; comme les corépresseurs (N-CoR1 et SMRT) peuvent être recrutés en présence du ligand. **(Anyetei-Anum et al., 2018)**probablement Par des mécanismes moléculaires similaires inverse en absence du ligand **(Anthony & Helen, 2015)**

Les types 2 et 3 peuvent servir d'interface pour le crosstalk avec d'autres voies au-delà de la portée du type 1, mais restent encore quelque peu ambigus. **(Anyetei-Anum et al., 2018; Flamant et al., 2017)**

Actions de type 4 : l'hormone thyroïdienne peut, dans certains cas, initier des réponses cellulaires trop rapides pour être attribuées aux processus de transcription et traduction. **(Anyetei-Anum et al., 2018)** cela a des concentrations physiologiques provoquent des changements cellulaires en quelques secondes à quelques minutes, l'intégrine αVβ3 une protéine structurelle de la membrane plasmique connue comme régulatrice des interactions cellule-cellule et cellule-matrice extracellulaire, possède un domaine de liaison pour les iodothyronines. Peut agir comme un récepteur d'hormone. Se récepteur lie à la T3 et T4 (T4 en particulier) et stimule certaines réponses cellulaires, comme le remodelage du cytosquelette d'actine. mais aussi capable influencer indirectement l'expression des gènes par le biais d'une interaction avec d'autres voies de signalisation cellulaire**(Anthony & Helen, 2015; Anyetei-Anum et al., 2018)**, un récepteur de surface cellulaire isomère du THRα généré par initiation à partir d'un site de traduction interne pourrait aussi t y être impliquer. **(Baksi & Pradhan, 2021)**

L'effet biologique de l'hormone thyroïdienne dans un tissu donné dépend d'un certain nombre de facteurs : la quantité d'hormone disponible, les niveaux d'expression des différents sous-types de TR et leurs modifications post-traductionnelles, le type de partenaire d'hétéro dimérisation et leur interaction avec les corépresseurs et les co-activateurs présents, ainsi que l'équilibre entre l'importation et l'exportation nucléaire/mitochondriale des TR, constituent autant de points de contrôle de leur action.**(Anyetei-Anum et al., 2018)**

Métabolite du TH	Fonction(s)	Métabolite dérivé
3,3′,5,5’-L-triiodothyronine T4	Prohormone	**T3, rT3, T4AM, tetrac, T4s, T4G**
3,3′,5-L-triiodothyronine T3	Hormone thyromimétique	**3,5-T2, 3,3′-T2, T3AM, Triac, T3s, T3G**
3,3′,5′-triiodo-L-thyronine, rT3	Métabolite inactif	**3’,5’-T2, rT3AM, rT3S, rTA3, rTA3S, rTA3G**
3,5-diiodo-Lthyronine T2	Métabolite actif hot	**3-T1, 3,5-T2AM, 3,5-TA2,**
3,3′-diiodo-Lthyronine T2	Métabolite inactif	**3,3’-T2S, 3,3’-T2AM, 3,3’-TA2**

3-iodothyronamine 3T1AM	Hormone thyroïdienne cool	**T0AM, TA1,**
Thyronamine T0AM	Hormone thyroïdienne cool	**TA0,**
Tetraiodo-thyroaceticacidTetrac	Antagoniste du récepteur d'intégrine αvβ3	**TA4S, TA4G, TA3, rTA3,**
Triiodo-thyroaceticacid Triac	Ligand thyromimétique pour les récepteurs T3	**TA3S, TA3G, 3,3'-TA2**
3-iodo-thyroacetic acid TA1		**TA1S, TA1G, T0A**
4′-O-glucuronides TH-G	Métabolites pour l'élimination fécale, circulation entérohépatique	
4′-O-sulfates TH-S	Métabolites pour élimination rénale, circulation entérohépatique	

Tableau I.4 : Principales caractéristiques des métabolites TH**.**

(Köhrle, 2019)(S. Wu et al., 2005)

I.3.8.1. La physiologie d'hormones thyroïdiennes :

Les hormones thyroïdiennes ont de très nombreuses actions physiologiques. Elles agissent sur pratiquement tous les tissus, très souvent en synergie avec la noradrénaline et le glucagon

I.3.8.1.1. Effets sur la croissance fœtale et le développement pendant l'enfance :

Les hormones thyroïdiennes n'interviennent pas dans la croissance fœtale pendant les dix premières semaines du développement. Ce n'est qu'à partir de l'onzième semaine, qu'elles sont essentielles pour la différenciation et la maturation des tissus fœtaux, en particulier le squelette et surtout le cerveau. Elles jouent un rôle dans la myélinisation des axones et la prolifération axonale et dendritique. **(Lacour & Belon, 2016)**

Les hormones thyroïdiennes sont essentielles à la croissance et à la différenciation normales, Ces actions de promotion de la croissance des hormones thyroïdiennes sont étroitement liées au rôle de l'hormone de croissance hypophysaire (GH),**(Norris & Carr, 2013)** La T3 peut également stimuler directement la production du facteur de croissance analogue à l'insuline I (IGF-I)dans les ostéoblastes**(Yen, 2001)**

Également nécessaire à la sécrétion des facteurs de croissance pour myélinisation des neurones et développement du cartilage en os dépend de la présence de l'hormone thyroïdienne **(Lacour & Belon, 2016)**

I.3.8.1.2. Action sur le système nerveux :

La large distribution des récepteurs des hormones thyroïdiennes (TRs) dans le cerveau indique que la T3 et la T4 jouent un rôle important dans la régulation de l'activité neuronale **(Laycock & Meeran, 2015)**, ils pénètrent dans le cerveau des adultes ,et se retrouvent dans la matière grise à de nombreux endroits différents dont les astrocytes du cerveau convertissent la T4 en T3 et une forte augmentation de l'activité cérébrale D2 après une thyroïdectomie, qui est inversée par une dose intraveineuse unique de T3 **(Barrett et al., 2019)**, Elles accèdent au cerveau par les systèmes de transport OATP1c1 et MCT8 situés dans les cellules endothéliales des capillaires de la barrière hémato-encéphalique**(Laycock & Meeran, 2015)**

La T3 est nécessaire pour accélérer plusieurs aspects de la fonction des neurones et des cellules gliales, notamment la formation de la myéline, le développement des voies de signalisation intracellulaires, la formation des synapses, l'extension et la croissance des dendrites, et la migration des cellules nerveuses**(Norris & Carr, 2013)**.

En outre, les hormones thyroïdiennes ont des effets marqués sur le développement du cerveau **(Barrett et al., 2019)**, cependant ils augmentent la vigilance etmodifient l'état émotionnel, l'émotivité du sujet **(Lacour & Belon, 2016)** et augmente la rapidité de la réflexion, bien que les processus de pensée puissent être dissociés **(Hall & Hall, 2021)**

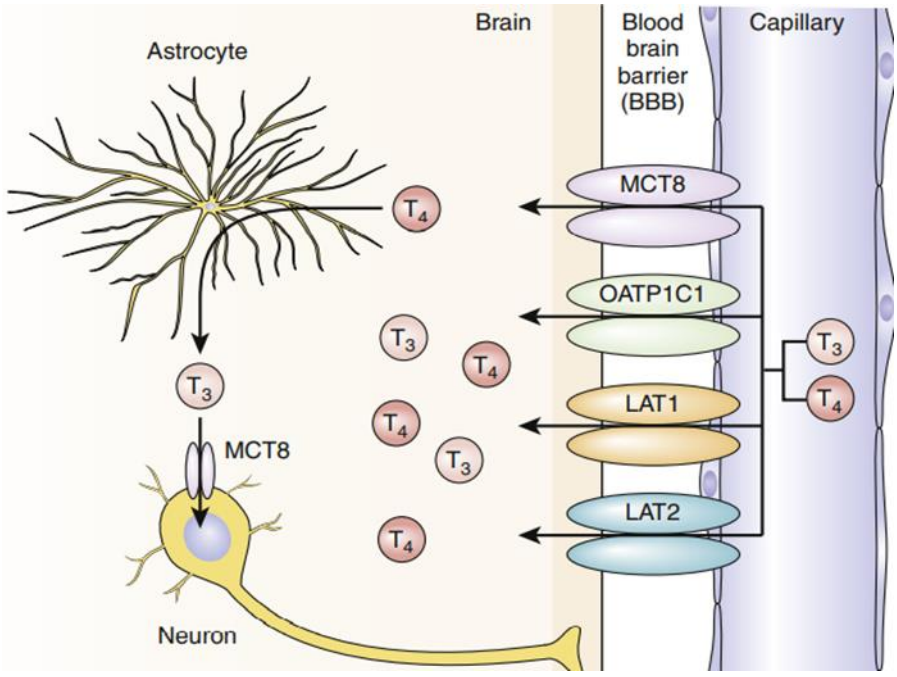


Figure I.31: Transport des hormones thyroïdiennes à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) et dans les neurones.**(Norris & Carr, 2013)**

I.3.8.1.3. Action sur la production de chaleur et la consommation d'O2 :

Les hormones thyroïdiennes augmentent le métabolisme de base(BMR) en stimulant la consommation d'O2 par les cellules **(Lacour & Belon, 2016)**en particulier dans le muscle

squelettique, le muscle cardiaque, le foie, les tissus gastro-intestinaux et les reins **(Sandow, 2016).**

La thyroxine pourrait augmenter le nombre et l'activité des mitochondries, ce qui à son tour augmente le taux de formation d'ATP qui entraîne une stimulation de la Na/K-ATPase ce qu'elle augmente le taux de transport des ions sodium et potassium à travers les membranes cellulaires de certains tissus. Ce processus utilise de l'énergie et augmente la chaleur produite dans le corps. En fait, l'hormone thyroïdienne provoque également une fuite des membranes cellulaires de la plupart des cellules, deviennent perméables aux ions sodium, ce qui active encore plus la pompe à sodium et augmente encore plus la production de chaleur**(Hall & Hall, 2021)**, ces effets calorigènes joue un rôle essentiel dans l'aptitude à lutter contre le froid et le chaud **(Lacour & Belon, 2016)**

Tissu adipeux brun (BAT) qui il s'agit d'un excellent tissu de la thermogenèse adaptative possède un nombre beaucoup plus important de mitochondries etcontient également une quantité importante de D2 lui permettant de générer de la T3 dans ses cellules.**(Sandow, 2016)**

I.3.8.1.4. Effets sur les metabolismes :

- Métabolisme protéique :à faible dose, les hormones thyroïdiennes stimulent la synthèse protéique, età forte dose, elles conduisent à un catabolisme protéique.
- Métabolisme des lipides : Les hormones thyroïdiennes stimulent la lipolyse, en agissant en synergie avec les catécholamines sur le tissu adipeux , Elles augmentent la synthèse des récepteurs des LDL et de ce fait stimulent le métabolisme du cholestérol, conduisant à une diminution du cholestérol total, et surtout du LDL-cholestérol
- Métabolisme des glucides : Les hormones thyroïdiennes sont hyperglycémiantes, Elles augmentent l'absorption intestinale des monosaccharides, et augmentent la production de glucose, en stimulant la glycogénolyse hépatique et la gluconéogenèse**(Lacour & Belon, 2016),** L'augmentation de la sécrétion de thyroxine accroît le taux de métabolisme du glucose presque partout dans l'organisme et entraîne donc un besoin correspondant d'augmentation de la sécrétion d'insuline par le pancréas.

I.3.8.1.5. Action sur le cœur :

Le débit cardiaque est augmenté par l'action directe des hormones thyroïdiennes, ainsi que par celle des catécholamines, sur le cœur, de sorte que la pression pulsée et la fréquence

cardiaque sont augmentées et que le temps de circulation est raccourci. La T3 n'est pas formée à partir de la T4 dans les myocytes cardiaques, mais la T3 circulante pénètre dans les myocytes, se combine avec ses récepteurs et pénètre dans le noyau.**(Barrett et al., 2019)**

Ils agissent sur le cœur en synergie étroite avec la noradrénaline, puisque la T4 augmente le nombre de récepteurs β-adrénergiques, la fréquence cardiaque et la force des battements cardiaques.**(Lacour & Belon, 2016)**

La triiodothyronine pénètre dans la cellule, probablement par un mécanisme de transport spécifique, et se lie aux récepteurs nucléaires de la triiodothyronine. Le complexe se lie ensuite aux éléments de réponse aux hormones thyroïdiennes des gènes de plusieurs constituants cellulaires et régule la transcription de ces gènes, notamment ceux de la Ca2+-ATPase et du phospholamban dans le réticulum sarcoplasmique, de la myosine, des récepteurs b-adrénergiques, de l'adénylyl cyclase, des protéines de liaison à la guanine-nucléotide, de l'échangeur Na+/Ca2+, de la Na+/K+-ATPase et des canaux potassiques voltage-dépendants. Les actions de la triiodothyronine non nucléaire sur les canaux ioniques pour les ions sodium (Na+), potassium (K+) et calcium (Ca2+) sont indiquées au niveau de la membrane cellulaire.**(Klein & Ojamaa, 2001)**

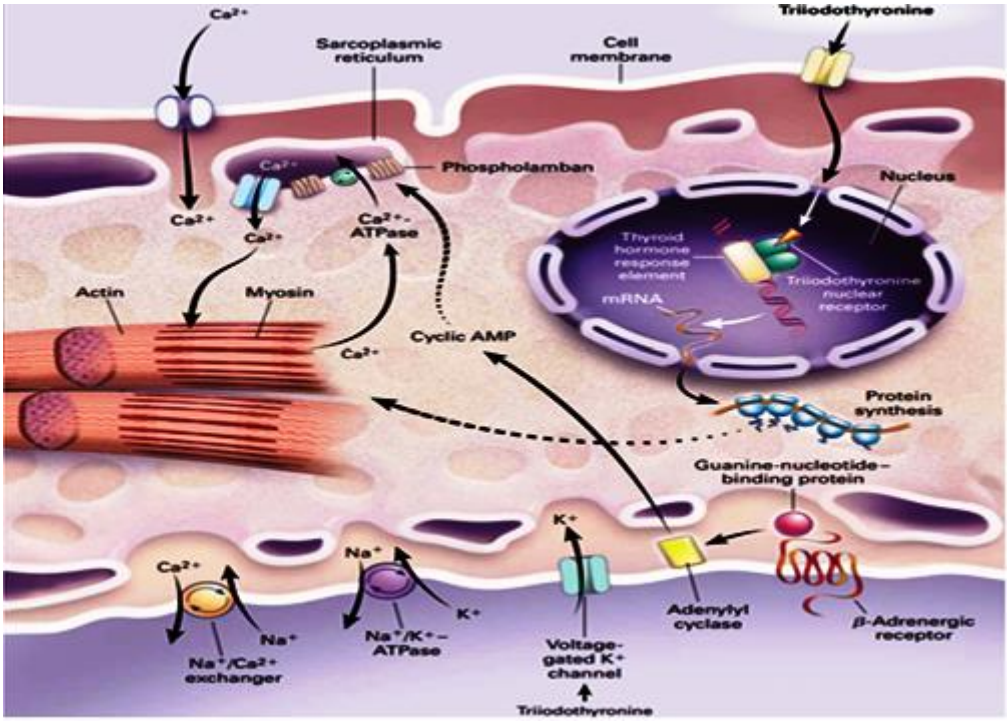


Figure I.32: Effet des TH sur le muscle cardiaque**(Klein & Ojamaa, 2001)**

I.3.8.1.6. Action sur le tube digestif :

Les hormones thyroïdiennes accélèrent la vitesse du transit intestinal**(Lacour & Belon, 2016)**, ils augmente la sécrétion des sucs digestifs et la motilité du tractus gastro-intestinal, L'hyperthyroïdie entraîne donc souvent des diarrhées, tandis que le manque d'hormones thyroïdiennes peut provoquer une constipation **(Hall & Hall, 2021)**.

I.3.8.1.7. Action sur les muscles squelettiques :

Agissent sur le métabolisme protéique, en particulier celui de la créatine (**Lacour & Belon, 2016)** affectent l'expression des gènes deschaines lourdes myosine dans les muscles squelettiques et cardiaques **(Barrett et al., 2019)**, Trouble musculaire est causé par une réactivité accrue des synapses neuronales dans les zones de la moelle épinière qui contrôlent le tonus musculaire. Le tremblement est un moyen important pour évaluer le degré d'effet des hormones thyroïdiennes sur le système nerveux central. **(Hall & Hall, 2021)**

I.3.8.1.8. Augmentation de la respiration :

L'augmentation du taux de métabolisme accroît l'utilisation de l'oxygène et la formation de dioxyde de carbone, ces effets activent tous les mécanismes qui augmentent la fréquence et la profondeur de la respiration **(Hall & Hall, 2021)**Provoque la sécrétion de surfactant pulmonaire**(Hall & Hall, 2021)**

I.3.8.1.9. Effet sur la fonction sexuelle :

Pour une fonction sexuelle normale, la sécrétion de la thyroïde doit être à peu près normale. **(Hall & Hall, 2021)** L'hormone thyroïdienne affecte la reproduction féminine par la régulation directe de processus cellulaires clés et par des effets indirects.

Les récepteurs de l'hormone thyroïdienne sont abondamment présents dans tout l'appareil reproducteur féminin humain, ycompris dans les cellules de la granulosa et les ovocytes, De plus il régule les effets stimulants de la FSH et de la LH sur les cellules de la granulosa, la croissance folliculaire et le développement des ovocytes. **(Braverman et al., 2020)**

Si l'insuffisance thyroïdienne se produit pendant l'enfance, on a une absence de puberté. Sinon, l'insuffisance thyroïdienne se traduit par des anomalies du comportement sexuel, en particulier des troubles de la libido et une impuissance chez l'homme**(Lacour & Belon, 2016),** Chez la femme, le manque d'hormones thyroïdiennes provoque souvent des ménorragies, des polyménorrhées, des règles irrégulières et parfois même une aménorrhée **(Hall & Hall, 2021)**

I.3.8.1.10. Effet sur les autres glandes endocrines :

De plus, l'hormone thyroïdienne augmente de nombreuses activités métaboliques liées à la formation des os, et par conséquent, accroît le besoin en hormone parathyroïdienne.

Il augmente également la vitesse à la quelle les glucocorticoïdes surrénaliens sont inactivés par le foie, Cette augmentation du taux d'inactivation entraîne une augmentation du feed-back sur la production de l'hormone adréno-corticotrope par l'antéhypophyse et, par conséquent, une augmentation du taux de sécrétion des glucocorticoïdes par les glandes surrénales. **(Hall & Hall, 2021)**

I.3.8.1.11. Pendant la grossesse :

Pendant la grossesse et augmente d'autant sa production de thyroxine, les hormones thyroïdiennes maternelles sont métabolisées par le placenta ou le traversent pour atteindre le fœtus.**(Boas et al., 2011)**

La glande thyroïde de la mère s'agrandit normalement jusqu'à 50%, la demande accrue de production d'hormones thyroïdiennes est satisfaite grâce à la stimulation de la thyroïde par de fortes concentrations de l'hormone de grossesse hCG, un faible agoniste du récepteur de la TSH (TSHR) **(Braverman et al., 2020)**, Avec une augmentation des globulines liant la thyroxine et une diminution conséquente de la T4 et de la T3 libres dans le plasma maternel, Il en résulte une élévation de la TSH par diminution du rétrocontrôle négatif, Donc une augmentation des concentrations de TBG sous l'influence d'œstrogènesmaternels élevés (**Norris & Carr, 2013)**.

La déiodinase placentaire de l'anneau interne inactive la plupart de la T4 maternelle en T3 inversée (rT3), la production et la sécrétion d'hormones thyroïdiennes fœtales n'atteignent pas des niveaux notables avant la mi-gestation, Même à terme, jusqu'à 30 % des hormones thyroïdiennes fœtales sont d'origine maternelle **(Boas et al., 2011).**

L'hormone thyroïdienne est cruciale pour le développement normal du cerveau fœtal car elle régule la migration, la prolifération et la différenciation des cellules neuronales fœtales, ainsi que la synaptogenèse et la myélinisation. Le fœtus dépend largement de l'apport de thyroxine maternelle pendant les premiers stades du développement cérébral intra-utérin, Plus tard dans la grossesse, la thyroxine maternelle continue de contribuer à la disponibilité des hormones thyroïdiennes fœtales**.(Braverman et al., 2020)**

I.3.8.1.12. Besoins accrus en vitamines :

Comme l'hormone thyroïdienne augmente la quantité de nombreuses enzymes corporelles et que les vitamines sont des éléments essentiels de certaines enzymes ou coenzymes, l'hormone thyroïdienne accroît le besoin en vitamines, Par conséquent, une carence relative en vitamines peut se produire lorsqu'un excès d'hormones thyroïdiennes est sécrété, à moins que des quantités accrues de vitamines ne soient disponibles en même temps.**(Hall & Hall, 2021)**

La T3 est particulièrement importante pour une de ces vitamines, la vitamine A, car elle stimule sa synthèse à partir des carotènes précurseurs ainsi que sa conversion en rétinène. **(Laycock & Meeran, 2015)**

I.3.8.1.13. Effet sur le sommeil :

En raison de l'effet épuisant de l'hormone thyroïdienne sur la musculature et sur le système nerveux central, les personnes atteintes d'hyperthyroïdie ont souvent une sensation de fatigue constante, mais en raison des effets excitables de l'hormone thyroïdienne sur les synapses, il est difficile de dormir.

A l'inverse, une somnolence extrême caractérise l'hypothyroïdie, le sommeil pouvant durer 12 à 14 heures par jour.**(Hall & Hall, 2021)**

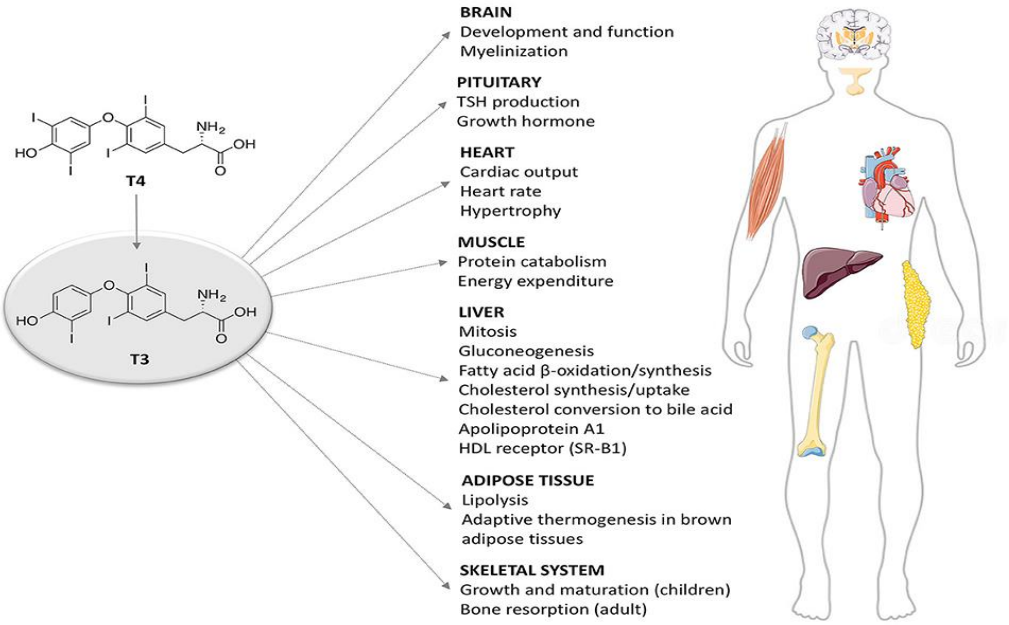


Figure I.33: Représentation des effet des hormone thyroïdienne sur les différent tissues **(Saponaro et al., 2020)**

I.3.8.2. Cellules immunitaires :

I.3.8.2.1. Cellules tueuses naturelles :

Un intérêt pour le lien entre le système immunitaire et le statut des hormones thyroïdiennes vient du fait que l'hormone stimulant la thyroïde peut se lier aux cellules mononucléaires du sang périphérique. Les hormones thyroïdiennes pouvaient potentiellement affecter la production de cytokines des cellules NK, indiquent une interaction entre les cellules NK et la fonction de la glande thyroïde et les processus pathologiques. T3, peut induire l'expression du récepteur de l'IL-2 dans les cellules mononucléaires du sang périphérique. L'administration de faibles doses de thyroxine renforce l'effet stimulant de l'IFN sur les cellules NK.**(Lee & Sunwoo, 2019)**la T4 ou la T3 exogène administrée à des souris a augmenté l'activité lytique

des cellules NK et ont stimulé la réponse à l'IFN-γ dans les cellules NK murines, tandis que la T4 a amplifié l'effet induit par l'IFN-γ et l'IL-2.En fait les cellules NK utérines (les leucocytes les plus proéminents au niveau de la mère et de l'enfant) expriment MCT8 et MCT10, ainsi que TRα1 et β1 dans le premier trimestre de la grossesse humaine. Une augmentation de la sécrétion d'IL-6 après exposition à la T3 in vitro **(Del Mar Montesinos & Pellizas, 2019)**

I.3.8.2.2. Mastocytes :

Les mastocytes sont les principaux acteurs des maladies immunitaires et inflammatoires. En outre, les mastocytes expriment des récepteurs T3 et TSHR liés à la membrane, le nombre et la répartition des mastocytes dérivés de la moelle osseuse étaient influencés par le statut thyroïdien. Un rôle pour les mastocytes en tant que capteurs capables de contrôler les niveaux homéostatiques de la thyroïde, peuvent synthétiser et stocker des hormones, dont la TSH et la T3.

L'existence d'une partie non génomique de la sécrétion thyroïdienne comprenant des métabolites des hormones thyroïdiennes. Parmi ceux-ci, la 3,5 diiodothyronine (3,5-T2), la 3-iodothyroanamine (T1AM) et l'acide 3-iodothyroacétique (TA1) sont les plus étudiés. Tous ces composés sont d'origine endogène et leur concentration augmente dans les maladies inflammatoires impliquant des mastocytes, La T3 est co-stockée avec l'histamine dans les granules des mastocytes ou est dégradée en T1AM et/ou TA1 dérivées de la circulation ou produites à l'intérieur des mastocytes déclenchent la dégranulation des mastocytes en libérant de la T3 et de l'histamine qui médient la douleur, les démangeaisons et les effets centraux, y compris la neuro protection/neuro inflammation.

Ces Représentation schématique des connexions entre la thyroïde et les mastocytes peuvent faire partie de l'homéostasie de la thyroïde et pourraient être impliqués dans les maladies de la thyroïde, les auto-anticorps anti-TPO-IgE provoquent l'activation et la dégranulation des mastocytes qui jouent également un rôle central dans une complication associée à la maladie de Graves et un rôle spécifique sur la fonction thyroïdienne dans les maladies non thyroïdiennes (MNT).**(Landucci et al., 2019)**

I.3.8.2.3. Cellules dendritiques :

La caractérisation des mécanismes de transport et de métabolisme de la TH dans les DCs soutient la notion d'un équilibre homéostatique pour prévenir l'activation systémique non spécifique des DCs. ils expriment MCT10 et LAT2, transporteurs de TH et transportent principalement la T3 avec une implication privilégiée de MCT10 car son inhibition a presque empêché le mécanisme de captation saturable de la T3 et a réduit la production d'IL-12

induite par la T3.**(Del Mar Montesinos & Pellizas, 2019)**, alors que l'inhibition de LAT2 n'apas d'effet. Expriment une activité DIO2 et DIO3, la DIO3 étant la déiodinase dominante **(van der Spek et al., 2021)** et présentent les deux activités enzymatiques avec une prévalence vers l'inactivation de la TH.

Les TH et d'autres dérivés iodés, principalement la T3, favorisaient la maturation des monocytes du sang périphérique humain en cellules DC fonctionnelles. en régulant à la hausse le MHCII et les molécules costimulatrices **(Del Mar Montesinos& Pellizas, 2019)**

La stimulation des CD dérivées de la moelle osseuse murine avec des niveaux physiologiques de T3 entraîne l'initiation de la réponse immunitaire adaptative par l'induction de la maturation des CD, l'augmentation de la production d'interleukine-12 (IL-12) et effet si donc à générer un profil Th1, augmentant l'expression du CCR7, ce qui entraîne la migration des DC vers les ganglions lymphatiques. De plus, stimule la capacité de la présentation croisée de l'antigène des DCs, augmenté la fréquence des splénocytes producteurs d'IL-17, principalement par la population γδ-T **(Del Mar Montesinos& Pellizas, 2019),** donc a généré la réponse pro-inflammatoire (induite par l'IL17) dans les cellules T naïf et à déclencher des réponses spécifiques aux antigènes, ce qui suggère que la T3 est un acteur important dans l'interaction entre les systèmes immunitaires innés et adaptatifs **(van der Spek et al., 2021)**soulignant ca pertinence comme point de contrôle immuno-endocrinien supplémentaire.**(Del Mar Montesinos & Pellizas, 2019)**

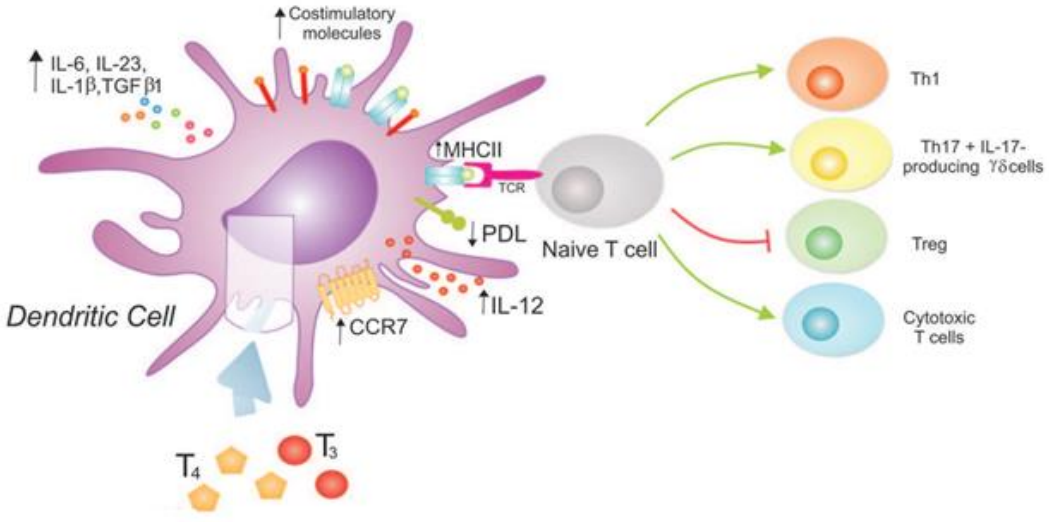


Figure I.34: Effet des TH sur la fonction des CD
(Del Mar Montesinos & Pellizas, 2019)

Les effets de la stimulation par la T3 sont médiés par le récepteur TRβ1 et les voies Akt et NFκB indépendamment de la voie PI3K.EF SI De manière intéressante, la T4, la principale

TH circulante, ne reproduisait pas les effets T3-dépendants dans les DCs**(Del Mar Montesinos& Pellizas, 2019) .**

La T3 de plus elle module le point de contrôle immunitaire, en réduisant l'expression de PDL sur les DCs et en déclenchant la régulation négative des cellules T exprimant PD-1**(Del Mar Montesinos & Pellizas, 2019)**

L'activation fonctionnelle des CD favorise un phénotype cytokinique pro-inflammatoire (production accrue d'IL-12, IL-6, IL-23, IL-1β et TGFβ1) qui entraîne des réponses adaptatives favorisant le développement de cellules T Th1 et Th17, de cellules γδ T produisant de l'IL-17, et de cellules T cytotoxiques. En revanche, la population Treg est limitée **(Del Mar Montesinos & Pellizas, 2019)**

La T3 entre dans la cellule via les transporteurs TH MCT10 ou LAT2 et se lie à la TRβ1 cytoplasmique. Lors de la liaison de T3, TRβ1 transloque du cytoplasme vers le noyau. active également le NFκB cytoplasmique en initiant la dégradation de IκB de sorte que NFκB puisse transloquer vers le noyau et réguler la transcription des gènes, y compris l'induction de la transcription de TRβ1, qui est un gène cible de NFκB, formant ainsi une boucle de rétroaction réglementaire contrôlant les niveaux de TRβ1

En outre, la liaison de T3 à TRβ1 cytoplasmique active la voie Akt, ce qui entraîne un déplacement nucléaire d'Akt phosphorylé et une augmentation de l'expression du récepteur de chimiokine (motif C-C) de type 7 (CCR7), **(van der Spek et al., 2017)**

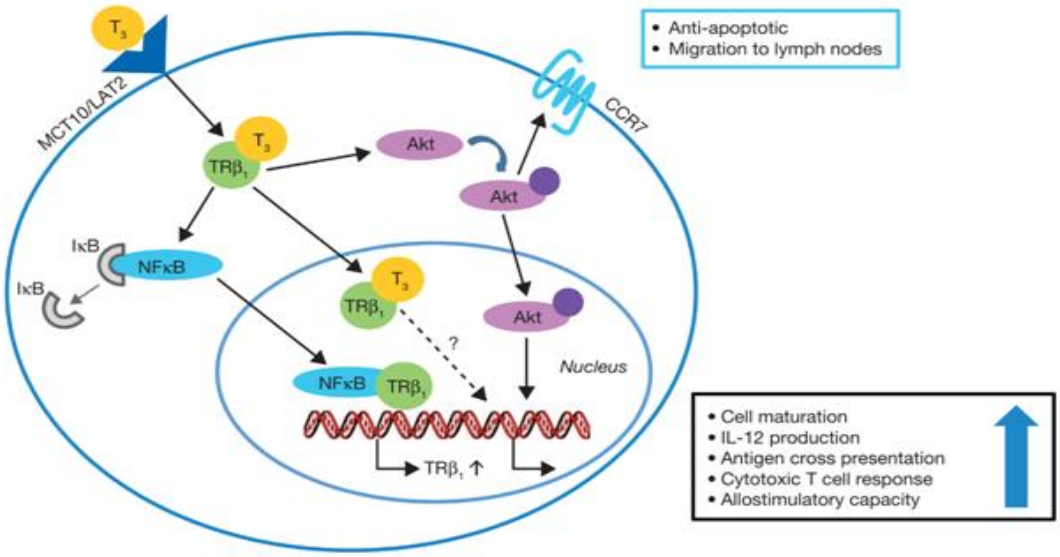


Figure I.35: Voie de maturation des DC induite par les TH **(Spek et al., 2017)**

I.3.8.2.4. Macrophages :

Les macrophages contiennent plusieurs éléments essentiels du métabolisme intracellulaire du TH. Le TH peut entrer dans la cellule par les transporteurs de TH MCT8 ou MCT10, Il a été démontré que la T3 polarise les macrophages vers un phénotype M1 pro-inflammatoire, tout en inhibant les marqueurs M2 anti-inflammatoires **(van der Spek et al., 2017).**

La polarisation s'est accompagnée d'une modification du ratio TRα1 et TRβ1, donc l'abondance relative des isoformes TR est associée au phénotype des macrophages. Les activités d'enzymes clés de la glycolyse sont régulées par les TH dans ces cellules, affectant le métabolisme et la fonction des macrophages. **(Del Mar Montesinos & Pellizas, 2019)**

Le rôle fonctionnel pour la T3, en partie générée de manière intracellulaire par la DIO2, agissant via le TRα dans les macrophage.**(van der Spek et al., 2021),** On a généralement constaté que l'hormone thyroïdienne améliore divers éléments de la fonction pro-inflammatoire des macrophages, en particulier la destruction des bactéries, le phagocytage et l'élimination des déchets, Une régulation adéquate des niveaux intracellulaires de TH affecte la fonction des macrophages par une combinaison de voies génomiques et non génomiques. Les macrophages humains et murins sont capables de produire une variante d'épissage fonctionnelle de la TSHβ qui est régulée positivement par la T3 et capable de stimuler le récepteur de la TSH **(van der Spek et al., 2017)**

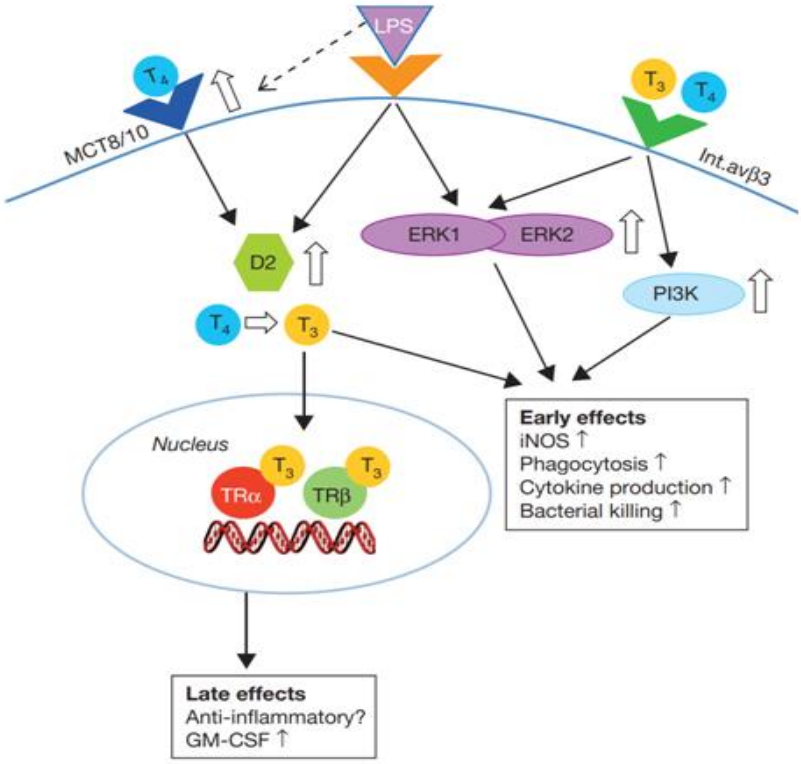


Figure I.36: l'effet pro inflamatoire des TH sur les macrophage (Spek et al., 2017)

I.3.8.2.5. Neutrophile :

Les neutrophiles contiennent des éléments essentiels nécessaires au métabolisme et à l'action du TH intracellulaire, La T4 et le métabolite 3,5-T2 de la TH ainsi que la T3 ont induit une activité respiratoire et stimulé l'activité protéines granulaires telles que la myélo-peroxydase MPO dans les PMNL humains **(Del Mar Montesinos & Pellizas, 2019)**.

Ces effets ont été médiés par un mécanisme non génomique initié au niveau de la membrane plasmique, les neutrophiles humains expriment D3, D1, MCT10, et TRα1, qui pourraient donc être impliqués dans l'action de la TH dans ce type de cellule, Les PMNLs expriment des récepteurs pour le T1AM, un dérivé de la T4, impliqués dans la migration chimio-sensorielle vers le T1AM effet ci **(Del Mar Montesinos &Pellizas, 2019)** et contiennent des sites de liaison nucléaire saturables pour la T3 **(van der Spek et al., 2017a)**.DOI3 et DOI1 est présente dans les neutrophiles. La DIO1 dans les neutrophiles ne semble cependant pas jouer un rôle fonctionnel important car il a été démontré que le blocage de l'activité de la DIO1 n'avait aucun effet sur le burst respiratoire des neutrophiles **(van der Spek et al., 2021)**

Le métabolisme intracellulaire des TH semble jouer un rôle essentiel dans la fonction des neutrophiles pendant l'infection et l'inflammation.

L'hormone thyroïdienne induit l'activité de la NADPH oxydase (NOX) des neutrophiles, ce qui entraîne une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène, médié par une voie non génomique impliquant la liaison de l'hormone thyroïdienne à un récepteur couplé aux protéines G (GPCR), qui induit l'activité de la NAPDH oxydase. Cet effet dépend de la protéine kinase C (PKC) et de niveaux adéquats de Ca2+ intracellulaire. La D3 est localisée dans le cytoplasme et dans les granules contenant soit la myéloperoxydase (MPO), soit la lactoferrine (LF). Une augmentation de l'activité de D3 entraîne donc une diminution des niveaux intracellulaires de T3 ainsi que la production d'iodure libre (I-). Une hypothèse expliquant le rôle de D3 dans la destruction des microbes est que l'iodure produit par D3 est utilisé par la MPO avec l'hydrogène peroxydase (H2O2) pour générer de l'hypoiodite (IOH),un composé toxique capable de tuer les bactéries.**(van der Spek et al., 2017)**

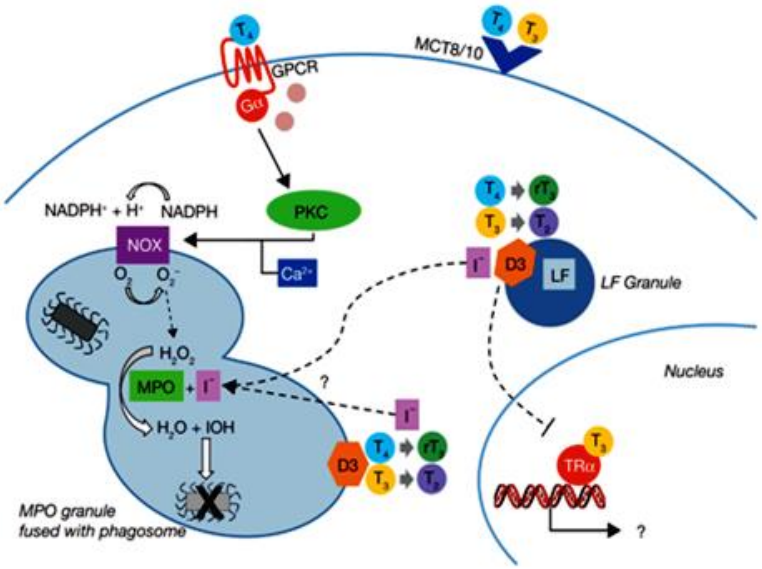


Figure I.37: Effet des TH sur l'activitébactéricide des neutrophiles par NADHPH oxydase NOX **(Spek et al., 2017)**

I.3.9. Contrôle homéostatique de l'axe thyroïdien-hypophysaire :

Les équilibres homéostatiques dépendent des interrelations dynamiques entre les hormones thyroïdiennes et la thyrotropine hypophysaire (TSH). Ils présentent un degré élevé d'individualité, de hiérarchie liée à l'état de la thyroïde et de conditionnalité adaptative. Les mécanismes moléculaires impliquent de multiples boucles de rétroaction à plusieurs niveaux d'organisation, différentes échelles de temps, et des conditions variables de leur fonctionnement optimal, y compris un motif feed forward proposé. **(Hoermann et al., 2015)**

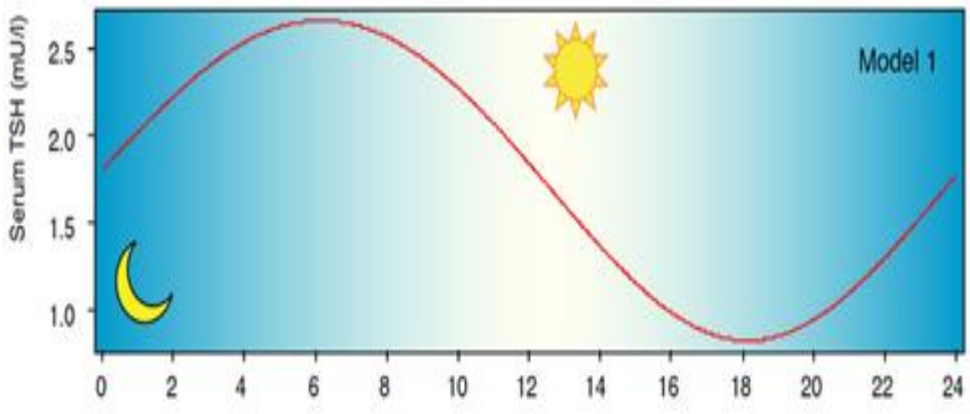


Figure I. 38: Pulsatilité de la sécrétion de TSH. La sécrétion de la thyrotropine sous l'influs de l'horloge circadienne. **(Hoermann et al., 2015)**

I.3.9.1. Rétroaction négative de l'hormone thyroïdienne sur l'hypothalamus :

Le contrôle au niveau hypothalamique est médié par les neurones TRH (PVN). Leur activité constitue une interface entre le retour des hormones thyroïdiennes, l'état nutritionnel et les influences inhibitrices des rythmes circadiens.**(Chatzitomaris et al., 2017)** Le long rétrocontrôle de la libération de TRH par les hormones thyroïdiennes implique à la fois les neurones hypophysiotropes TRH et les tancytes.**(Hoermann et al., 2015)** une longue boucle de rétroaction, où les hormones thyroïdiennes inhibent la libération de TRH dans l'hypothalamus.**(Chatzitomaris et al., 2017)**

Les tanycytes, un type unique de cellules gliales qui tapisse le troisième ventricule, pourrait être la source principale de T3 pour la régulation par rétroaction des neurones TRH. Les tanycytes expriment une forte concentration D2 et produisent la T3 à partir de la T4 circulante périphérique.**(Chiamolera & Wondisford, 2009),** Ils sont capables d'ajuster finement la sensibilité du PVN via l'apport de T3 centrale et de dégrader la TRH via la pyroglutamyl peptidase II (PPII) au niveau de l'éminence médiane, En outre, les tanycytes sont riches en transporteurs d'hormones thyroïdiennes, MCT8 et OATP1C1.**(Chatzitomaris et al., 2017)**T4 et T3 peuvent exercer un effet de rétroaction négatif sur l'ARNm de TRH dans le PVN, et que cet effet est médié par le récepteur TRβ.**(Zoeller et al., 2007)**

I.3.9.2. Rétroaction négative de l'hormone thyroïdienne sur l'hypophyse :

l'hormone thyroïdienne exerce un effet rétroactif négatif sur l'hypophyse et révélé principalement par la corrélation négative entre l'hormone thyroïdienne sérique et la TSH sérique.**(Zoeller et al., 2007)** La T3 et la T4 suite à sa conversion en T3 se lient à des récepteurs TR intracellulaires spécifiques exerçant une action répressive sur divers gènes, y compris le TSHβ et, dans une moindre mesure, la sous-unité α. certaines molécules dont le 3,5-T2, le TRIAC et le TETRAC ont des effets thyromimétiques sur les récepteurs TR-β, exerçant ainsi des actions suppressives de la TSH.**(Hoermann et al., 2015)** Cette boucle de rétroaction "courte" est complétée par d'autres motifs de contrôle, notamment une boucle de rétroaction ultra-courte de la libération de TSH **(Chatzitomaris et al., 2017)**, qui impliquant la suppression de la TSH par sa propre concentration.**(Hoermann et al., 2015)**

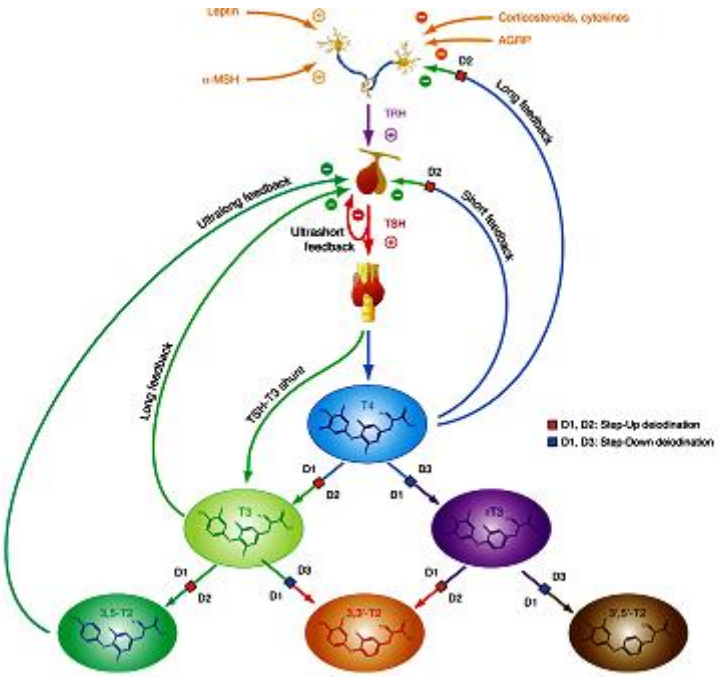


Figure I. 39: L'homéostasie thyroïdienne comprend des mécanismes de rétroaction ultra-courts, courts et longs.**(Chatzitomaris et al., 2017)**

Chapitre II

Thyroïdite et Facteurs Associée

II.1. Introduction :

La thyroïdite est un terme général qui englobe plusieurs troubles cliniques caractérisés par une inflammation de la glande thyroïde.**(Sweeney et al., 2014)**, constituent un mélange hétérogène de Maladies dont les présentations cliniques, les étiologies et les traitements sont variables et représente environ 20 % de toutes les maladies de la thyroïde.

La fonction thyroïdienne (synthèse d'hormone) peut être normale (euthyroïdie), élevée (hyperthyroïdie) ou réduite (hypothyroïdie) ; capable d'évoluer d'un type à l'autre avec le temps. **(Sniezek & Francis, 2003)(Synoracki et al., 2016)(Bindra & Braunstein, 2006)**.

Les différents troubles inflammatoires de la thyroïde sont classés de manière variable en fonction de l'histoire subjective descriptive (douloureux ou nondouloureux), de l'évolution temporelle (aiguë, subaiguë ou chronique), de ladescriptionhistopathologique (hyperplasique, lymphocytaire, granulomateuseou fibreuse) et du médecin qui a été le premier à les décrire (Graves, Hashimoto, De Quervain et Riedel). à cela se rajoute le fait que lorsqu'unfacteur précipitant clair est associé dans le temps, il est utilisé pour nommer lesous-type (auto-immune) (thyroïdite du post-partum, thyroïdite induite parl'interféron…).**(Sniezek & Francis, 2003),** ce qui a engendré plus d'uneappellation pour désigner essentiellement à la fin, d'un point de vue mécanistique, le même trouble.

Dans le **Tableau (II -1)** sont classées les principales formes de thyroïdites qui sont discutées dans la littérature en fonction de leur étiologie, en indiquant les synonymes, les facteurs déclenchant associés et des caractéristiques cliniques.

Étiologiquement,la thyroïdite peut être due le plus fréquemment à une maladie auto-immune, et d'autre cause comme une infection, des médicaments, par un traumatiques ou une fibrose, Pouvant provoquer une hypo- et/ou une hyperthyroïdie de manière transitoire ou permanente. **(Fariduddin & Singh, 2021)(Synoracki et al., 2016)**.

Catégorie	Condition	Facteurs associée prévalent	Présentation	Etat fonctionnelle	Développement clinique
Autoimmune	Chronic autoimmune thyroiditis (CAT) Hashimoto thyroiditis (HT) Chronic lymphocytic thyroiditis (CLT)	Prédisposition génétique facteurs environnent	Goitre histologiquement infiltrat lymphocytaire, formation de centres germinatifs (CG), destruction des follicules, fréquemment une fibrose. Askanazy (hürthle) cells	Hypothyroïdie	Chronique
	Postpartum thyroiditis (PPT)	Prédisposition génétique facteurs environnent parturition, fausse couche avortement	Pathologiquement similaire a HT	Hyper, hypo, ou les deux, puis normal	Subaiguë, transitoire
	Graves diseased (GD) Basedow	Prédisposition génétique facteurs environnent	Hypertrophie (goitre) histologiquement hyperplasie folliculaire avec formation de papilles, colloïde réduit, infiltrat lymphocytaire diffus. #des cas d'ophthalmopathie	Hyperthyroïdie	Chronique
Infectieuse	Silent thyroiditis Silent sporadic thyroiditis Painless sporadic thyroiditis Subacute lymphocytic thyroiditis (SLT)	Pas de facteurs de risque prédictifs clairs, précèdent et succèdent d'autres sous-types de thyroïdite auto-immunes, suffisance en iode.	Similaire a HT l'infiltrat lymphocytaire mais sans fibrose, sans cellules Askanazy sans formation extensive de (CG)	Hyper, hypo, ou les deux, puis normale	Subaiguë
	Infectious thyroiditis Suppurative thyroiditis (ST)	Anomalies congénitales (persistance du canal thyroglosse ou fistule du sinus piriforme) immunodéprimé sepsis maladie thyroïdienne sous-jacente	Lymphadénopathie cervicale, gonflement érythémateux de la peau ; formation d'abcès histologiquement infiltrat de leucocytes PMN, destruction de follicules et nécrose partielle DOULEUR	Normal, possibilité d'hyper ou hypothyroïdie	Aiguë (subaiguë si non bactérienne)
	Subacute thyroiditis de quervain thyroiditis (dQT) subacute granulomatous thyroiditis giant cell thyroiditis.	Infection des voies respiratoires supérieures (virale) prédisposition génétique	Histologiquement, infiltration de neutrophiles, lymphocytes, histiocytes et cellules géantes, perturbation des follicules et nécrose des thyrocytes. DOULEUR	Hyper, hypo, ou les deux, puis normale	Subaiguë, transitoire
Thérapeutique	Drug-induced thyroiditis (DITs)	INTERLEUKIN-2 INTERFERON α AMIODARONE LITHIUM KINASE INHIBITORS	Inflammation ou autoimmune dégradation du tissu thyroïdien	Hyper ou hypothyroïdie	Aiguë ou subaiguë puis normal
	Radiation-induced thyroiditis (RIT)	Traitement par Radiation (X-rays, I_{131})	Destruction rapide du parenchyme fibrose étendue DOULEUR	Hyper, hypo, ou normal	Aiguë
Autre	Riedel thyroiditis (RT) fibrous thyroiditis	Rare l'étiologie reste incertaine contribution possible d'autoimmune	Goitre indolore ferme compression des tissus hypoparathyroïdie histologiquement oblitération du parenchyme ; fibrose extensive affectant les tissus adjacents, typiquement une infiltration de macrophages et éosinophiles	Normal ou hypo	Chronique
	Trauma-induced thyroiditis (TIT)	Traumatismes a la thyroïde ou de la région du cou (accidents, chutes ou agressions physiques)	Douleurs, sensibilité anomalies de taux d'hormones Destruction du parenchyme	Hyper, hypo, ou normal	Aiguë

Tableau II.1 : Principales formes de thyroïdite selon l'étiologie, indiquent les synonymes, certains déclencheurs associés et caractéristiques cliniques.
(Synoracki et al., 2016)(Sweeney et al., 2014)(Bindra & Braunstein, 2006)(Sniezek & Francis, 2003)(Gianakos & Nelson-Madison, 2010)(Stathatos, 2014)(Falhammar et al., 2018)(Bhadauria et al., 2003)(Jannin et al., 2019)(Macchia & Feingold, 2018)(Arathil et al., 2018)(Gill et al., 2016)(Bhattacharya et al., 2020)

Dans la majorité des formes, l'état inflammatoire cause plus au moins une perte de l'intégrité folliculaire ou le contenue du colloïde ce déverse augmentant le taux d'hormone circulante, qui peut passer inaperçus étant dans la limite supérieure de la marge régulière, allons a des cas présentant une thyrotoxicose étant donne l'étendu des dommage subit **(Arathil et al., 2018)(Bhattacharya et al., 2020)(Gill et al., 2016)(Macchia & Feingold, 2018)**

La thyroïde douloureuse est rare, Dans la plupart des cas, le coupable est une infection (plus souvent virale), une radiation ou une lésion traumatique de la glande, Les infections peuvent survenir, mais sont rares et ne représentent que 0,1~0,7 % de toutes les maladies thyroïdiennes en raison de son encapsulation, la riche vascularisation et important drainage lymphatique., mais peuvent être dévastatrices et nécessiter des interventions rapides **(Gianakos & Nelson-Madison, 2010)(Fariduddin & Singh, 2021).**

Les maladies thyroïdiennes auto-immunes (AITD) représentent 90 % de toutes les maladies thyroïdiennes, étant causées par l'interaction complexe entre un grand nombre de facteurs génétiques (nombreux gènes, ainsi que des modifications épigénétiques), des facteurs environnementaux et endogènes, la même maladie résultant de différentes combinaisons de ces facteurs chez différents patients. **(Razmara et al., 2021)(Brzeziańska et al., 2011)(Feldt-Rasmussen et al., 2018)**

.dans les AITD en particulier, il arrive que les différents sous-types : se présentent simultanément (Hashitoxicose), s'intervertissent (le syndrome de Graves se transformant en syndrome de Hashimoto et vice versa) et qu'ils prédisposent à la conversion vers un autre sous-type (un syndrome de Hashimoto préexistant augmente le risque de thyroïdite post-partum ou induite par l'interféron). **(Sniezek & Francis, 2003)**.

AITD fait partie du large spectre des maladie auto-immune l'ATD pouvant survenir de manière isolée ou dans le contexte d'autres troubles auto-immuns mais également observée dans le contexte d'anomalies chromosomiques et de syndromes génétiques spécifiques qui influencent l'expression phénotypique, l'âge d'apparition, et l'évolution de l'auto-immunité thyroïdienne .

Avec une tendance a être plus élevée chez les femmes que chez les hommes, mais la prépondérance des femmes touchées n'est pas aussi nette pendant la période prépubertaire.

Les facteurs génétiques pénétrants exercent leurs effets dans les cas de survenue à un âge précoce, comme chez les personnes atteintes de plus d'une maladie auto-immune.

Mais le déclenchement à des stades plus tardifs de la vie est plus complexe en raison des interactions entre les facteurs génétiques et environnementaux, ce que l'on constate chez de

nombreux patients atteints d'AITD qui n'ont pas d'antécédents familiaux d'auto-immunité, nécessitant l'exposition de l'individu à des facteurs environnementaux pour se déclencher, ce qui montre le fait que ces gènes n'agissent qu'en arrière-plan. **(Feldt-Rasmussen et al., 2018)**. L'initiation de ces troubles est aussi sous l'influence des différents fonds génétiques (diverse population et ethnicité) avec un rôle important des diversite d'expression phénotypique de ces polymorphismes. **(Kyritsi & Kanaka-Gantenbein, 2020)**

II.2. Base Genetique Des Risque De L'AITD:

IL faut tenir compte du fait que si l'on parle de n'importe quelle trouble liée à des facteurs génétiques les défauts et hétéro-génécités chromosomique sont placés à la devanture Affectant les chromosomes sexuels ou autosomiques pouvant engendre des troubles développementales et physio-pathologiques conséquents

II.2.1. Le Chromosome X:

Un dimorphisme sexuel considérable est présentent vis à vis des Maladies auto-immunes, ayant une incidence plus élevée chez les femmes. Deux facteurs principaux sont incriminés dans ce phénomène : les effets directs du chromosome X (c'est-à-dire ses gènes) et les hormones gonadiques. **(Theofilopoulos et al., 2017)**

Outre être impliqué dans la détermination du sexe. situés sur le chromosome X de nombreux gènes sont impliqués dans le système immunitaire inné et adaptatif, notamment les PRR (pattern recognition receptors) tels que les récepteurs TLR (toll-likereceptor) 7 et TLR8, ainsi que IRAK1, une molécule régulatrice clé dans la voie de signalisation des TLR, **(Schurz et al., 2019)** CD40l **(Karnell et al., 2019)**

Un certain nombre d'effecteurs de contrôle transcriptionnel et traductionnel. Comme NEMO (NF-kB essential modulator) qui module l'expression du NF-kB, un régulateur de transcription impliqué dans de multiples voies immunitaires. ou Foxp3 important dans la modulation des réponse évitant l'exacerbation (H. Li et al., 2020)**(Kalantar, 2019)**

Mais ce ne sont pas seulement les gènes classique qui pourraient influencer le biais sexuel, Le chromosome X contient environ 10 % du total des miRNA (micro-ARN non codants) représentant un mécanisme de contrôle génomiques participent à la régulation de l'expression des gènes en supprimant la traduction de l'ARNm ou en déclenchant sa dégradation.**(Schurz et al., 2019)**

II.2.1.1. Inactivation du Chromosome X Et Aneuploïdie :

Dans le cas naturelle Les femmes sont porteuses de deux chromosomes X, un de chaque parent, tandis que les hommes sont porteurs d'un chromosome X hérité de la mère et d'un

chromosome Y du père. Malgré cela L'expression des gènes du chromosome X est à un dosage égal entre les deux sexes.**(Bianchi et al., 2012)**

Dans une cellule humaine diploïde, il n'y a toujours qu'un seul chromosome X actif dans chaque sexe. cela étant même refléter Dans les caryotypes a nombre anormal (aneuploïdes) pour le chromosome X, Le cas du syndrome de Turner, dont les individus n'ont qu'un seul chromosome sexuel (un chromosome X, X0) qui est maintenu actif, Ou chez les hommes atteints du syndrome de Klinefelter (XXY), avec seul un chromosome X réduit au silence **(Schurz et al., 2019)**

Donc l'inactivation ,en règle normale chez la femelle, d'un des deux chromosomes X forme un corps d'hétérochromatine (Barr body) dans le noyau.**(Bianchi et al., 2012)**

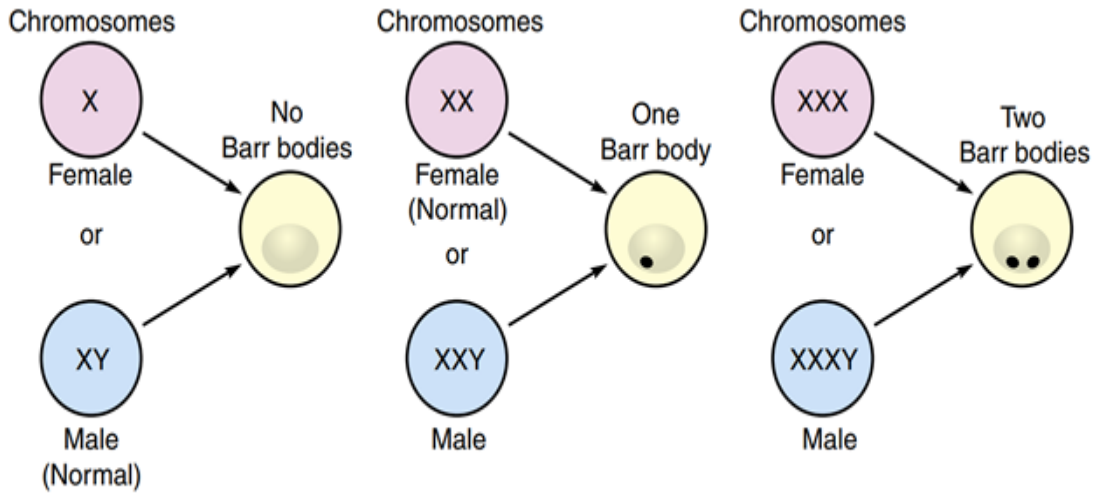


Figure II.1 : Représentation de l'inactivation du chromosome X chez diffèrent caryotypes aneuploïde **(Jones & Lopez, 2014)**

L'inactivation du chromosome X (XCI) est un événement épigénétique majeur qui garantit qu'un seul des deux chromosomes X est exprimé dans les cellules femelles, agissant comme un mécanisme d'égalisation du dosage des gènes entre les femelles et les mâles.

Le processus est dirigé par l'X inactivation center (XIC), un locus lié au chromosome X situé à Xq13 et contenant de multiples gènes codant pour des protéines et des ARN potentiellement impliqués dans le mécanisme du XCI. Les deux principaux ARN non codants longs identifiés à ce jour sont X inactivation specific transcript (XIST) responsable de l'extinction, et X active specific transcript (XACT) qui maintient le chromosome X actif **(Schurz et al., 2019)**, dans chaque cellule et de manière aléatoire, le chromosome X paternel ou le chromosome X maternel est inactivé environ la moitié des cellules conservant la copie

maternelle et l'autre moitié la copie paternelle., ce qui entraîne un mosaïcisme pour le chromosome X. chez les femelles.(Theofilopoulos et al., 2017) **(Bianchi et al., 2012)**

Cependant, l'inactivation est variable et incomplète, avec jusqu'à ~15% de gènes exprimés par les deux chromosomes X chez l'homme, ce qui se traduit par une expression plus élevée de ces gènes chez les femelles que chez les mâles. **(Theofilopoulos et al., 2017)** on observe aussi dans les régions pseudo-autosomiques du chromosome X Certains gènes présents ayant des homologues se trouvent également sur le chromosome Y, grâce à l'échappement du XCI parviennent à compenser la dose entre les mâles et les femelles en permettant la transcription de ces gènes sur les deux chromosomes X avec des niveaux d'expression et distribution tissulaire différents, Causant des anomalies dans les d'aneuploïdies du chromosome X, telles que 45 X0 ou 47 XXY. **(Bianchi et al., 2012)**

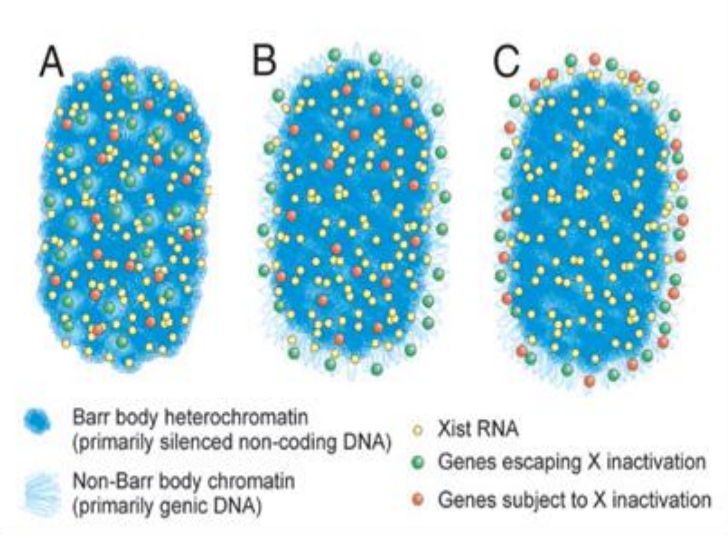


Figure II.2 : Trois modeles de chromosome X inactive (barr body) selon la disposition des zone active et inactive **(Clemson et al., 2006)**

mais il est également possible que des parties du chromosome X inactivées puissent se réactiver **(Bianchi et al., 2012)**, Le degré d'échappement à l'inactivation du chromosome X varie selon les tissus, les personnes et les groupes ethniques. Selon la nature des gènes qui échappent à l'inactivation, l'effet potentiel sur l'auto-immunité peut être dévastateur si les gènes qui échappent codent pour des produits impliqués dans l'activation du système immunitaire, ou avantageux si ces produits sont impliqués dans l'immuno-régulation. Ces effets etant amplifié chez les femmes présentant une perte de mosaïcisme dans certains tissus ou populations cellulaires ainsi que chez les personnes présentant une aneuploïdie pour le chromosome X.(Theofilopoulos et al., 2017)

II.2.1.2. L'inactivation biaisée (b-XCI):

Se produit chez les femelles, principalement mais pas exclusivement, en cas de défaillance majeure du chromosome X

Favorisant l'un des chromosomes parental peut entraîner une hémizygosité des allèles liés au chromosome X fessant i masquent ou démasquent des variantes ou des mutations pathogéniques liées au chromosome X, étant probablement la raison pour laquelle certaines maladies récessives liées au chromosome X peuvent se développer chez les femmes.**(Bianchi et al., 2012)**

Ce bais préférentielle de selection dépend de :

- Si le chromosome X actif présente une mutation délétère, altérent la viabilité de la cellule, entraînant sa mort, agissant comme une sorte de sélection positive ou négative d'un chromosome X actif spécifique
- Un gène en soi, peut influencer l'asymétrie d'une manière spécifique au tissu s'il est restreint dans sa fonction, tandis qu'un gène exprimé de manière constitutive pourrait affecter l'asymétrie à une échelle globale.
- Les gènes échappent à l'inactivation orientent la sélection en influencent la pénétrance de gêne muté.
- Les défauts dans le XIC, où un SNP dans le gène XIST est corrélé avec l'asymétrie due à une transversion de C à G dans la région promotrice du gène XIST, entraînant un schéma d'inactivation biaisée. **(Schurz et al., 2019)**

b-XCI est confirmé comme ayant une association significative avec le risque de développer un AITD. **(Bianchi et al., 2012)**

Les deux aneuploïdies Klinefelter syndromeet Turner syndrome. Qui sont la présence d'un ou plus chromosomes X supplémentaires, et l'absence de parité et/ou la perte de parties du chromosome X respectivement.Sont également impliqués dans l'auto-immunité envers la glande thyroïde et autre. ce déclarent a des Age plus précoce chez cette population due à l'excès ou une haplo insuffisance des gènes aberrant les réponses immunes **(Casto et al., 2021)(Kyritsi & Kanaka-Gantenbein, 2020)**

II.2.1.3. Hormones sexuelle

Le rôle des hormones sexuelles a été suggéré par l'observation que le biais sexuel est plus évident après la puberté et que les œstrogènes renforcent les réponses immunitaires et l'auto-immunité, tandis que les androgènes les suppriment.

Les hormones féminines exercent des effets étendus sur l'expression de multiples gènes codant pour des molécules importantes sur le plan immunologique, notamment les cytokines inflammatoires et les molécules de signalisation TLR.**(Theofilopoulos et al., 2017)**

II.2.1.3.1. Eostrogen :

La majorité des maladies auto-immunes surviennent principalement chez les femmes. L'œstrogène agit comme un activateur immunitaire, des différences fondées sur le sexe dans les réponses immunitaires existent entre les filles et les garçons pré-pubères ainsi qu'entre les femmes post-ménopausées et les hommes âgés, ce qui indique qu'un biais sexuel est présent sans l'implication des hormones Les hormones sexuelles varient également avec l'âge et l'état physiologique de l'individu et peuvent réguler la transcription des gènes. **(Schurz et al., 2019)**.

Les femelles ont un nombre similaire de lymphocytes mais une production d'anticorps plus élevée par les cellules B. En outre, les femelles ont des réponses immunitaires humorales et cellulaires plus fortes, des niveaux de cellules T CD4+ plus élevés après immunisation et une moindre sensibilité à diverses infections bactériennes**(Fröhlich & Wahl, 2017)**

La principale fonction de l'action des stéroïdes sexuels est de réguler les fonctions reproductives, les stéroïdes sexuels agissent également sur divers tissus non reproductifs, notamment les systèmes immunitaire, les effets des œstrogènes sont sur les cellules du système immunitaire inné régulent le nombre de neutrophiles et leurs fonctions, notamment la chimiotaxie, l'infiltration, la production d'anions superoxyde et de myéloperoxydase. peuvent également modifier la fonction des macrophages en régulant la chimiotaxie, l'activité phagocytaire et l'induction de cytokines, d'iNOS et d'oxyde nitrique et favoriser la différenciation des cellules DC immatures en cellules DC matures fonctionnelles et réguler l'expression de cytokines et de chimiokines et du système immunitaire adaptatif (cellules T et B).(Khan & Ansar Ahmed, 2016).peuvent réguler la transcription de nombreux gènes impliqués dans le développement et la maturation des cellules immunitaires.**(Schurz et al., 2019)**.

Il est plausible que les œstrogènes puissent avoir des effets épigénétiques variés (microARN, modifications des histones, et/ou acétylation)dont la signalisation médiée par les œstrogènes est le résultat d'un équilibre finement réglé entre deux récepteurs distincts ERα (NR3A1) et ERβ (NR3A2)(Khan & Ansar Ahmed, 2016)Les œstrogènes régulent l'expression des microARN pour contrôler les gènes des réponses immunitaires innées et adaptatives et ont donc des implications dans les maladies auto-immunes. **(Moulton, 2018)**.

Des niveaux élevés d'œstrogènes diminuent les voies pro-inflammatoires Th1 et augmentent les voies anti-inflammatoires Th2. La progestérone en général agit de manière anti-inflammatoire NK**(Fröhlich & Wahl, 2017)**.

Les œstrogènes exercent des effets clés sur la physiologie et la fonction des cellules B, qui sont essentiels dans la pathogenèse des maladies auto-immunes.**(Moulton, 2018)**la signalisation par ERα ou β modifie la maturation des cellules B dont des effets profonds sur la différenciation, l'activité, la fonction et la survie des cellules B en augmentant l'expression de gènes tels que cd22, shp-1, bcl-2 et vcam-1.**(Khan & Ansar Ahmed, 2016).**

Lors la lymphopoïèse des cellules B, contrôle les progéniteurs à restriction lymphoïde dans la moelle osseuse, supprime la différenciation des cellules B du stade pro-B au stade pré-B, réduit le seuil de sélection négative ; permetant l'échappement des cellules B autoréactives et favorise la survie des cellules B autoréactives, active et augmente les cellules B MZ et folliculaires ,Augmente le commutateur de classe et la production d'IgG et d'IgM.pour la production de cytokines elle Augmente le niveau de Blys (BAFF)**(Moulton, 2018)**

la régulation médiée par les œstrogènes du développement des cellules T et de la sélection du répertoire est importante pour la tolérance centrale et contribue à l'auto-immunité.en favorisent la régulation positive de l'expression de FoxP3, PD-1 et CTLA-4 via la signalisation médiée par ERα. modulent tous les sous-ensembles de cellules T.**(Khan & Ansar Ahmed, 2016).**

Régule à la baisse Aire altérerant la sélection négative des cellules T autoréactives. Les œstrogènes régulent l'apoptose par les voies extrinsèques Fas/FasL et intrinsèques mitochondriales, Activation Augmente l'activation des cellules T, Augmente la signalisation NF-κB.,p-ERK, p-Akt, p-CREB, Stimule la fonction mitochondriale ,Augmente l'expression de Sp1 et CREM..Production de cytokines, elle Réduit IL-2 (par ERα), Augmente IL-2 (par ERβ) ,Augmente IL-1, IL-10 IFN-γ .

La Différenciation des cellules Th: augmentent la différenciation des cellules T helper (Th) Augmente la différenciation Th1 et Th17 Diminue la différenciation Th2, ,Améliore la fonction suppressive des Tregs. Les œstrogènes augmentent le nombre et la fonction des Tregs, et induisent l'expression de FoxP3,Cet effet est partiellement médié par l'inhibiteur du point de contrôle(PD1),

La migration des cellules T : Augmente les récepteurs de chimiokine CCR1-5 ,Augmente les chimiokines MCP1, MCP5et eotaxine ,Augmente CCR6 sur les cellules Th17 et la CCL20 pour augmenter la migration des cellules Th17.Augmente les cellules Tfh et l'expression de la calcineurine et de CD40L**(Moulton, 2018)**.

Des niveaux élevés d'œstrogènes (par exemple, en période de grossesse) diminuent les voies pro-inflammatoires Th1 et augmentent les voies anti-inflammatoires Th2. La progestérone en général agit de manière anti-inflammatoire **(Fröhlich & Wahl, 2017)**.

On a constaté que les TFC présentaient une expression constructive prédominante de ERβ et une existence négligeable de ERα, Cela peut être une raison importante pour laquelle ERβ a joué le rôle prédominant dans les effets médiés par E2 sur l'AIT. ERβ peut être le sous-type prédominant dans la médiation des effets pro-inflammatoires des œstrogènes sur le développement de l'AIT, et son activation peut stimuler les réponses de type Th17 par des actions directes sur les gènes qui lui sont liés et les interactions avec NF-κB, ainsi que par l'augmentation des activités des APC.**(Qin et al., 2018)**

II.2.1.3.2. La grossesse :

La grossesse est caractérisée par une série complexe de changements immunologiques antigéniques spécifiques et non spécifiques qui préviennent le rejet de la semi-greffe fœtale, étant placé sur un rôle central pour les cellules Treg. la thyroïdite du post-partum décrit les changements d'autoanticorps qui coïncident dans de nombreux cas, mais pas tous, avec les manifestations cliniques et biochimiques. le pourcentage de cellules treG circulantes était diminué chez les femmes souffrant de thyroïdite du post-partum à 3 mois par rapport à 6 et 9 mois après l'accouchement. Cependant, aucun changement clair du profil des cytokines Th1 ou Th2 n'a été identifié dans la thyroïdite du post-partum, à l'exception d'une sécrétion significativement accrue d'interféron γ et il4 à 36 semaines de gestation chez les femmes destinées à développer une thyroïdite du post-partum. **(Anthony P. Weetman, 2010)**

L'accumulation de cellules fœtales dans la glande thyroïde maternelle pendant la grossesse (thyroïdite post-partum indolore) peut induire une thyroïdite auto-immune. La grossesse s'accompagne d'une suppression du système immunitaire avec un déplacement de la balance Th1/Th2 vers l'immunité Th2, processus qui vise à protéger le fœtus. Un lien possible entre la grossesse et la survenue post-partum des AITD pourrait être représenté par le microchimérisme fœtal, Les cellules fœtales passent dans la circulation maternelle et peuvent persister dans le sang maternel.

Un microchimérisme d'origine fœtale présumée a été mis en évidence dans des échantillons de tissu thyroïdien de femmes ayant eu des grossesses antérieures, en particulier chez celles atteintes de TCA. La persistance de cellules fœtales intra-thyroïdiennes activées pourrait influencer l'auto-immunité thyroïdienne chez les femmes génétiquement sensibles en modulant ou même en initiant des réponses immunitaires maternelles dans une réaction du greffon contre l'hôte à la fin de la suppression immunitaire liée à la grossesse. Toutefois, on

ne peut exclure que les cellules fœtales intra-thyroïdiennes ne soient que des spectateurs innocents et ne participent pas au déclenchement ou à l'exacerbation des réponses auto-immunes de la thyroïde. Les mères qui ont donné naissance à des fils ont des cellules thyroïdiennes positives au chromosome Y plus fréquemment si elles sont atteintes de HT et GD. La présence d'anticorps anti-TPO élevés chez environ 10 % des femmes enceintes est associée à un risque accru de fausse couche, de dysfonctionnement thyroïdien gestationnel et de thyroïdite post-partum. Le transfert maternel-fœtal d'anticorps TSHR à activité polyclonale et à demi-vie différente peut entraîner un dysfonctionnement thyroïdien périnatal transitoire, opposé à celui de la mère. **(Saranac et al., 2011)**

II.2.2. Syndromes de délétion:

II.2.2.1. Di George deletion syndrome 22q11.2 DS

Une délétion hémizygote de 1,5-3,0 Mb) au niveau du chromosome 22q11.2, qui est de novo dans 90 % des cas et héritée d'un parent hétérozygote dans ~10 % des cas.

Ce syndrome affect des gènes important le gène proéminent étant TBX1 important dansla régulation des processus de développement dans un certain nombre de tissus, dérivés de de la région de l'appareil pharyngé,notammentla thyroïde et le thymus **(McDonald-McGinn et al., 2015) (Kyritsi & Kanaka-Gantenbein, 2020)**

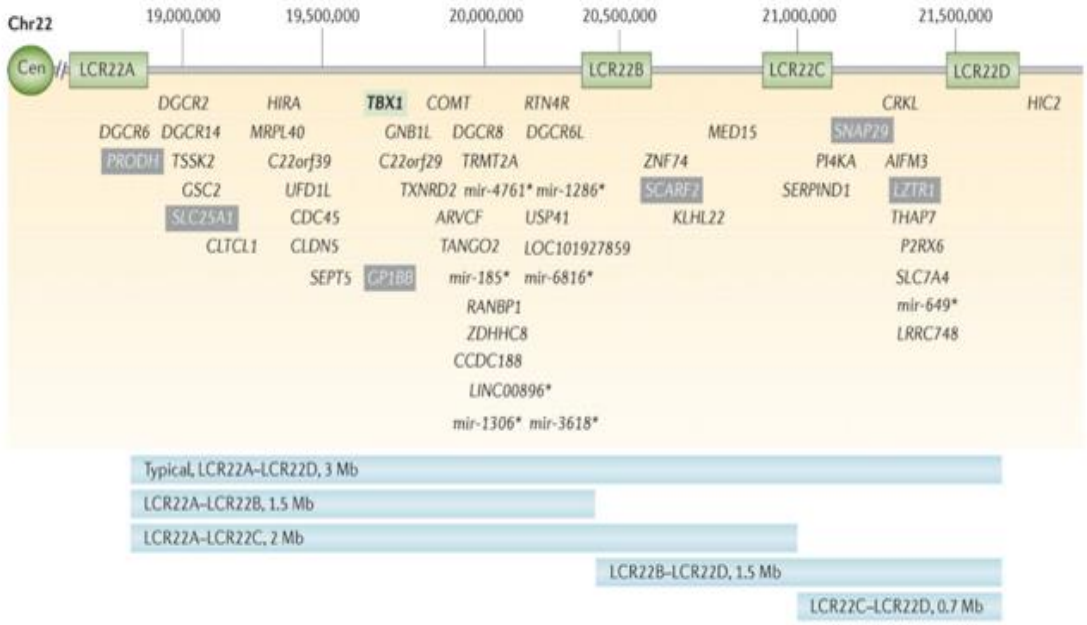


Figure II.3 : Les gène potentielle affecte par le syndrome di George

(McDonald-McGinn et al., 2015)

II.2.2.2. Trisomie 21 / Down Syndrome (DS) :

Dans 95 % des cas, le syndrome est dû à une trisomie (non disjonction) du chromosome 21, tandis que les 5 % restants sont dus à une translocation robertsonienne ou à un mosaïcisme **(Casto et al., 2021)**

Chez ce syndrome il est important de noter :

- Une atrophie thymique et une réduction des lymphocytes T et B.
- Le gène AIRE, situé sur le chromosome 21, joue un rôle crucial durant le processus de développement des cellules LT dans le thymus
- Altération de l'activité des enzymes qui régulant les niveaux extracellulaires d'ATP et d'adénosine et l'hydrolyse de l'acétylcholine molécules impliquées dans la modulationdes processus inflammatoires et immunitaires **(Kiernan & MacIver, 2021)(Casto et al., 2021)**

II.2.2.3. 18 q deletion (18qDS) :

Résulte d'une délétion terminale ou d'une macro-délétion du bras long bras (q) du chromosome 18.

Des maladies auto-immunes sont décrites en association avec 18qDS, ce declarent a des jeunes âges, qui présentent certains déficits immunitaires, dans l'immunité mucosale et régulatrice. **(Hogendorf et al., 2016) (Casto et al., 2021)**

II.2.2.4. Williams syndrome (WS) :

Causé par une microdélétion hétérozygote de 1,5 à 1,8 Mb sur le chromosome 7q11.23, englobant 26 à 28 gènes.estun trouble multi-systémiqueneurodéveloppementalSituédans cette région, BAZ1B (Bromodomain Adjacent to Zinc Finger Domain 1B), est impliqué dans le développement de la glande thyroïde, entrainent une réduction de la viabilité et survie des cellules thyroïdiennes humaines**. (Kyritsi & Kanaka-Gantenbein, 2020),** Et des gène participant a larégulation immunitaire come LAT2 LIMK1

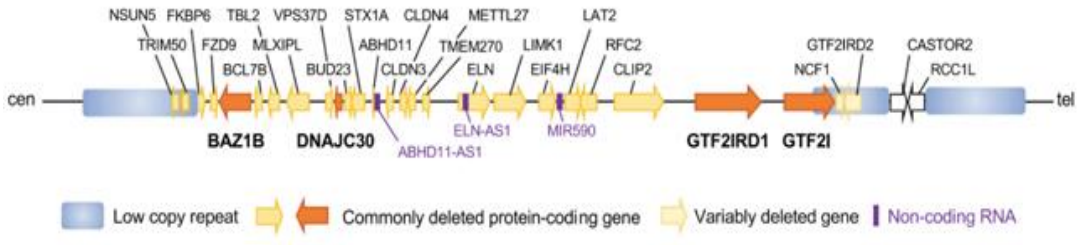


Figure II.4 : Gène touche par WS adapte de **(Osborne & Mervis, 2021)**

II.2.2.5. Syndrome de PRADER-WILLI (PWS) :

Fait partie des troubles de l'empreinte génomique, un groupe de maladies congénitales affectant la croissance, le développement et le métabolisme, et présentant des perturbations moléculaires communes,

Dû à une perte de fonction dans la région chromosomique 15q11-q13d'origine paternelle. La perte de fonction peut être causée par une délétion dans le chromosome 15 (~70-75%), une disomie uniparentale maternelle(UPD) (~20 - 25%), un défaut d'empreinte dû à une mutation dans le centre d'empreinte du chromosome 15 (~2-5%) ou des translocations déséquilibrées (~1%).**(Khan et al., 2016)(Kyritsi & Kanaka-Gantenbein, 2020)**

Elle est considérée comme la forme la plus fréquente d'obésité syndromique ; son association directe avec l'auto-immunité thyroïdienne est rare mais le tissu adipeux est connu pour être un régulateur immunitaire par la sécrétion de diverses adipokines et cytokines. **(Kiernan & MacIver, 2021)**

II.2.2.6. Rasopathies:

Sont un groupe de syndromes neuro-développementaux causés par des mutations germinales dans des gènes codant pour des composants protéiques ou des régulateurs de la voie Ras/protéine kinase activée par un agent pathogène (MAPK), une voie de transduction de signalisation ubiquitaire activée par un grand nombre de stimuli extracellulaires (facteurs de croissance, hormones, interaction cellule/cellule) pour réguler des fonctions cellulaires essentielles, telles que la prolifération, la survie, la différenciation, la migration ou le métabolisme.

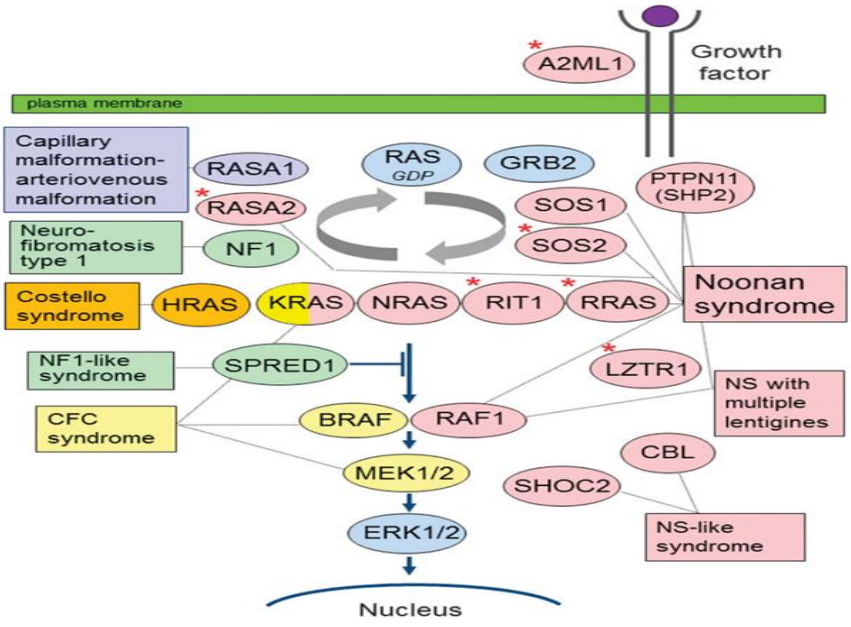


Figure II.5 : Molécule de la cascade de la voie RAS implique dans les rasopathies **(Aoki et al., 2015)**

II.2.3. Polymorphisme :

Plusieurs centaines de loci associes a l'auto-immunite ont ete identifies, avec un chevauchement des loci entre les maladies, englobant fréquemment des genes lies au systeme immunitaire, ce qui suggère des voies mécanistiques communes, bien que l'allele de risque spécifique dans un locus puisse différer selon la maladie.

Pour la plupart des loci, cependant, les alleles a risque reels restent inconnus en raison d'un linkage disequilibrium, de l'hétérogénéité etendue et des informations incompletes sur les séquences.

Les gene touche sont determine par des analyse sequentielle et etude d'asossiation genetique sont eparpier sur tout les chromosome certain ayaint un risque relatif de devlopement d'AITD plus important que d'autre ou au contraire parfois étant protecteur les compenant des Gene de presentaion et co-stimulation de cellule immunitaire , des facteur de transcription , des gene spesifique a la thyroide , des adaptateur pour la transduction de singaux , des régulateurs de croissance. (Razmara et al., 2021) (Saevarsdottir et al., 2020) (Kyritsi & Kanaka-Gantenbein, 2020) (Davies et al., 2012) (Lee et al., 2015) (Feldt-Rasmussen et al., 2018)

CHROMOSOME	LOCUS	GENE	PHYSIO	IMPACT DES VARIATION
X	p11.23	FOXP3	Fonction et développement des Treg	Echeque de tolérance périphérique
	q26.3	CD40L	Régulation de l'activité des LB, LT et APC	Stimulation de réponse auto réactive
	q21.1	ITM2A	Fonction et développement LT	Stimulation de réponse auto réactive
		GPR174	Régulation de l'activité des LT	Stimulation de réponse auto réactive
1	p13.2	PTPN22	Régulation de l'activité des LT, LB, M@ et DC	Stimulation de réponse auto réactive
	q23.1	FCRL3	Fonction et développement des LB et Treg	Survie de cellule autoreactive, disfonctionnement des Treg
	q23.2	SLAMF6	Développement des LB et l'activité LT	Réduction du seuil d'activation
	p36.32	MMEL1	neuropeptidase	Rôle peut définie
2	p25.3	TPO	TH synthèses	Auto-antigène
	p25.1	Trib2	Régule divers processus de développement cellulaire	Rôle peut définie
	q33.2	CTLA4	Régulation de l'activité des LT	Diminution du seuil d'activation des cellules T
3	q27.3-q28	LPP	Adhésion cellulaire et transcription des gènes	Rôle peut définie
	P14.2	FEZF2	Sélection thymique des LT	Echeque de tolérance centrale
6	q15	BACH2	Devlopement et fonction cellule LB, Treg	Echeque de tolérance périphérique
	q27	RNASET2-FGFR10P-CCR6	recrutement des DC et fonction des LT	Echeque de tolérance périphérique
	p21	HLA I	Présentation d'AG Intracellulaire/endogene	Stimulation de reponce autoimmune
		HLA II	Présentation d'antigènes exogènes	Stimulation de reponce autoimmune
7	q31	PDS	Impliquer dans la synthese des TH	autoantigene
8	q24.22	TG	Base pour Synthese des TH	autoantigene
9	q22.33	FOXE1	Facteur transcription important aux thyrocyte	
10	p15.1	IL2RA(CD25)	LT cells proliferation	Echeque de tolérance périphérique
12	q12	PRICKLE1	détecté dans les neurones	Rôle peut définie
13	q33.3	BAFF	B cell prolif maturation survival	Survie de cellule autoreactive
	Q12.2	FLT3	Devlopement des DC et monocyte	Ialteration du profile immunitaire
14	q31.1	TSHR	Thyrocyte stimulation proliferation th synthesis	autoantigene
20	q13.12	CD40	Regulation de l'activite des LB LT et APC	Stimulation de reponse autoreactive
21	q22.3	Aire	Selection thymique des LT	Echeque de tolerance centrale
22	q12.3	RAC2	Cascade de singalisation immunitaire	Echeque de tolérance périphérique
	q11DS	TBX1	développement de la thyroid et thymus	Echeque de toerance central

Tableau II 2 : quelque gene impliquer dans les AITD **(Razmara et al., 2021) (Saevarsdottir et al., 2020) (Kyritsi & Kanaka-Gantenbein, 2020) (Davies et al., 2012) (Lee et al., 2015) (Feldt-Rasmussen et al., 2018)**

II.3. Base/Point D'enclenchement D'auto-Réponsevue immunologique:

Une question clé se pose : le système immunitaire, avec l'immense diversité d'antigènes, peut-il se borner à détecter et à éliminer uniquement les agents pathogènes en infraction, en évitant de susciter des réponses anti-soi destructrices ? Ou y a-t-il des lacunes ?

La distinction entre étranger et soi par le système immunitaire n'est pas absolue, dans certaines circonstances, l'entité même que ce système est censé protéger si mal orienter réagit contre elle et entraîne des réponses aberrantes au soi L'autoréactivité va d'un faible niveau "physiologique" d'auto-réactivité, essentiel à la sélection des lymphocytes et à l'homéostasie du système immunitaire, à un niveau intermédiaire d'auto-immunité qui se manifeste par des auto-anticorps circulants et des infiltrations tissulaires mineures sans conséquences cliniques, jusqu'à une auto-immunité pathogène associée à des lésions d'organes médiées par le système immunitaire **(Theofilopoulos et al., 2017)**

La régulation du système immunitaire pour empêcher la repose contre le soi, désigné la tolérance, ce divise en deux**:**

- **La tolerance centrale :** durant leur développement, dans le thymus, pour les lymphocytes T ; et dans le foie fœtal/la moelle osseuse, pour les lymphocytes B. ces cellules par un système de sélection base sur la reconnaissance ou non du soi ce déroule supprimant les cellules a potentielle de réagir contre le soit
- **La tolerance perepherique :** dans la circulation et les tissue, Quatre mécanismes contribuent au contrôle des réponses immune ; les molécules inhibitrices, l'anergie, l'ignorance et la suppression active. visant àéviterdes repense excessifs et garder les cellules auto-reactive périphérique non actifs **(Theofilopoulos et al., 2017)**

Malgré cela Les maladies auto-immunes constituent un phénomène sanitaire de plus en plus répandu, touchant cumulativement jusqu'à 10 % de la population générale.

La perte de tolérance a été l'une des principales énigmes des immunologistes, bien qu'il soit largement admis que la génération d'une maladie auto-immune (AID) est multifactorielle, avec des facteurs environnementaux et génétiques qui interagissent pour déterminer l'apparition et la progression de la maladie.

La quantification des facteurs environnementaux est extrêmement difficile, mais une abondance de preuves indique que la génétique joue un rôle majeur dans la susceptibilité aux maladies auto-immunes.

Ce concept est également étayé par le taux de concordance systématiquement plus élevé chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes et, encore une fois, par les nombreuses preuves épidémiologiques montrant une variabilité géographique marquée de la

prévalence des maladies auto-immunes dans le monde entier. **(Bianchi et al., 2012) (Simmonds, 2013)(Hwangbo & Park, 2018)**

II.3.1. Impact, tolérance, gène et milieu sur l'AITD :

Les différents facteurs impacte la tolérance au soi en influençant le système immunitaire lors de son développement (tolérance centrale) ou sont fonctionnement (tolérance périphérique) induisant la perte de tolérance et l'enclenchement de réponses aberrantes vis-à-vis à des auto-antigènes comme pour les antigènes thyroïdiens

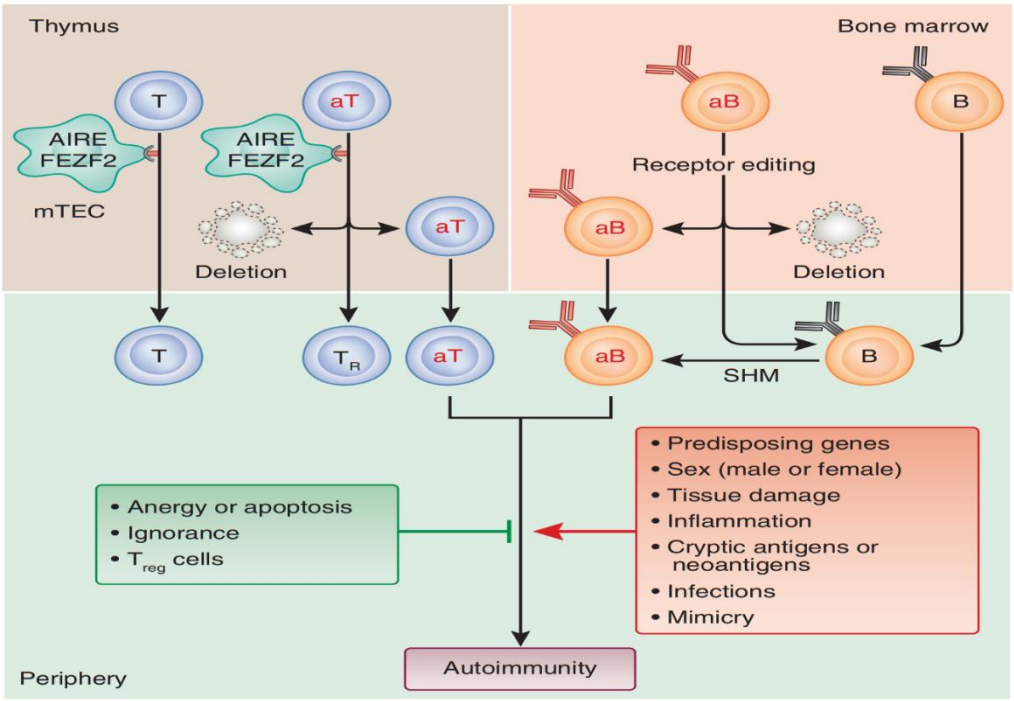


Figure II.6 : Mécanismes influençant la mise et la rupture de tolérance **(Theofilopoulos et al., 2017)**

II.3.1.1. Tolérance centrale :

Dans le thymus la sélection négative élimine les cellules T autoréactives à forte avidité. Cependant, il y a une "fuite" considérable dans ce processus, où la sélection négative "rogne" le répertoire, comme dans le cas d'antigènes à très faible expression ou à expression limitée dans la périphérie, avec une efficacité proportionnelle du degré d'expression de l'auto-antigène dans le thymus, n'éliminant pas complètement les cellules T autoreactives, comme si évaluant les chances que ces cellules puissent entrer en contact avec l'antigène et adaptait le processus sur cette base **(Theofilopoulos et al., 2017)**

La sélection se fait par l'expression de molécules/antigènes propres aux tissus périphériques sur les cellules épithéliales thymiques médullaires (mTEC) sous le contrôle d'AIRE ou de FEZF2, deux facteurs de transcription qui contrôlent l'expression d'antigènes qui ne se chevauchent pas.

AIRE régule également les gènes impliqués dans la présentation des antigènes et la production de chimiokines qui modulent la densité et la fonction des cellules dendritiques thymiques (DC) ainsi que le développement des cellules T régulatrices (cellules Treg)

Les cellules B qui migrent dans le thymus expriment également AIRE et contribuent à la sélection du répertoire des cellules T.

Les individus homozygotes ou hétérozygotes pour l'allèle rs179247 SNP (AA ou AG) au niveau du ont des niveaux d'expression de l'ARNm du TSHR significativement plus faibles dans le thymus, ce qui entraîne probablement une tolérance centrale défectueuse.**(Lee et al., 2015)**

Dans la moelle osseuse Les cellules B autoréactives échappent également à la tolérance centrale. Ainsi, chez l'homme, de grandes fractions de cellules B immatures précoces (~55-75%) présentent une autoréactivité, et cette fréquence diminue progressivement pour atteindre ~40% pour les cellules B immatures de la moelle osseuse et les cellules B transitoires périphériques et, enfin, ~20% pour les cellules B naïves matures. **(Theofilopoulos et al., 2017)**

II.3.1.2. Tolerance périphérique :

Dans la perepherie plusieur facteur influencent le système immunitaire induisant une perte de tolerance:

II.3.1.2.1. Polymorphisme de gène

Les variant génétique Influencent les cellules soit dans leurs devlopement ou leurs function un nombre très large de gène etant inculpe dans les AITD le role de quellque un est comme suivant :

- **BACH2:** Le gène BACH2 (également connu sous BLyS, ou TNFSF13B) est important dans la différenciation des cellules immunitaires, modifiant l'équilibre des population cellules T vers le développement des cellules Treg tout en limitant l'expression des gènes nécessaires à la différenciation des cellules effectrices CD4 + T en lignées Th1, Th2 et Th17**(Fichna et al., 2021)**

Exprimer a des taux élevés dans la lignée cellulaire B et critique pour la différenciation finale des cellules B matures en cellules plasmatiques sécrétant des anticorps BACH2 supprime l'expression de Blimp-1 dans les cellules B activées, retardant ainsi la différenciation des cellules B et permettant la recombinaison par commutation de classe (CSR) **(W. Liu et al., 2014)**

Les variantes dans le locus BACH2 SNP rs2474619, rs9344996 dans introns 1 et 2 et l'intron 3 rs2893321 région régulatrice 5' (rs1041569, allèle G de rs11755527 et rs3757247),

sont avérés être associés à plusieurs maladies auto-immunes polyglandulaire. notamment à une auto-immunité thyroïdienne **(W. Liu et al., 2014)(Fichna et al., 2021)(Lin et al., 2016)**

❖ **BLK Bank:** BLK et BANK1 exprimée de manière prédominante dans les cellules de la lignée B sont essentielle dans la régulation de leurs activations

BLK rs13277113 une substitution Ala à Thr dans la region du promoteur et le polymorphisme BANK1 rs3733197 en conjonction, sont impliquées dans les maladies auto-immunes, par plusieurs mécanismes, En augmentant ces fonctions comme des cellules présentatrices d'antigène (CPA) stimulent des cellules T auto-réactives, produisant à la fois des cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires dérèglent le profile cytokinique du milieu, et agissant comme des cellules productrices d'anticorps **(Huang et al., 2017)**

❖ **CD40/CD40L:**

Le CD40 joue un rôle important dans le développement des cellules T effectrices, la différenciation des cellules B, L'activation du CD40 par le ligand du CD40 (CD40L) joue un rôle central dans l'activation des macrophages et l'amorçage des cellules T.

CD40 sur les cellule LB permet la prolifération, la formation du centre germinatif, , le changement de classe d'immunoglobuline, la sécrétion d'anticorps et le sauvetage des cellules B de l'apoptose **(X.-X. Wang et al., 2019)**

L'activation CD40L sur les cellules LT entraine une surproduction d'IL-10 et basculer la balance Th1/Th2 vers la dominance Th2 et donc la repense humorale **(Jacobson & Tomer, 2007)(X.-X. Wang et al., 2019)**

Un polymorphisme C/T, situé dans la séquence de Kozak, un region de nucléotides flanquant le codon d'initiation ATG augmente l'efficacité de traduction des transcrits d'ARNm CD40 naissants, résultant en une augmentation de 15-32% de protéine de CD40 à la surface des cellules B abaissant le seuil d'activation engendrant des cellule B auto-réactive.**(Jacobson & Tomer, 2007)**

Dans La glande thyroïde elle-même. le CD40 est exprimé et est fonctionnel, couple a certaines circonstances (inflammation, traumatisme…), le thyrocyte peut exprimer des molécules du CMH de classe, agissant ainsi comme un APC facultatif, et par deux mécanismes prouvent enclenché une repense autoimmune

Thyrocytes et que l'expression thyroïdienne du CD40 est régulée positivement dans le cadre de la maladie de Graves.

Mécanisme intrinsèque : une cellule T CD4+ activerait la voie de signalisation CD40 dans la thyroïde, entraînant une surexpression de certaines cytokines telles que l'IL-6 qui pourraient favoriser l'inflammation de la thyroïde et l'auto-immunité par un mécanisme de spectateur

(bystander)

Le mécanisme extrinsèque, d'autre part, propose une co-stimulation accrue des lymphocytes T par la surexpression des thyrocytes CD40. Le lymphocyte T CD4+ serait orienté vers une réponse Th2 et sécrèterait des cytokines qui serviraient à activer les lymphocytes B ; à nouveau, les cellules B exprimant plus de CD40 traverseraient plus facilement la voie d'activation, et les thyrocytes exprimant plus de CD40 activeraient plus facilement les cellules T CD4+.**(Jacobson & Tomer, 2007)**

Cependant dans GD le polymorphisme CD40L rs1883832 peut jouer un role protecteur ou présenter un risque selon l'ethnicité(X.-X. Wang et al., 2019)

❖ **CTLA4:**

CTLA-4 inhibiteur de sur l'activation des lymphocytes T, par compétitions avec le Co-stimulateur CD28, établis un point de contrôle empêchant une stimulation erroné **(Pastuszak-Lewandoska et al., 2012)**

Des Polymorphismes de CTLA-4 présentent susceptibilité à l'AITD chez les porteurs Polymorphisme A49G (échange Thr/Ala) niveau du codon 17 conduit à l'expression associé à une glycosylation inefficace rendant le récepteur défectueux, et diminution de l'expression de la surface cellulaire CTLA4

Le polymorphisme de CT60 (rs3087243G>A), est en corrélation avec les niveaux de CTLA4 soluble (sCTLA4, sans exon 3),

Polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) dans la région non codante 3', CT60 présentant une diminution de 50% de l'isoformes soluble CTLA4, mais chez d'autre des niveaux sériques de sCTLA4 sont plus élevés et pourraient entrer en compétition avec les CTLA4 membranaires sur les cellule T **(Ting et al., 2016)**

❖ **FLT3 :**

FLT3 (également appelé CD135) code pour un récepteur de surface cellulaire tyrosine kinase, qui est un régulateur clé lors du développement des monocytes et des cellules dendritiques. Le récepteur FLT3 est exprimé à la fois sur les progéniteurs communs des cellules dendritiques, lymphoïdes et myéloïdes qui sont connus pour donner naissance aux cellules dendritiques classiques et aux cellules dendritiques plasmacytoïdes.

Le gène FLT3, rs76428106-C est situé profondément dans l'intron 15, Générant un codon stop prématuré qui tronque la protéine à l'acide aminé 650 ,comme mécanisme de compensation conduit à des niveaux plasmatiques plus élevés de ligand de FLT3, qui est codé par FLT3LG sur le chromosome 19, a effet important sur le risque de maladie thyroïdienne auto-immune

la réduction des récepteurs fonctionnels induit donc une hyperactivation des taux correctement exprimme Conduisant à une expansion des cellules dans la lignée myéloïde les doses élevées de ligand FLT3 amplifient préférentiellement les cellules dendritiques plasmacytoïdes productrices d'interféron de type I au lieu des cellules dendritiques conventionnelles, induisent une réponse immunitaire immunogène, plutôt que tolérogène, pouvent déclencher des maladies auto-immunes, cette variante de perte de fonction imite un effet pathobiologique d'un effets de gain de fonction. **(Saevarsdottir et al., 2020)**

- **FCRL3**

FCRL3 (également connu sous le nom de FcRH3, IRTA3 et SPAP2) est préférentiellement exprimé sur les cellules B et est unique en pocedant à la fois des motifs ITAM et ITIM dans le domaine cytosolique, en tant que corécepteur sur les cellules B qui pourraient réguler positivement ou négativement B **(Kochi et al., 2009)**

Un polymorphisme Génotype A/G en position 169 dans (rs7528684) dans la région promotrice de FCRL3 peut améliorer la liaison à NFκB, régulation à la hausse de la transcription de l'ARNm FCRL3, modifiant le seuil d'activation résultant a une induction incomplète d'anergie et délétion dans les cellules B autoréactives, et qui favorise une rupture de la tolérance.et dans les LB. **(Jin et al., 2015)** **(Salles et al., 2018)** **(Swainson et al., 2010)** **(Kochi et al., 2009)**

Ou encore en Inhibant la mort cellulaie induite par l'activation du BCR qui se produit dans les cellules B du centre germinatif, dans lesquelles FCRL3 est fortement exprimé, après une ligature prolongée du BCR. Cela imite le processus de sélection négative des lymphocytes B autoreactive à BCR haute afinite. **(Kochi et al., 2009)**

Une sous-population de Tregs CD4+ CD25hiFoxP3+ humains d'origine thymique expriment FcRL3+, ont une capacité réduite à supprimer la prolifération des cellules T effectrices présentant un phénotype mémoire et des niveaux élevés de PDL1 un phénotype typiquement observé sur les T stimulé de façon chronique (épuisé), ce variant étant capable de généralise son expression et engendré un dysfonctionnement des populations Treg, donc une perte de tolérance périphérique et développement d'auto-immunité. **(Jin et al., 2015) (Salles et al., 2018) (Swainson et al., 2010)**

- **FOXP3 :**

Foxp3 est un facteur de transcription cruciale au développement et fonction des cellules Treg les principales cellules maintenant la tolérance périphérique

Trois polymorphismes de Foxp3 (rs3761547, r3761548 et rs3761549) sont toutes des variantes ironiques perturbant l'activité transcriptionelle normale de Foxp3 représentant un risque de développé une AITD

La variation allélique rs3761548 est capable de modifier l'efficacité de liaison du facteur de transcription Sp1 qui à son tour affecte l'expression du gène Foxp3

Le génotype AA de rs3761548 a pu provoquer une perte de liaisons aux facteurs E47 et c-Myb, conduisant à une transcription défectueuse du gène Foxp3 Entraînant ainsi une altération de la fonction des Tregs et une réponse auto-immune améliorée**. (H. Li et al., 2020)(Kalantar, 2019)**

- **GPR174- ITIM2a :**

GPR174 récepteurs pour La lyso-phosphatidyl-sérine sécrétée par le système immunitaire. GPR174 est largement exprimé dans le système immunitaire et le tissu thyroïdien et inhibe la production des cytokines de la voie Th1 tandis que la production des cytokines Th2 reste inchangée voire augmentée, et est liée au développement des cellules T centrales et périphériques **(X et al., 2013)(Cho et al., 2020)**

Le SNP rs3827440 est une transition nucléotidique (519C>T,) dans l'exon unique de GPR174. Correspond à une substitution d'acide aminé P162S à la deuxième région de boucle extracellulaire requise pour la reconnaissance du ligand (LysoPS) et l'activation du récepteur peut donc modifier ces activités

rs3827440 a été associé à un niveau plus élevé d'expression de GPR174 pourrait donc conduire à la polarisation Th2 et être impliqué dans la pathogenèse de la maladie de Graves **(X et al., 2013)**

ITM2A, et joue un rôle dans des lymphocytes T

Induites lors de la sélection des thymocytes doublement positifs, Permet aussi la Différenciation des cellules Th2, l'activite des cellules Treg et l'activation des cellules T cytolytiques CD8+ (LTc) **(Ye et al., 2017) (SX et al., 2013) (Cho et al., 2020)**

ITM2A est un gene qui s'échappe de XCI dans les PBMC **(SX et al., 2013)**

Les transcrits GPR174 et ITM2A dans les cellules T CD4 et CD8, Natural Killer (NK) et monocytes avec les génotypes rs3827440 CC ou rs5912838 CC étaient inférieurs à ceux avec les génotypes rs3827440 TT ou rs5912838 AA. **(Cho et al., 2020)**

- **PTPN22 :**

Une tyrosine phosphatase impliquer dans regulation des singuaux TCR BCR TLR

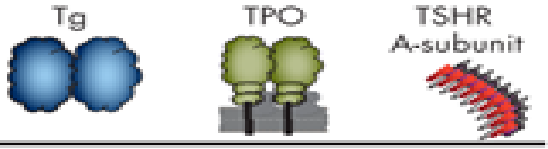
Un polymorphisme (SNP) (1858C>T, rs2476601)

Etant un inhibiteur de la signalisation TCR perturbe l'interaction entre PTPN22 et CSK egalement un inhibiteur de la signalisation TCR réduisant le seul d'activation
Induirait l'augmentation des réponses IFN-γ à médiation cellulaire de type Th1 et la réduction de l'action suppressive des TREG sur les cellules Th1.
Altérations de la signalisation BCR et du répertoire des cellules B contribuant à la génération de B autoréactif un SNP (rs34933034) de la proteine CSK augmentant son expression qui conduit à une activation accrue de B mature.
Après engagement des TLR sur les cellules myéloïdes (macrophages, les cellules dendritiques), permettant à PTPN22 de médier la production d'interféron de type I essentiels au maintien de l'homéostasie immunitaire en antagonisant l'action de l'IL-1β et du TNF.(**Stanford & Bottini, 2014)**

II.3.1.2.2. Antigènes thyroïdien :

Les maladies thyroïdiennes auto-immunes s'accompagnent généralement de la présence d'anticorps anti-peroxydase thyroïdienne (TPO), anti-thyroglobuline (Tg) et de récepteurs de l'hormone thyroïdienne stimulante (TSHR). Les anticorps contre les antigènes thyroïdiens tels que la carbonic anhydrase 2, la mégaline, la T3 et la T4, le symporteur d'iodure de sodium (NIS), et la pendrine ont également été détectés, bien que rarement.

A **THYROID AUTOANTIGENS**



Type of protein	Soluble	Membrane-bound *	Soluble
Size kDa)	2 X 300	2 X 100	~ 60
Thyroid concentration	++++	++	+
# of peptides	++++ * *	++ *	+
Glycosylation	12% *	10% *	~40% * *
Binds to Mannose receptor	Yes *	No	Yes *
Polymorphism	Yes *	No	Yes *
Immunogenicity	High 5*	Some 3*	Some 4*

Figure II.7 : Caractéristiques et concentrations intrathyroïdiennes de Tg, TPO et du TSHR. Caractéristiques des auto-antigènes thyroïdiens qui peuvent contribuer à leur immunogénicité.indique le nombre **(McLachlan & Rapoport, 2014)**

	ANTICORPS		
	Anti-TSHR	Anti-TPO	Anti-Tg
Localisation de l'antigène	Mambrane basale	Mambrane apicale	Intrafolliculaire, faibles dans la circulation
Accès des cellules immunitaires à l'antigène	Sans destruction des tissus	Après la destruction des thyrocytes	Avec et sans destruction des tissus
Type d'anticorps	Oligoclonal, différents épitopes.	Polyclonal, un domaine immunodominant	Polyclonal, différents épitopes
Classe d'anticorps	Principalement IgG1, autres sous-classes dans une moindre mesure	IgG1, IgG4 > IgG2, IgG3 ; faible taux d'IgA	IgG1, IgG4 > IgG2, IgG3 ; faibles taux d'IgA et d'IgM (individus sains).
Action sur le nouveau-né	Passage transplacentaire ; transitoire hyperthyroïdie ou hypothyroïdie avec développement retardé de la glande thyroïde	Passage transplacentaire ; effets potentiels sur le développement cognitif	Passage transplacentaire ; effets potentiels sur le développement cognitif
Prévalence dans l'AITD	~90% GD ; ~10% HT	>80% dans le GD et l'HT	>50% dans le GD et l'HT
Action des anticorps	Stimulant, bloquant, apoptose	Peu d'action en soi	Aucune action définie
Cibles extra-thyroïdiennes	Effets peu nombreux et définis (GO, PIB), mécanisme partiellement connu	Plusieurs actions mal définies (HE, cancer du sein). mécanisme d'action non connu	Pas de cibles spécifiques identifiées

Tableau II.3: Caractérisation des différents anticorps anti-thyroïdiens.**(Fröhlich & Wahl, 2017)**

II.3.1.2.2.1. Récepteur de thyréostimuline TSHR :

Après son expression à la surface des cellules thyrocytaires, le TSHR subit un clivage à l'intérieur de la région "charnière" en deux sites ou plus ; la perte d'une région semblable au peptide C conduit à une sous-unité A extracellulaire liée par des liaisons disulfures à la sous-unité B (comprenant le reste de la région charnière, le transmembrane et la queue cytoplasmique). Par la suite, certaines sous-unités A sont éliminées. Des preuves substantielles suggèrent que la sous-unité A excrétée (plutôt que le holorécepteur) est l'auto-antigène qui déclenche et/ou conduit la réponse auto-immune au TSHR dans la GD **(Fröhlich & Wahl, 2017).**

Lorsque les sous-unités A sont libérées dans les lymphatiques thyroïdiens qui se drainent vers les ganglions lymphatiques régionaux où elles sont capturées et traitées par les cellules présentatrices d'antigènes. En effet, les récepteurs de mannose exprimés sur ces cellules se lient aux sous-unités A TSHR hautement glycosylées, ce qui suggère un mécanisme par lequel des quantités infimes de cet antigène, transformées en peptides et présentées aux cellules T, pourraient à leur tour entraîner une réponse humorale TSAb, la cause directe de la maladie de Graves.

Les anticorps générés contre un antigène spécifique sont initialement codés par les gènes germinaux des cellules B et ont donc une faible affinité. La capture ultérieure par ces cellules B d'antigènes intacts sur le plan de la conformation (et non de peptides) par des "récepteurs"

Ig de surface cellulaire entraîne une prolifération des cellules B, des mutations des gènes Ig et un changement de classe pour générer des anticorps de classe IgG avec des affinités progressivement plus élevées.

Des données récentes suggèrent que la maturation de l'affinité des auto-anticorps TSHR de haute affinité chez les patients atteints de la maladie de Basedow est induite par les sous-unités A multimériques du TSHR. Comme mentionné précédemment, il existe des preuves solides que les holorécepteurs de la TSH à la surface du thyrocyte existent sous forme de multimères. Il est donc possible que les sous-unités A soient éliminées de ces holorécepteurs sous forme de multimères, ou qu'elles forment des multimères après leur élimination, par exemple dans les ganglions lymphatiques régionaux de drainage(Rapoport & McLachlan, 2016)**.**

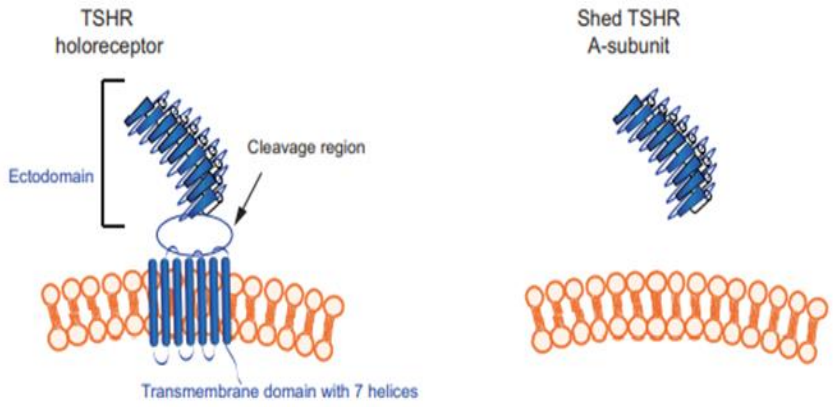


Figure II.8 : Représentation de l'holorécepteur de la TSH comprenant son domaine transmembranaire (à gauche) et la sous-unité A de la TSHR (à droite) se détachant après le clivage **(Ludwig et al., 2017)**

Les TRAb sont divisés en trois groupes car ils ont différentes façons d'interagir avec le TSH-R:

- Les TSAb ou (TSI): se lient exclusivement à des épitopes conformationnels dans la région répétée riche en leucine de l'ectodomaine du TSHR et entrent en compétition avec la TSH pour la liaison **(Davies & Latif, 2019)**Cela entraîne une augmentation de l'adénosine cyclique. Il en résulte une augmentation d'AMPc, qui accroît la transcription des protéines nécessaires à la synthèse de la T4 et la T3 , conduit à leur augmentation et une prolifération accrue de la cellule endothéliale du follicule thyroïdien.
- D'autre part, les TBAb ou (TBII) diminuant le taux de synthèse des hormones thyroïdiennes, et inhibant la prolifération et la croissance de la cellule thyroïdienne**(George et al., 2021)**, Entrent en compétition avec la TSH pour se lier et, une fois liés, ils inhibent l'action de la TSH dans une mesure variable. Cependant, le

degré de blocage peut être suffisamment profond pour qu'ils puissent induire une hypothyroïdie, bien que certains anticorps bloquants du TSHR puissent en fait se comporter comme de faibles agonistes du TSHR. provoquant ainsi une hypothyroïdie avec un goitre atrophique. **(Ludwig et al., 2017)**.

- de plus TRAb ne bloquent ni ne stimulent le TSH-R, mais ont plutôt un effet neutre qui sont appelés Ac neutres ou Ac de "clivage"**(George et al., 2021)**. ces derniers sont souvent dirigés contre la région charnière de l'ectodomaine du TSHR, sont loin d'être neutres dans leur activité biologique **(Davies & Latif, 2019)** et ils sont capables d'induire diverses cascades de signalisation, dont certaines sont également initiées par les TSAb. Cependant, les Ab neutres peuvent induire des cascades de signalisation uniques en aval (MAPK), (mTOR), (NF-kB), (ROS) et et le recrutement de plusieurs protéines G est possible. **(George et al., 2021)** .

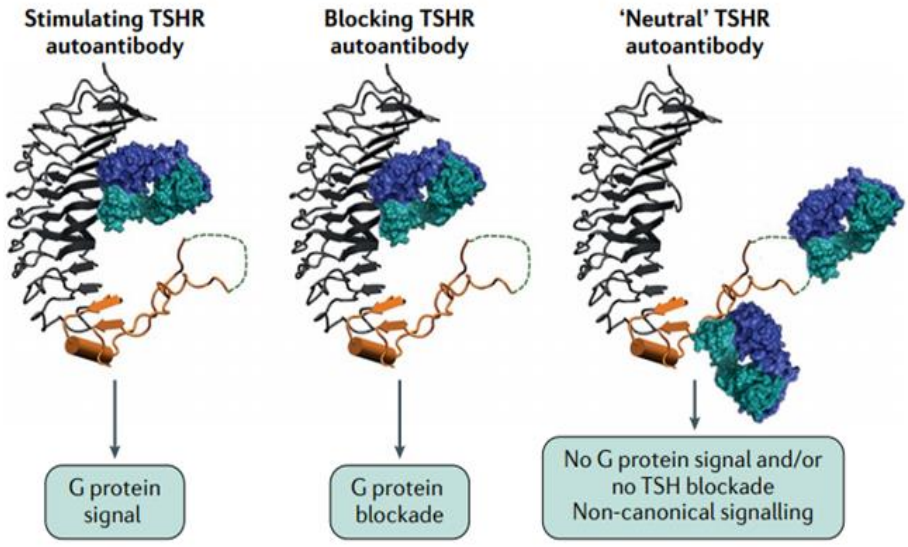


Figure II.9 : Representation de l'action des trois type anti-TSHRAbs **(Davies et al., 2020)**

Les anticorps stimulant le TSHR et l'anticorps bloquant le TSHR se lient à des épitopes qui se chevauchent étroitement au niveau de l'extrémité amino. L'équilibre entre la stimulation de la TSHR et les anticorps neutres peut permettre un équilibre entre la prolifération des thyrocytes et l'apoptose. L'ADN libéré par les cellules apoptotiques stimule la réponse immunitaire. **(Fröhlich & Wahl, 2017)**.

les TSHR-Ab ont un rôle important à jouer pendant la grossesse car ces anticorps traversent le placenta et influencent à la fois la fonction thyroïdienne maternelle et fœtale.**(Davies & Latif, 2019)** Comme la demi-vie des IgG est de ~3 semaines, les symptômes disparaissent progressivement. Les anticorps stimulants peuvent être oligoclonaux et appartenir à la classe des IgG1, tandis que TBAb sont polyclonaux et ne sont pas limités à

une sous-classe spécifique. L'action pléiotropique des anticorps anti-thyroïdiens est typique des anticorps anti-TSHR. Les anticorps stimulateurs sont détectés dans 73 à 100 % des cas et les anticorps anti-TSHR bloquants dans 25 à 75 % des cas.**(Fröhlich & Wahl, 2017)**

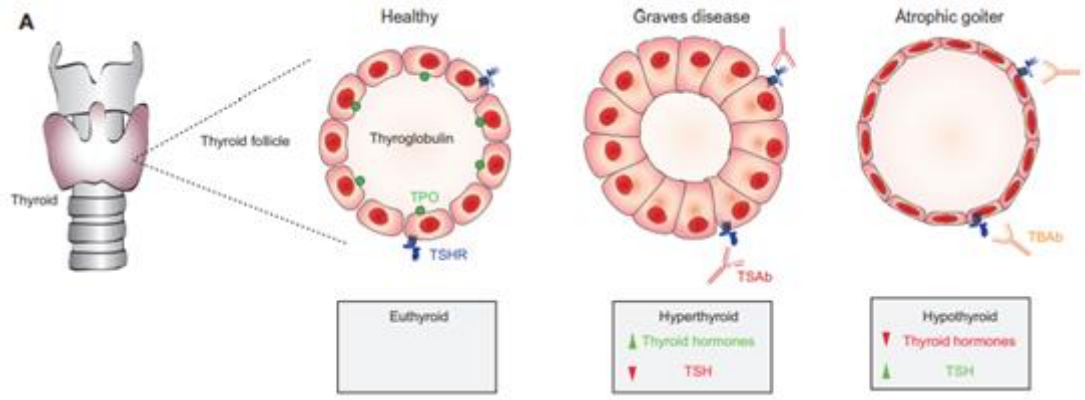


Figure II.10: Représentations de l'action ; un des auto-anticorps stimulant la thyroïde (TSAb) et des anticorps bloquant la TSH (TBAb)dans l'auto-immunité thyroïdienne. **(Ludwig et al., 2017)**

II.3.1.2.2.2. La peroxydase thyroïdienne (TPO):

Anciennement connus sous le nom d'anticorps anti-microsomes, Les Ab TPO reconnaissent principalement des épitopes conformationnels qui dépendent de la structure tridimensionnelle et du repliement de la TPO, qui sont situés dans l'IDR-A et l'IDR-B principalement dans le domaine de type MPO. En outre, une petite minorité de TPOabs reconnaissent des épitopes linéaires formés par des séquences continues d'acides aminés dans le polypeptide de la TPO et se trouvent le plus souvent en dehors de l'IDR**(Czarnocka et al., 2014)**.

Les humains ne reconnaissent pas les épitopes des cellules T dans l'extrémité amino-terminale de la TPO (dont on sait qu'elle est supprimée de la TPO mature) (**McLachlan & Rapoport, 2007)** Cependant, les domaines CCP et EGF et la région charnière contribuent à maintenir la structure tridimensionnelle de la TPO nécessaire à la liaison avec Ab **(Czarnocka et al., 2014)**. Les patients atteints d'AITD ont été plus nombreux à reconnaître le dimère de TPO que le monomère. Cette découverte suggère que les dimères de TPO peuvent contenir des déterminants antigéniques qui ne sont pas présents dans le monomère.**(Williams et al., 2018)** TPOAb provenant de sujets sains n'ont pas bloqué l'activité de la TPO et n'interfèrent pas avec l'activité de blocage de TPOAb provenant de patients atteints de AITD, tandis que les TPOAb provenant de patients atteints de AITD peuvent fixer le complément, détruire les thyrocytes, agir comme inhibiteurs compétitifs de l'activité enzymatique. **(Fröhlich & Wahl, 2017)** et impliqués dans la nécrose des cellules thyroïdiennes soit par la

cytotoxicité dépendante du complément, soit par le mécanisme ADCC-cellules tueuses naturelles**(Orgiazzi, 2012).**Sont des inducteurs de stress oxydatif, comme en témoigne la diminution du potentiel antioxydant, des produits de glycosylation avancée et des métabolites de l'oxygène dans le sang. Cependant, leur contribution aux lésions thyroïdiennes est mineure par rapport à l'apoptose des cellules T et des cytokines. Alors que les TPOabs peuvent agir de manière cytotoxique sur les thyrocytes dans l'HT, ils n'ont pas de rôle établi dans le GD. Ces anticorps peuvent être de n'importe quelle classe d'IgG, bien que certaines études indiquent une prévalence plus élevée d'IgG1 (70 %) et d'IgG4 (66,1 %) par rapport aux IgG2 (35,1 %) et aux IgG3 (19,6 %).De faibles niveaux d'anticorps IgA ont également été signalés .Les anticorps anti-TPO sont capables de traverser la barrière placentaire dans une mesure variable, mais leur effet sur le nouveau-né n'est pas clair.**(Fröhlich & Wahl, 2017)**

Les tailles relatives de la TPO et de l'anticorps IgG humain sont présentées dans la figure pour illustrer le concept d'occlusion stérique d'un anticorps sur les épitopes de la TPO, et la façon dont cela peut être affecté par leur propriétés de conformation.(Le et al., 2015) .Il est probable que le dimère TPO nécessite un réarrangement spatial substantiel (ou même une dissociation) pour permettre l'interaction avec les anticorps spécifiques IDR-A et B !!!!.La reconnaissance épitopique des IDR par les auto-anticorps est stable dans le temps et génétiquement transmise dans les familles.

Des loci de risque génétique associés aux concentrations d'anticorps TPOAbs et à la positivité avec le développement de l'HT, du GD et du GO, ont été démontrés **(Godlewska & Banga, 2019)**.l'enzyme liée à la membrane apicale n'est pas accessible au système immunitaire ; il se peut que pendant l'endocytose inverse" pour libérer les produits de l'hormone thyroïdienne dans le sang, les changements de conformation et/ou la dissociation en monomères permettent l'interaction des anticorps. (Le et al., 2015), les effets de la TPO Abs pourraient nécessiter l'implication du FcRn, un récepteur d'Ig exprimé sur les thyrocytes, qui est impliqué dans la transcytose des IgG à travers les épithéliums **(Czarnocka et al., 2014)**.

L'immunité à la TPO ne semble pas se développer en réponse à la TPO libérée par des cellules endommagées. Le thyrocyte est une cellule présentatrice d'antigène importante pour l'induction de cellules T auto-immunes spécifiques de la TPO et d'anticorps anti-TPO**.(McLachlan & Rapoport, 2007),** dont la liaison de la majorité des TPOabs est réduite après dénaturation de la protéine, ce qui démontre que la plupart des TPOAb interagissent avec des épitopes sur la protéine intacte **(McLachlan & Rapoport, 2017)**

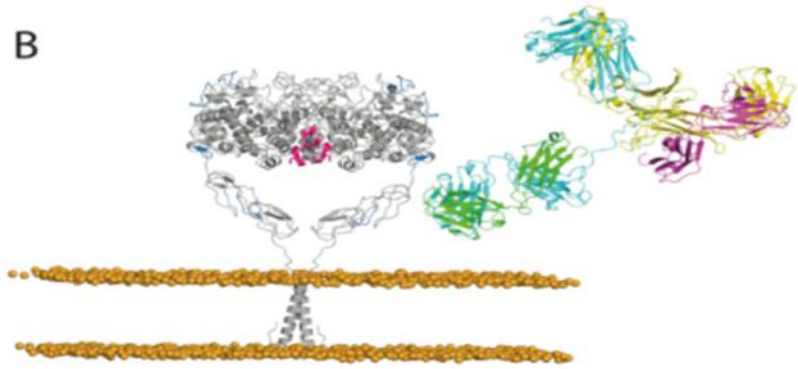


Figure II.11 : Taille et échelle relatives d'une molécule d'IgG et du modèles trans de la TPO (gris) ancre à la membrane (orange), avec les domaines l'IDR-A (bleu) et l'IDR-B (magenta) des espace restreint pour la liaison des anticorps.**(Le et al., 2015)**

II.3.1.2.2.3. Thyroglobuline (TG):

La Tg est l'autoantigène thyroïdien le plus important , le plus abondant dans la thyroïde etqui a un "score d'immunogénicité" plus élevé que la TPO ou la sous-unité A de la TSHR.Le nombre de peptides traités et disponibles pour la liaison au CMH et la présentation aux cellules T dépend, en partie, de la taille et de la disponibilité de la protéine. Il est clair que beaucoup plus de peptides peuvent être générés à partir de la grande et abondante protéine Tg, **(McLachlan & Rapoport, 2014)**

La production Tgab peut être induite par une destruction massive de la glande thyroïde, mais des taux élevés de Tg dans le sang n'induisent pas en soi la production d'anticorps. Sur les 40 épitopes qui ont été identifiés ,6 selon certains auteurs et 1-2 selon d'autres sont immunogènes.**(Fröhlich & Wahl, 2017)**.TgAb sont principalement polyclonaux, de la classe IgG, avec la présence des chaînes légères kappa et lambda et ont une forte affinité pour la thyroglobuline.la Tg est fortement restreinte aux deux régions immunodominantes dont les Tg-Ab réagissent avec des épitopes restreints situés principalement dans la région centrale et l'extrémité C-terminale. Ces anticorps ont également présents dans le sérum d'individus sains euthyroïdiens normaux, mais diffèrent des Tg-Ab de l'AITD car ils ne présentent aucune restriction des épitopes reconnus, sont de faible affinité, polyspécifiques et principalement de l'isotype. Les TgAb principalement des IgG1 et IgG4 peuvent être présents en absence de TPOAb et n'activent pas le complément **(Antonelli et al., 2015)** car les épitopes sont trop espacés pour permettre une réticulation.**(Fröhlich & Wahl, 2017)**.

De faibles niveaux d'anticorps IgA ont également été signalés. Des anticorps IgM contre la Tg ont été signalés à 1 % chez des individus sains.**(Fröhlich & Wahl, 2017)** Les auto-anticorps TPO de classe IgE ont été montré chez des patients atteints de la maladie de Basedow et de Hashimoto.**(Maurer et al., 2018)**

Outre les anticorps Tg mono-spécifiques, des anticorps à double spécificité pour la thyroglobuline et la peroxydase thyroïdienne, appelés anticorps TGPO, sont également présents dans le sérum de certains patients. Ces anticorps sont plutôt polyréactifs et peuvent reconnaître différents types d'épitopes sur les molécules Tg et TPO.**(Czarnocka, 2011)** TgAb se sont développés en premier, mais une fois TPOAb présents, ils sont devenus les anticorps dominants. De plus, l'interaction de l'iodure avec la TPO et l'hydrogène peroxydase a été postulée pour générer des peptides de thyrgolgobuline pathogènes qui pourraient déclencher une auto-immunité thyroïdienne. Les Abs TPO peuvent alors se développer par propagation des épitopes .**(Czarnocka et al., 2014).**

II.3.1.2.2.4. NIS et Panderine :

Les anticorps antipendrine était plus élevée que celle des anticorps anti-NIS. Les anticorps antipendrine sont précis pour le diagnostic des maladies thyroïdiennes auto-immunes.**(Yoshida et al., 2009)**. Plusieurs domaines de liaison aux anticorps NIS se chevauchant au moins partiellement ont été identifiés sur la protéine NIS, principalement dans les parties extracellulaires de la molécule. d'autre part des patients atteints de GD et de ceux atteints d'HT étaient positifs pour les anticorps anti-pendrine, leur présence était en corrélation avec la présence d'anticorps anti-TPO, anti-NIS et anti-Tg, mais pas avec les anticorps anti-TSH-R, la pertinence clinique et le rôle pathogène des anticorps anti-pendrine dans l'auto-immunité thyroïdienne sont actuellement inconnus et nécessitent des études supplémentaires.**(Czarnocka, 2011)**

II.3.1.2.2.5. La proteine disulfure-isomerase A3 auto-anticorps:

En plus de la peroxydase thyroïdienne (TPO) et de la thyroglobuline (Tg), PDIA3 pourrait être un auto-antigène non classique de l'AIT. Les titres sériques d'IgG, d'IgG1 et d'IgG3 totaux de PDIA3Ab étaient significativement plus élevés chez les patients AIT que chez les patients non AIT. **(Yan et al., 2019)**

L'élévation du taux sérique de PDIA3Ab peut être due à la propagation intermoléculaire d'épitopes, secondaire à la réaction auto-immune spécifique de Tg dans le développement de la thyroïdite auto-immune.PDIA3Ab peut activer directement le système du complément et induire une cytoxicité dépendante du complément (CDC) dans la thyroïdite auto-immune ,les adduits PDIA3-Tg intracellulaires libérés après la destruction du thyrocyte peuvent être reconnus par PDIA3Ab et former des complexes de poids moléculaire élevé, ce qui peut faciliter la présentation des Tg immatures par les cellules présentatrices d'antigènes et favoriser le développement de la TIA de manière auto-entretenue.**(Yang et al., 2020)**.

II.3.1.2.2.6. MCT8 et MCT10 Auto-Anticorps :

L'identification de MCT8-aAb et de MCT10-aAb spécifiques montre que les transporteurs TH peuvent être classés comme de nouveaux auto-antigènes. La prévalence des anticorps fortement positifs pour MCT8-aAb et MCT10-aAb était similaire dans les groupes de la maladie de Basedow et de la thyroïdite de Hashimoto. **(Porst et al., 2021)**

II.3.1.2.2.7. D'autre Auto-anticorps :

Des auto-anticorps dirigés contre des antigènes non thyroïdiens spécifiques, par exemple des anticorps anti-nucléaires (ANA), peuvent être présents chez des patients atteints d'AIT.La prévalence des ANA varie de 9 jusqu'à 45 % des patients qui présente des titres plus élevés d'auto-anticorps spécifiques de la thyroïde dont ces patients ont tendance à être plus jeunes .Des anticorps anti-ADN double brin sont également trouvés dans le GD et l'HT chez des patients sans signe clinique.**(Franco et al., 2013)(Stathatos, 2014)**

II.3.1.2.3. Facteur Influencent La Reponse Immune :

II.3.1.2.3.1. Infection :

Chez certains individus, l'auto-immunité est le prix à payer pour l'éradication d'un agent infectieux. Les infections virales ou bactériennes peuvent constituer un facteur de risque pour le développement des maladies infectieuses chroniques. Les virus sont depuis longtemps soupçonnés d'être des agents étiologiques dans de nombreuses maladies auto-immunes,y compris les AITD .Une fréquence accrue d'anticorps dirigés contre le virus de la grippe B, HIV ,staphylococcique , streptococcique**(Saranac et al., 2011)** et Yersinia. enterocolitica possède des sites de liaison spécifiques pour la TSH, qui sont reconnus par les anticorps du récepteur de la TSH .La protéine de Y. enterocolitica présentant une réaction croisée avec les récepteurs de la TSH a été récemment identifiée : la porine F de la membrane de YOP partageait une immunogénicité croisée avec un domaine riche en leucine du récepteur de la TSH .

La théorie plausible est donc que l'ompF (porine F de la membrane externe) de Y-enterocolitica est impliquée dans la production d'anticorps contre les récepteurs de la TSH et dans la pathogenèse de GD par mimétisme moléculaire. L'apparition de novo de TPO-Ab en relation avec l'infection par Y. enterocolitica .L'augmentation de la prévalence accrue des anticorps anti-YOP (qui n'est pas liée à une prévalence plus élevée de TPO-Ab) suggère un taux plus élevé d'infection persistante par Y. enterocolitica chez les parents atteints de AITD. Les gènes de susceptibilité à l'AITD peuvent également conférer un risque d'infection par Y. enterocolitica.**(Wiersinga, 2016)**.

Une association significative entre l'hépatite C et les AITD a été trouvée. Il a été démontré que les titres d'anticorps anti-TPO augmentaient à la fin du traitement par l'IFN- chez les patients atteints du virus de l'hépatite C, et que ces patients étaient plus susceptibles de souffrir de AITD que les patients atteints d'hépatite B **(Saranac et al., 2011),**dont il peut infecter les thyrocytes humains et entraîner la production de cytokines pro-inflammatoires, ce qui peut renforcer la réponse auto-immune.En effet, les anticorps thyroïdiens sont plus fréquents chez les enfants atteints d'une infection par le HCV. Des entérovirus ont été détectés dans le tissu thyroïdien de sujets atteints de thyroïdite de Hashimoto.**(Effraimidis & Wiersinga, 2014)**.

Des études récentes révèlent que l'infection par le SRAS-CoV-2 pourrait causer la maladie de Graves, une hyperthyroïdie auto-immune dans les cas post-COVID-19. Divers facteurs auto-immuns peuvent être à l'origine d'une signalisation pathogène complexe dans l'hyperthyroïdie auto-immune. Des études futures sont nécessaires pour déterminer les facteurs auto-immuns et les voies moléculaires impliqués dans l'hyperthyroïdie auto-immune induite par le SRAS-CoV-2.

En outre, des résultats connexes suggèrent que les personnes atteintes d'hyperthyroïdie sont probablement exposées à un risque accru de maladie COVID-19 grave et mortelle, indépendamment des autres facteurs étiologiques sous-jacents. La relation fonctionnelle directe de la glande thyroïde avec le COVID-19 évolue rapidement et ce scénario alerte les chercheurs et/ou les médecins dans ce domaine pour une observation attentive d'autres phénomènes cliniques non enregistrés en relation avec le COVID-19.**(Murugan & Alzahrani, 2021)**

L'infection peut induire une réponse auto-immune par divers mécanismes, tels que le mimétisme moléculaire, l'activation des cellules T polyclonales par les superantigènes microbiens et l'augmentation de l'expression thyroïdienne des antigènes leucocytaires humains. L'inflammation induite par des infections virales ou par des polluants peut modifier les voies de signalisation cellulaire et influencer l'activité des lymphocytes T et les profils de sécrétion de cytokines .**(Saranac et al., 2011)**

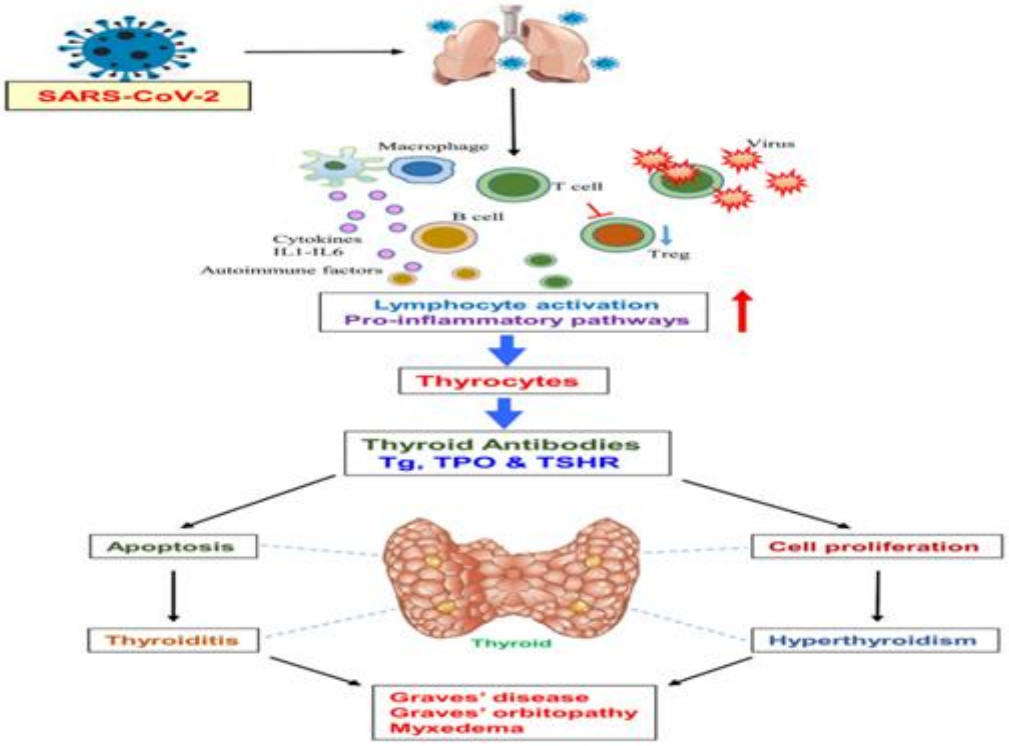


Figure II.12 : Autoimmunite apres infection virale (SRAS-CoV-2) induite par dégèlement immunitaire(**Murugan & Alzahrani, 2021)**

II.3.1.2.2.2. Microbiote :

Le microbiote intestinal a des effets importants sur la santé et les maladies humaines. composition altérée du microbiote intestinal a été identifiée comme un facteur contribuant à l'HT et à la GD. Le microbiote peut influencer l'absorption d'I- et le cycle entéro-hépatique des hormones thyroïdiennes. En outre, il existe une influence prononcée des minéraux sur les interactions entre l'hôte et le microbiote, en particulier Se, Fe et Zn.

Les produits microbiens, en particulier les acides gras à chaîne courte (AGCC), peuvent servir de source d'énergie pour les entérocytes et, avec les hormones thyroïdiennes, favoriser la différenciation des entérocytes et renforcer les jonctions serrées intercellulaires Une composition altérée du microbiote dans l'intestin, d'autre part, favorise le développement du SIDA par plusieurs mécanismes hypothétiques, notamment la production d'auto-antigènes par modification post-traductionnelle des protéines, l'activation du récepteur 4 Toll-like induite par le lipopolysaccharide (LPS), l'induction d'un passage des cellules T helper de (Th1) à (Th2), la réduction de l'intégrité des jonctions intercellulaires (fuites intestinales) et l'induction de changements transcriptomiques, protéomiques et métaboliques.

Une contribution du microbiote à l'AITD a été proposée car le transfert du microbiote de rats conventionnels à des rats exempts de pathogènes spécifiques (SPF) a augmenté leur susceptibilité à l'HT. En raison du mimétisme moléculaire, Lactobacillus spp. et

Bifidobacterium spp. peuvent induire des anticorps réagissant de manière croisée avec la thyroperoxydase et la thyroglobuline .(Fröhlich & Wahl, 2019a)

La dysbiose intestinale contribue à un déséquilibre Treg/Th17 par le biais de la voie régulée par l'acide propionique et favorise l'apparition de la maladie de Glasgow, conjointement avec d'autres facteurs pathogènes. Les Bacteroides, Alistipes et Prevotella ont un grand potentiel pour servir de marqueurs auxiliaires pour le diagnostic de la maladie de Glasgow. L'étude a fourni des indices précieux pour améliorer le dysfonctionnement immunitaire des patients atteints de maladie de GD en utilisant B. fragilis **(Su et al., 2020)**

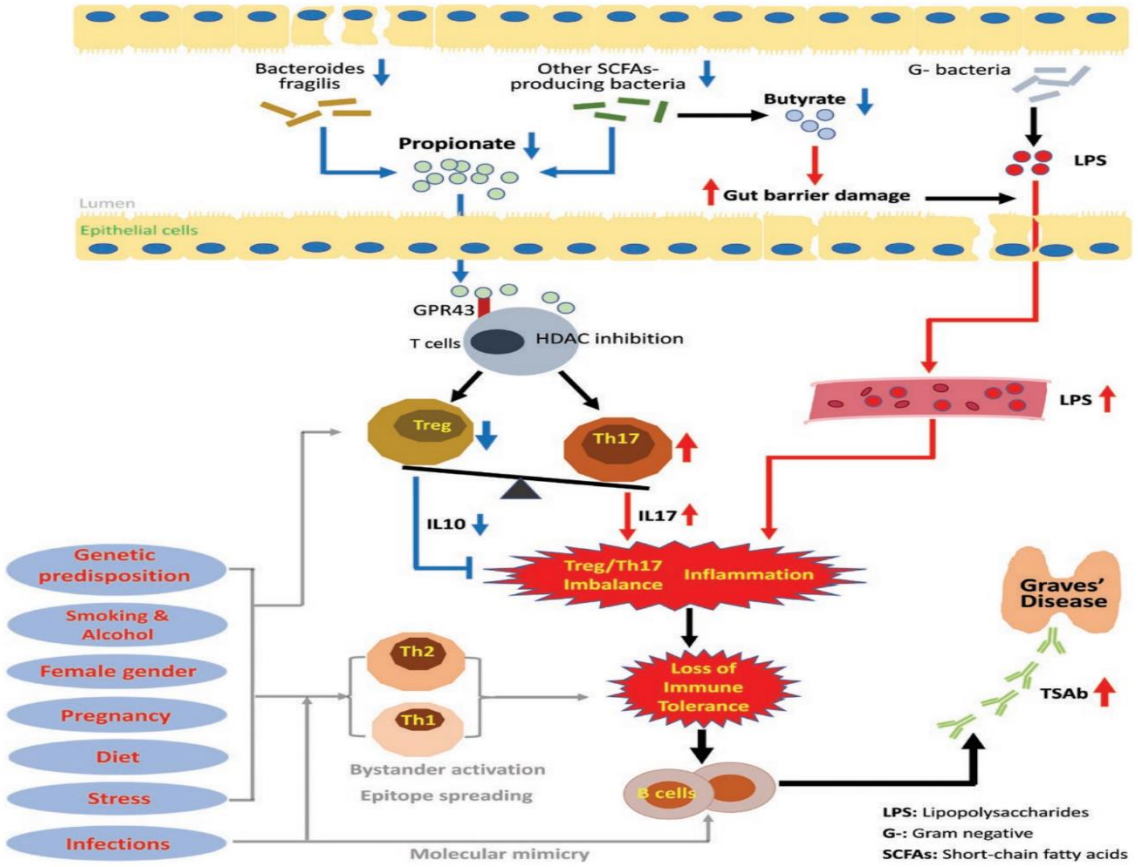


Figure II.13 : Représentation du mécanisme par lequel le microbiote intestinal module l'équilibre Treg/Th17 et contribue au développement de GD **(Su et al., 2020)**

II.3.1.2.2.3. Métabolite (Vitamine D) :

L'importance de la vitamine D sur le fonctionnement des cellules du système immunitaire provient d'études montrant la présence de VDR dans les monocytes et les cellules T activées, ce qui un effet régulateur potentiel sur les cellules immunitaires innées et adaptatives et adaptatives. La majorité des études d'observation menées chez l'homme ont fait état d'une association entre un statut médiocre en vitamine D et un risque accru d'être diagnostiqué avec un TCAI, ainsi que d'autres troubles auto-immuns. d'autres troubles auto-immuns.Néanmoins,

le lien entre l'AITD et le statut en vitamine D n'est pas encore totalement compris(D. Gallo et al., 2020)

II.3.1.2.2.4. Médicaments:

Plusieurs médicaments ont été impliqués dans la pathogenèse des AITD. L'amiodarone est un médicament contenant de l'iode qui a divers effets sur la fonction thyroïdienne. Les titres sériques d'anticorps anti-TPO sont élevés chez environ la moitié des patients qui développent une hypothyroïdie induite par l'amiodarone. Il a également été démontré que l'amiodarone affecte la fonction des cellules T . Les anticorps antithyroïdiens ont disparu de la circulation 6 mois après l'arrêt de l'amiodarone . Il a été démontré que le lithium, un psychopharmaceutique et un goitrogène bien connu, inhibe la libération des hormones thyroïdiennes.

Des anticorps antithyroïdiens sont trouvés plus fréquemment chez les patients psychiatriques sous traitement au lithium que chez les patients psychiatriques similaires traités par d'autres médicaments. Les augmentations des concentrations sériques de TSH induites par le lithium pourraient favoriser l'expression d'auto-antigènes à la surface des thyrocytes, exacerbant ainsi les réponses auto-immunes. Les autres agents impliqués dans l'auto-immunité thyroïdienne sont l'IL-2 (phénomènes d'auto-immunité thyroïdienne avec ou sans hypothyroïdie), l'IFN- (dysfonctionnement thyroïdien, hypothyroïdie et apparition d'auto-anticorps thyroïdiens), la thérapie antirétrovirale hautement active (HAART ; survenue possible de phénomènes auto-immuns et de dysfonctionnements thyroïdiens), et Campath-1H, un anticorps monoclonal humanisé ciblant l'antigène CD52 sur les lymphocytes et les monocytes, utilisé après une transplantation (survenue de GD).

Feature	Type I Thyrotoxicosis	Type II Thyrotoxicosis	Hypothyroidism
Mechanism	Excess iodine (common in iodine-deficient areas)	Destructive inflammatory thyroiditis	Excess iodine (common in iodine-sufficient areas)
Thyroid antibodies	Often present	Usually absent	Often present
Thyroid function	Thyrotoxicosis	Thyrotoxicosis	Hypothyroidism
24-Hour ^{123}I uptake*	Low in iodine-sufficient regions but may be normal or increased in iodine-deficient areas	<5%	Usually low in iodine-sufficient regions
Findings on color Doppler ultrasonography	Hypervascularity	Reduced blood flow	Variable

Tableaux II.4 :Caractéristiques du dysfonctionnement thyroïdien induit par l'amiodarone.

II.3.1.2.2.5. Iodine :

L'iode alimentaire joue un rôle important dans l'expression des AITD. Des études épidémiologiques ont suggéré que les AITD sont plus fréquents dans les zones de suffisance en iode que dans les zones de carence en iode et que l'augmentation générale des AITD se produit parallèlement à l'augmentation de l'iode alimentaire. L'HT est moins fréquente dans les pays où l'apport en iode est faible.La thyroïde a besoin de la bonne quantité d'iode. Une quantité trop importante ou trop faible entraîne des problèmes. Le mécanisme d'action de l'iode dans la contribution à l'auto-immunité de la thyroïde n'est pas clair.**(Saranac et al., 2011)**

Une pyroptose accrue s'est produite dans les tissus thyroïdiens de patients atteints d'HT et une augmentation de l'activité de la pyroptose dans les TFC a été amorcée par un excès d'iode in vitro. Ce processus était médié par les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et l'activation de la voie de signalisation NF-κB. En outre, l'excès d'iode a provoqué l'activation de l'inflammasome NLRP3 dans les TFC, ce qui a favorisé la pyroptose des TFC. De plus, la libération d'interleukine-1β (IL-1β) était étroitement liée à l'activation de la pyroptose. L'ensemble de nos résultats suggère que l'excès d'iode a contribué à l'activation aberrante de la pyroptose dans les TFC, ce qui pourrait être un facteur central de prédisposition au développement de l'HT.(J. Liu et al., 2019). D'autre part L'iode peut stimuler les lymphocytes B pour qu'ils augmentent la production d'immunoglobuline et ainsi induire des MAIT en augmentant l'activité des lymphocytes qui ont été amorcés par des antigènes spécifiques de la thyroïde. L'iode peut renforcer les capacités de présentation des antigènes des macrophages, ce qui entraîne une augmentation de l'activité des macrophages et une stimulation accrue des lymphocytes.

En outre, un apport élevé en iode augmente la teneur en iode de la molécule Tg, ce qui peut accroître son immunogénicité **(Saranac et al., 2011)**, en présence de facteurs de susceptibilité génétique, l'iode induit une auto-immunité thyroïdienne en démasquant un épitope cryptique sur la Tg dont les manifestations cliniques qui résultent de cette réaction auto-immune vont d'un phénotype léger, dans lequel seuls de faibles niveaux de TAb sérique, et en particulier de TgAb, sont détectables, à un phénotype plus avancé, caractérisé par des niveaux élevés de TgAb et de TPOAb, une infiltration lymphocytaire thyroïdienne, et finalement une hypothyroïdie.**(Latrofa et al., 2013)** Enfin, l'iode peut inciter les cellules folliculaires thyroïdiennes à devenir des CPA et ainsi potentialiser les AITD en transformant des cellules génétiquement prédiffusées en CPA.**(Saranac et al., 2011)**

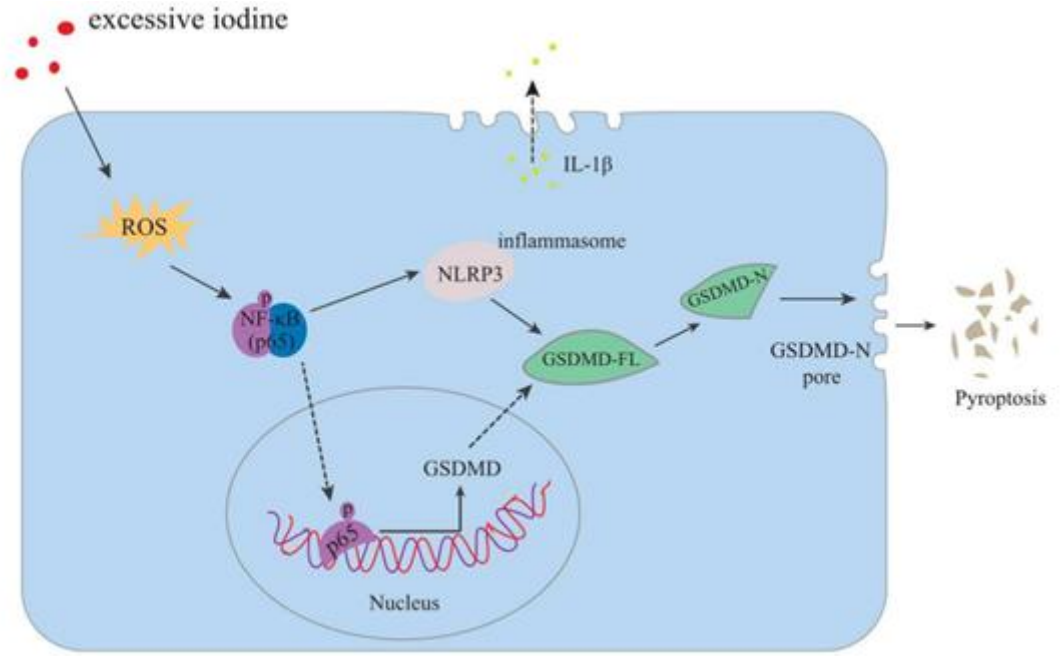


Figure II.14: Modèle de la pyroptose du TFC favorisée par un excès d'iode.

De manière general l'initiation de la maladie autoimmune thyroïdienne compte un large resaux d'inteaction entre diver element et condition contribuent a des taux variable chez chaque individu touché

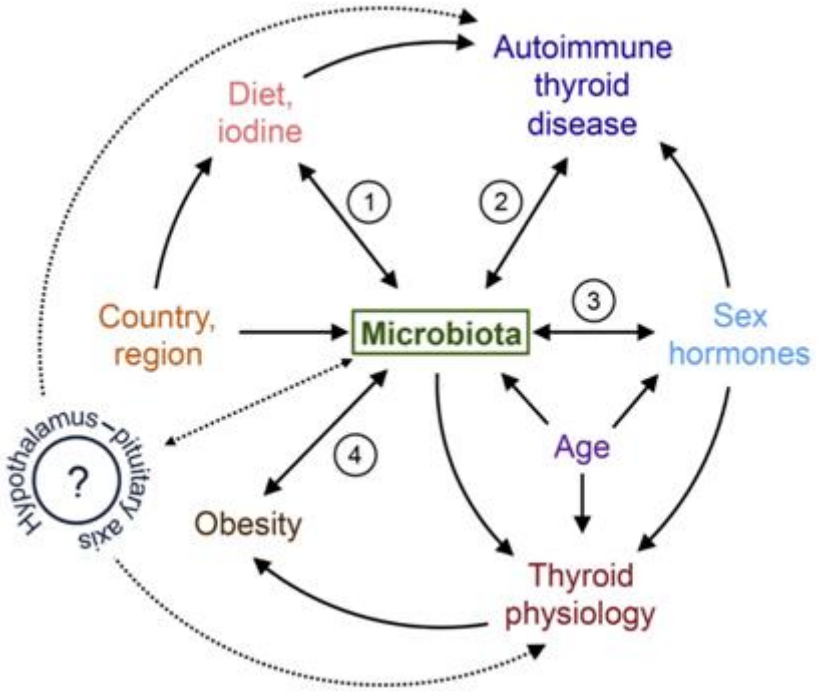


Figure II.15 : les facteurs global en interactions pour le développement des maladies thyroidienne autoimmune.**(Fröhlich & Wahl, 2019b)**

II.3.1.3. Contrôle épigénétique dans les maladies thyroïdiennes auto-immunes:

L'épigénétique est un terme générique qui désigne les marques héréditaires et réversibles, telles que la méthylation de l'ADN ou les modifications covalentes des queues d'histones, qui régulent la structure de la chromatine et activent ou désactivent les gènes sans modifier la séquence primaire de l'ADN. En outre, plusieurs classes d'ARN non codants, allant de petites à de longues molécules, jouent un rôle important dans la régulation épigénétique de l'expression des gènes.**(Coppedè, 2017)**

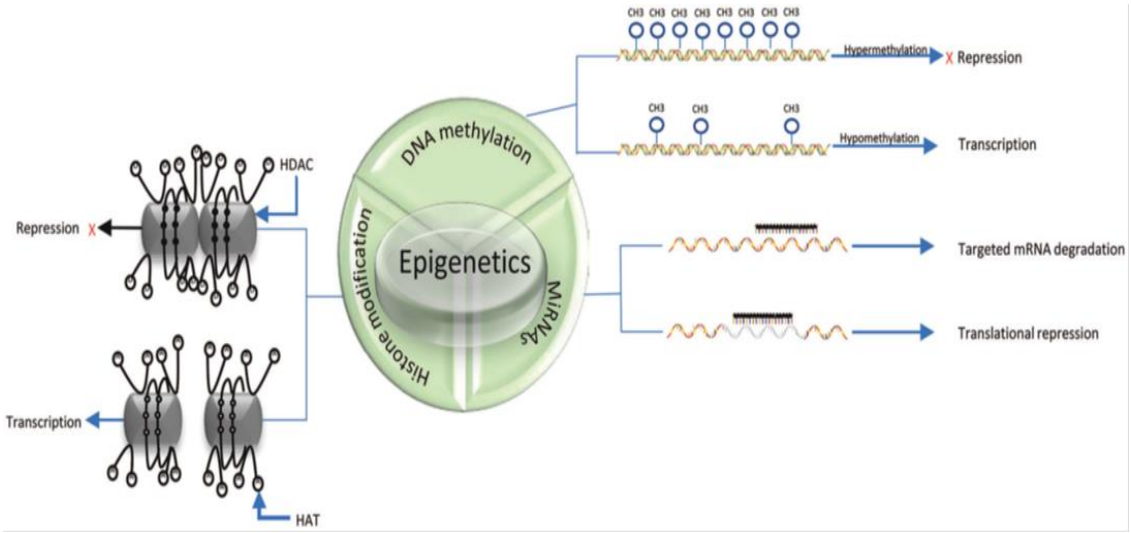


Figure II.16 : les Mécanismes de régulation épigénétique**. (Deng et al., 2019)**

II.3.1.3.1. Méthylation De L'ADN et AITD :

La méthylation de l'ADN consiste en l'ajout d'un groupe méthyle à l'ADN, par l'intermédiaire d'enzymes appelées ADN méthyltransférases (DNMT) et les enzymes de ten-eleven translocation (TET) pour la déméthylation. Le processus de méthylation de l'ADN le mieux caractérisé est l'ajout d'un groupe méthyle à la cytosine dans un contexte de dinucléotide CpG, formant la 5-méthylcytosine (5-mC). Lorsque la région promotrice d'un gène est méthylée, l'expression de ce gène est réprimée parce que les protéines du domaine de liaison méthyl-CpG (MBD) reconnaissent l'ADN méthylé et s'y lient, puis recrutent d'autres facteurs épigénétiques pour renforcer le remodelage de la chromatine et la répression transcriptionnelle.

Les auteurs ont identifié certains gènes candidats déjà associés à la GD ou à d'autres maladies auto-immunes, comme le facteur immunorégulateur ADRB2 (hyperméthylé), ICAM1 (hypométhylé) codant pour une glycoprotéine de surface cellulaire nommée molécule d'adhésion intercellulaire 1, B3GNT2 (hyperméthylée) impliquée dans la régulation de l'activité lymphocytaire, etd'autres. En outre, la transcription de DNMT1 et MECP2 (une protéine MBD) au niveau de l'ARNmessager (ARNm) était significativement diminuée chez

les patients atteints de MG par rapport aux témoins normaux (31). Une étude a révélé 365 et 3 322 sites CpG méthylés de manière différentielle dans les cellules T CD4+ et CD8+, respectivement. Parmi les sites CpG hyperméthylés, les auteurs ont trouvé un enrichissement des gènes impliqués dans la signalisation des cellules T (CD247, LCK, ZAP70, CD3D, CD3E, CD3G, CTLA4 et CD8A) et une diminution de l'expression des membres de la famille des gènes CD3. De plus, les auteurs ont observé une hyperméthylation du premier intron du gène du récepteur de l'hormone stimulant la thyroïde (TSHR), un gène qui contient plusieurs polymorphismes associés à la GD.

Plusieurs polymorphismes dans les gènes de régulation de la méthylation, tels que DNMT1 et la méthionine synthase réductase (MTRR), étaient corrélés avec les niveaux d'hypométhylation de l'ADN et la sensibilité à l'AITD. Le polymorphisme de la 5,10-Méthylène tétra hydrofolate réductase C677T était également associé à la GD. **(Coppedè, 2017)(B. Wang et al., 2017)**

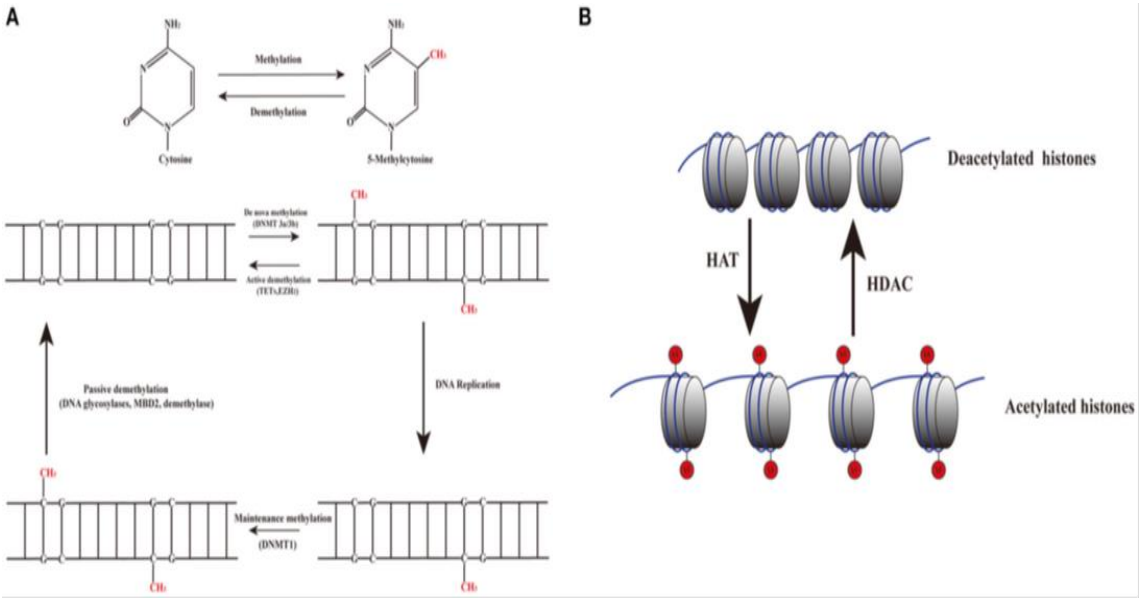


Figure II.17 :Mécanismes dynamiques de méthylation et déméthylation de l'ADN. (B) : L'acétylation dynamique des histones par les HAT et HDAC**.(Deng et al., 2019)**

II.3.1.3.2. Modifications De La Queue Des Histones Dans L'AITD:

L'histone joue un rôle clé dans la compaction de l'ADN, interagissant avec l'ADN pour former une chromatine serrée. Les acides aminés N-terminaux non structurés des histones peuvent être modifiés et affecter ensuite la structure et la fonction de la chromatine directement ou en liant certains effecteurs protéiques. Ces modifications se produisent généralement au niveau de la lysine ou de l'arginine des histones et sont médiées par des enzymes modificatrices d'histones, qui sont intensivement impliquées dans le remodelage des chromosomes. Il existe plusieurs types principaux de modifications des histones, comme la

méthylation, l'acétylation, la désacétylation, la phosphorylation, l'ubiquitination et la sumoylation**.** Des inhibiteurs de petites molécules ciblant les enzymes modificatrices d'histones, comme les histones désacétylases (HDAC).

Le niveau d'acétylation de l'histone H4 dans les cellules mononucléées du sang périphérique des patients atteints de MG était significativement inférieur à celui des individus sains, mais les niveaux de HDAC1 et HDAC2 étaient évidemment plus élevés, ce qui prouvait les modifications aberrantes des histones chez les patients atteints de MG. Diminution des niveaux de H3K4me3 et H3K27ac au niveau de plusieurs gènes de signalisation des cellules T chez les patients atteints de MG. L'interféron-alpha (IFN)-α pourrait induire des altérations de l'expression du gène TG et déclencher l'AITD par l'enrichissement de la méthylation des résidus Lys-4 dans l'histone H3 au niveau de la zone promotrice du gène TG. L'IFN-α est une cytokine clé sécrétée lors d'infections virales, et il s'est avéré qu'elle augmentait les niveaux de H3K4me3 et H3K4me1 dans les cellules thyroïdiennes. Les fragments d'ADN libérés lors d'une lésion thyroïdienne ont pu être reconnus par l'histone H2B, ce qui a en outre entraîné l'activation de gènes de réponses immunitaires et déclenché une auto-immunité contrele tissu thyroïdien. Les polymorphismes génétiques des gènes modificateurs des histones peuvent également provoquer un dysfonctionnement de ces gènes et des modifications aberrantes des histones, ce qui peut entraîner une AITD. Sirtuin1 (SIRT1) est un HDAC nicotinamide adénine dinucléotide dépendant de classe 3,qui est intensivement associé à la réponse immunitaire et aux maladies auto-immunes. rs3758391 et rs4746720 dans le gène SIRT1 ont été associés à des niveaux plus élevés d'auto-anticorps thyroïdiens chez les patients atteints d'AITD. **(B. Wang et al., 2017)**

II.3.1.3.3. ARN Non Codants Dans L'AITD :

Les ARN non codants (ARNnc/ncRNA) sont un type de transcription d'ARN qui n'ont pas la fonction de coder des protéines, qui peuvent réguler de nombreux aspects de la biologie cellulaire (examinés dans 18). Les ARNnc, y compris les lncRNA, les circRNA et les miRNA, sont devenus d'importants régulateurs de la transcription des gènes et de la traduction des protéines. **(Yin et al., 2020)**

II.3.1.3.4. LES miARN :

Codés à partir de nombreux loci codant en épingle à cheveux et sont de petites molécules (~22 nt), monocaténaires et hautement conservées qui régulent l'expression des gènes par appariement de bases avec des séquences complémentaires au sein des molécules d'ARNm. Ils se lient souvent à 3'-UTR des ARNm cibles et influencent leur efficacité traductionnelle Les miARN peuvent réguler environ 60% de tous les ARNm et sont impliqués dans de

nombreuses maladies, telles que les cancers, les maladies métaboliques et les maladies inflammatoires. **(Razmara et al., 2021)(Taheri et al., 2020)(B. Wang et al., 2017)**plusieurs miARN exprimés différemment dans les cellules de patients atteints d'AITD que dans les cellules de sujets sains. **(Coppedè, 2017)**

Les miARN jouent un rôle décisif dans le développement du système immunitaire et affectent également la fonction du système immunitaire inné et du système immunitaire acquis, tels que la génération de granulocytes, la maturation et la différenciation des cellules T et B, la présentation de l'antigène, le récepteur Toll-like cascade de signalisation et production de cytokines, recombinaison d'immunoglobulines et signalisation des récepteurs des cellules T, affectant le développement cellulaire par une régulation à la hausse ou à la baisse des niveaux d'expression, etc., son trouble d'expression peut être l'une des raisonsimportantes de rompre l'équilibre de la tolérance immunitaire.**(Yin et al., 2020)**

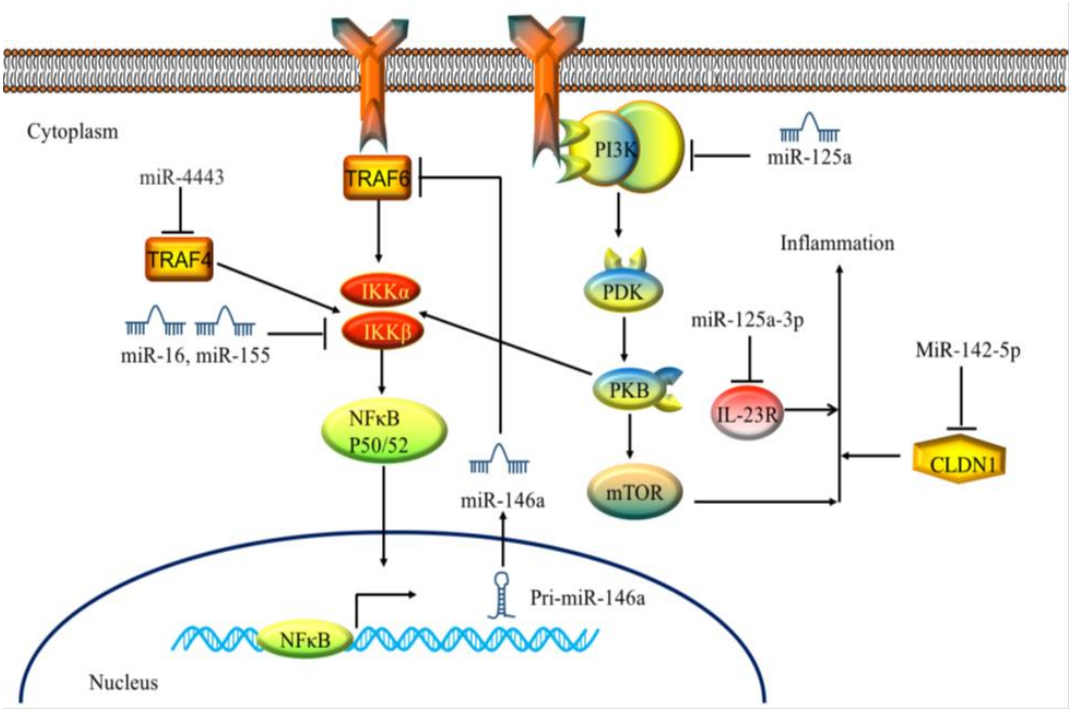


Figure II.18 : Schéma des voies de signalisation liées aux miARN dérégulées dans les maladies thyroïdiennes auto-immunes.**(Yin et al., 2020)**

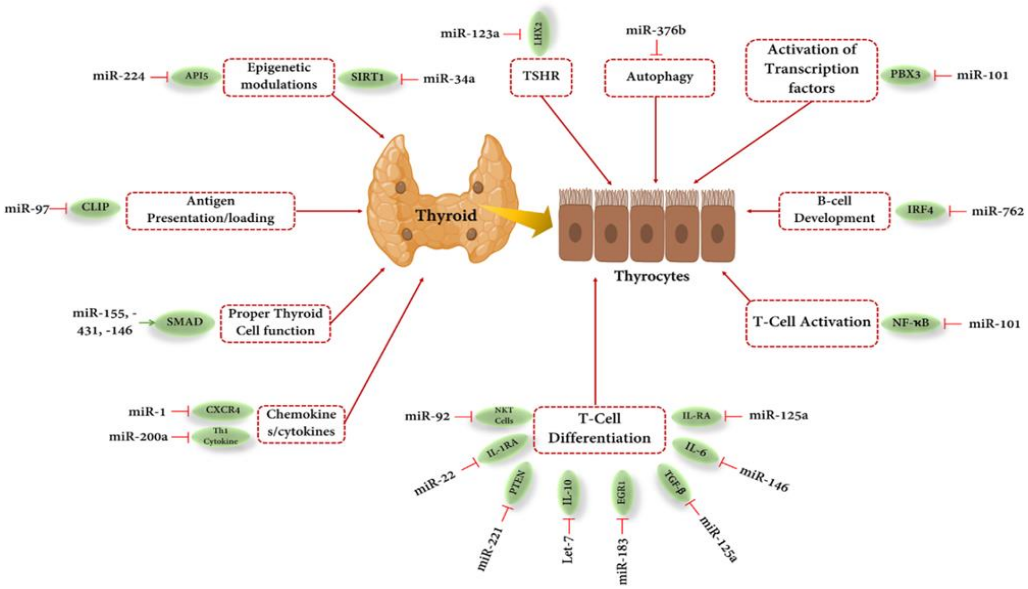


Figure II.19 : important miRNAs implique dans la GD**. (Razmara et al., 2021)**

II.3.1.3.5. LES lncRNA :

Les ARN longs non codants sont une classe d'ARN non codants d'une longueur supérieure à 200 nt, qui sont également impliqués dans les maladies auto-immunes. Et impliqués dans une variété de processus biologiques, et peuvent réguler l'expression des gènes à différents niveaux, tels que la régulation épigénétique, la régulation transcriptionnelle, la régulation post-transcriptionnelle et la régulation des miARN. **(B. Wang et al., 2017)** le profil d'expression de lncRNA et de l'ARNm chez les patients AITD et les sujets sains et a signalé une dérégulation de lncRNA. Notamment, les gènes exprimés de manière différentielle étaient associés à des voies qui régulent la présentation des antigènes, la différenciation des cellules immunitaires (Th1, Th2 et Th17) et les réponses immunitaires humorales et cellulaires. **(Taheri et al., 2020)**

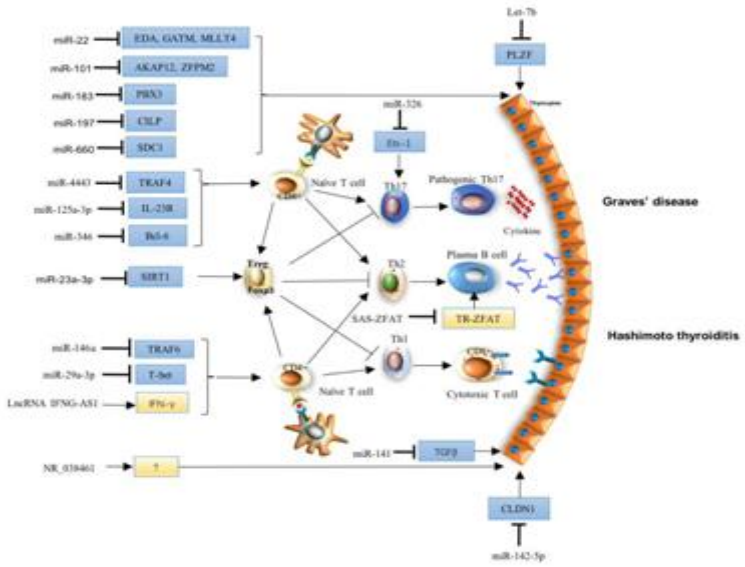


Figure II.20 :fonction principale des IncRNAs dans l'AITD. **(Yin et al., 2020)**

II.3.1.3.6. ARN CIRCULAIRES circRNA :

Est un type de molécule d'ARN cyclique endogène formée par liaison covalente des extrémités 3' et 5' après épissage inverse. Les circRNAs peuvent être divisés en quatre catégories : les circRNAs exoniques, les ARN introniques circulaires, les circRNAs exon-intron et les circRNAs intergéniques. La grande majorité des circRNAs sont composées d'épissages de séquences d'exons, qui sont conservés dans différentes espèces biologiques, et ont également une spécificité cellulaire tissulaire et une stabilité structurelle. circRNA joue un rôle dans l'adsorption par éponge des microARN, la régulation des protéines de liaison à l'ARN (RBP) et la participation à la traduction des protéines. circRNA peut réguler le niveau d'expression des gènes en aval en se liant aux miARN.(Yu Zhang et al., 2021)**(Yin et al., 2020)** Les circARN jouent un rôle dans l'apparition et le développement de l'HT. Par exemple, le niveau d'expression de hsa_circ_0089172 est nettement augmenté chez les patients HT et est inversement corrélé avec des niveaux réduits de miR-125a-3p en agissant comme une éponge de miARN. Les circARN peuvent également jouer un rôle dans le développement de la MG. Comme hsa_circRNA_000102 était régulé à la hausse de manière significative chez ces patients atteints de GD **(Yu Zhang et al., 2021)**

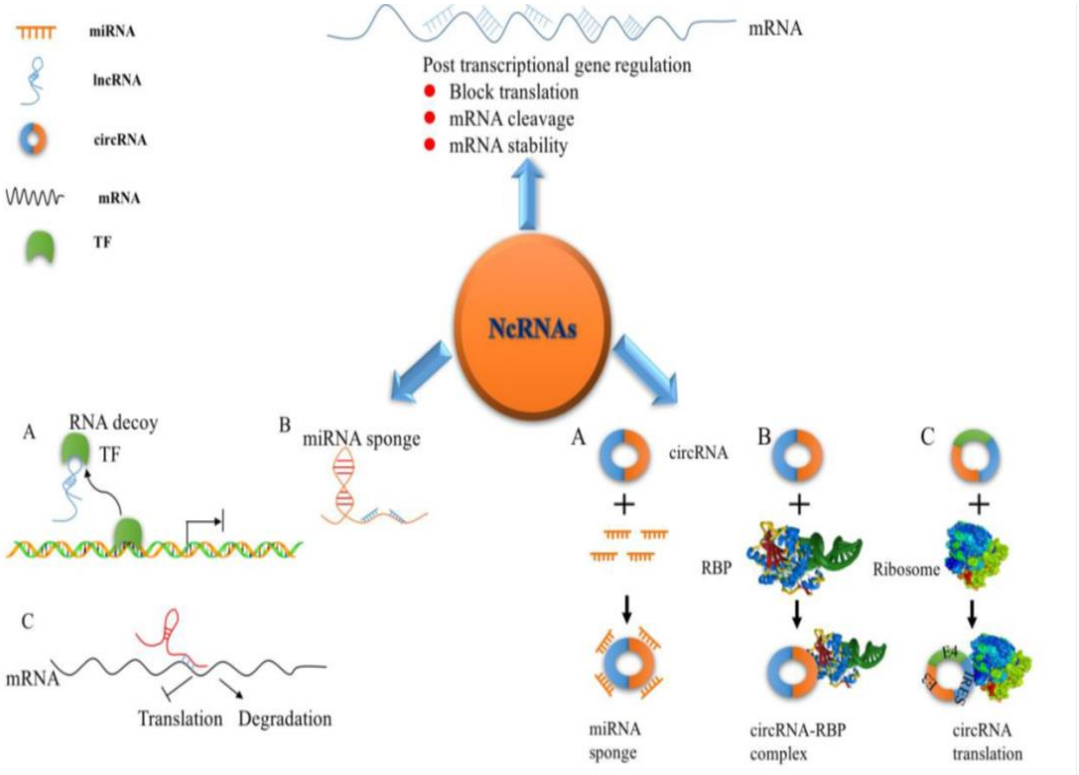


Figure II.21 : Schéma montrant les fonctions des ARN non codants**. (Yin et al., 2020)**

II.3.1.3.7. Exosomes :

Les vésicules extracellulaires (VE) peuvent se situer dans une plage de 50 à 200 nm. Les véhicules électriques sont sécrétés par toutes les cellules et jouent un rôle dans diverses fonctions physiologiques contenant la signalisation, la communication et la défense. Il a été démontré que les exosomes et leurs molécules pertinentes, telles que les protéines et les miARN, sont étroitement corrélées à la pathogenèse de la majorité des tumeurs malignes humaines. Il a également été récemment démontré que les exosomes jouent un rôle dans la pathogenèse de la MG. Les exosomes de patients atteints de MG intraitable ont stimulé l'expression de l'ARNm pour l'IL-1β et le TNF-α par rapport aux patients atteints de MG en rémission ou aux témoins sains. Ainsi, il semble que les exosomes sériques des patients atteints de MG intraitable puissent activer les cellules immunitaires, qui à leur tour jouent un rôle important dans la pathogenèse de la MG. **(Razmara et al., 2021)**L'expression de TPO, HSP60 et MHC-II était plus élevée dans les exosomes HT que dans les exosomes HC.

Les exosomes étaient principalement absorbées par les monocytes $CD14^+$ et les DC $CD11c^+$. Après que les CD ont été stimulées par les exosomes HT, des élévations significatives ont été observées dans l'expression de MyD88, TRIF et p-P65 ; intensité de fluorescence médiane des CD40 et CD83 ; et la production d'IL-6. Après stimulation des PBMC avec des exosomes HT, les pourcentages de cellules $CD11c^+TLR2^+/TLR3^+$ et $CD4^+IFN\text{-}g^+Th1/IL\text{-}17A^+Th17A$ étaient significativement élevés, et le pourcentage de cellules Treg $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ était significativement diminué. Les exosomes HT induisaient une augmentation de la production d'IL-17A et d'IFN-g, tandis que la production d'IL-10 était supprimée.**(Cui et al., 2019)**

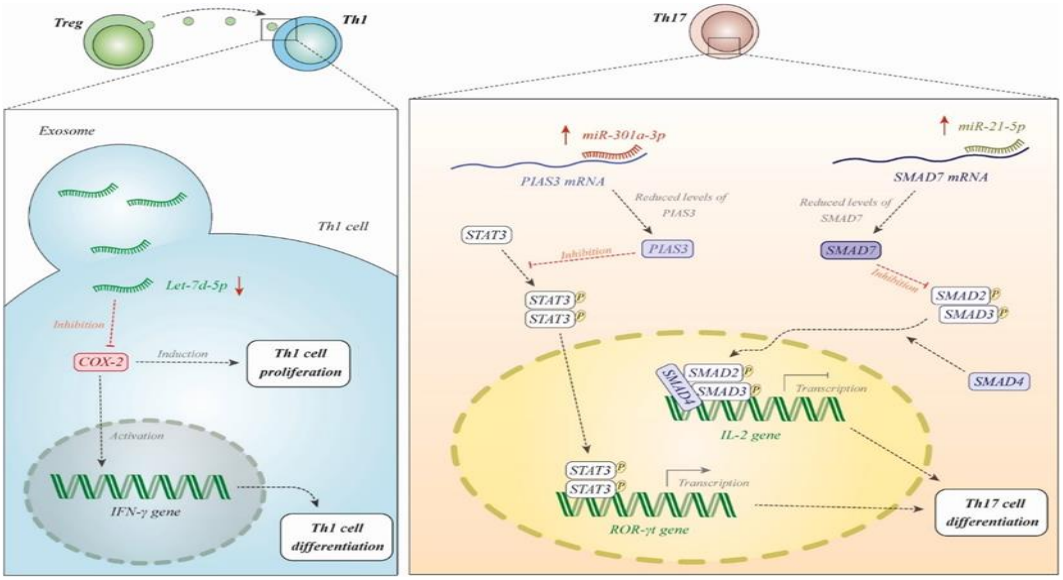


Figure II.22 : Les exosomes dérivés des cellules T régulatrices contiennent a miARN diminué dans l'AITD.**(Taheri et al., 2020)**

II.4. Reponse Immunitaire Envers La Thyroide

Les voies menant à la pathologie induite par les auto-anticorps diffèrent grandement d'une maladie à l'autre, et les auto-anticorps dirigés contre le même antigène, selon l'épitope ciblé, peuvent avoir des effets divers.

La présence d'auto-anticorps dans le sérum reflète une fuite des mécanismes de tolérance centraux et/ou périphériques, permettant la maturation des cellules B productrices d'auto-anticorps et leur différenciation ultérieure en plasmocytes sécrétant des anticorps. **(Ludwig et al., 2017)**

Les cellules T et les cellules B autoréactives survivent à la suppression centrale et périphérique, et dans des circonstances, les cellules B sécrètent des anticorps et incitent également les cellules T à sécréter des cytokines pro-inflammatoires.

Par conséquent, les cellules B et les cellules T jouent un rôle central dans la médiation des changements inflammatoires chroniques des maladies auto-immunes observées dans la glande thyroïde, et peuvent résister au contrôle des cellules régulatrices T (Treg) ou être autorisées à être actives en raison d'une fonction Treg inadéquate**(Davies & Latif, 2019)**.

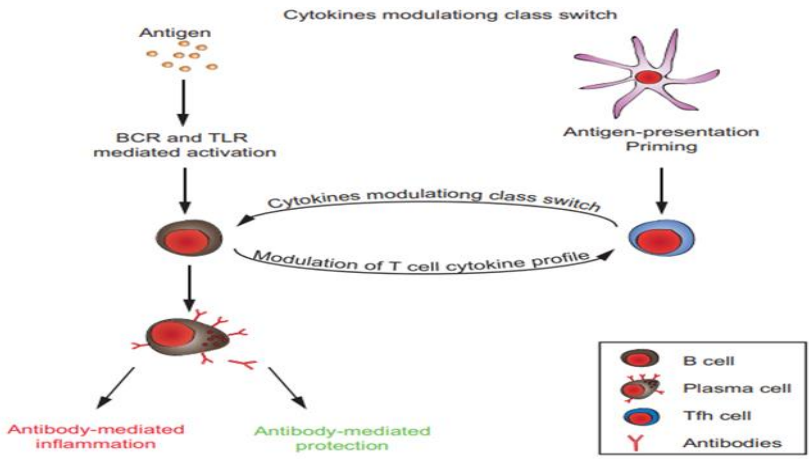


Figure II.23 : Cross talk des cellules T/B dans la génération de la réponse auto-immune

II.4.1. Les Proprieter Pathogenique Des Anticorps :

II.4.1.1. La Glycosylation :

Les altérations des glycanes trouvées dans les IgG semblent être déterminées par le type de réponse **(Dekkers et al., 2018)** dont les profils de glycosylation/sialyse déterminent si un auto-anticorps présente des fonctions pro- ou anti-inflammatoires médiées par le FcγR. Compte tenu de l'importance de la sous-classe d'auto-anticorps et du schéma de glycosylation pour le potentiel pathogène d'un anticorps particulier. **(Ludwig et al., 2017)** Une glyco-

ingénierie supplémentaire des groupes terminaux de galactose pourrait donc améliorer la fonctionnalité de ces anticorps.

Ces modifications se produisent naturellement chez l'homme car elles sont formées dans certaines réactions immunitaires, ce qui entraîne des réponses immunitaires humorales plus fortes.

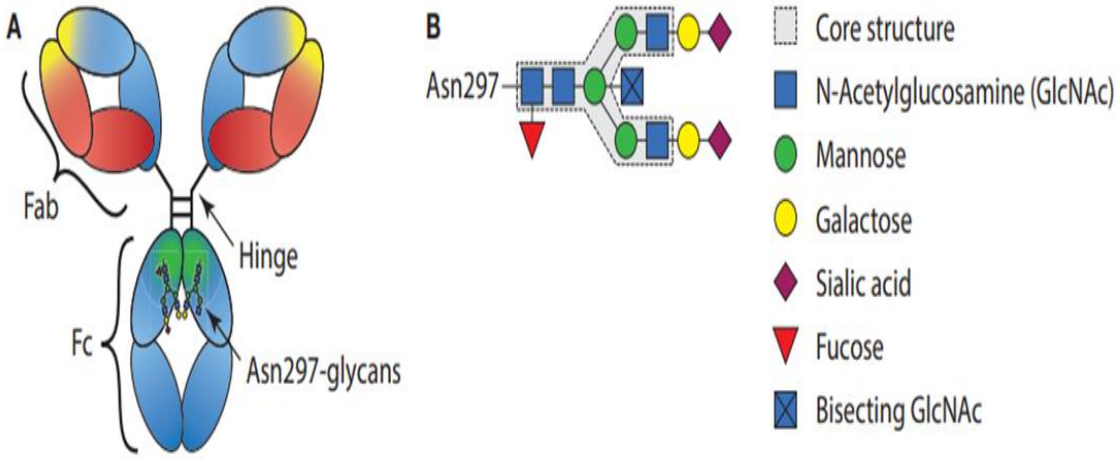


Figure II.24 : (A) Représentation schématique d'un anticorps(IgG), chaînes lourdes en bleu et les chaînes légèresen rouge, domaines Fab, de liaison à l'antigène en jaune, le Fc, liaison de FcγRs et C1q en vert. **(B)** glycan Fc-N297 de l'IgG et les différents groupes de sucre et leurs positions respectives.**(Dekkers et al., 2018)**

Dans le cas des maladies auto-immunes, où l'on trouve fréquemment des modifications de la galactosylation à la fois dans l'ensemble des anticorps et dans les anticorps pathogènes, les modifications de la glycosylation ont des effets sur la liaison au FcγR et au C1q, ce qui affecte à son tour leur activation en aval **(Dekkers et al., 2018)** et joue un rôle essentiel dans la reconnaissance et la liaison aux récepteurs Fc des cellules immunitaires. La formation et la fonction des complexes antigène/anticorps sont modulées par divers facteurs, notamment les modifications post-traductionnelles des glycanes décorant les anticorps **(Martin, Ilieva, et al., 2020)**. L'immunoglobuline G se lie avec la région Fc aux FcγRs. Ces récepteurs immunitaires sont exprimés sur les cellules myéloïdes et les cellules NK du système immunitaire.

la galactosylation de l'IgG est importante pour la liaison au FcγRIIIa, où,en combinaison avec l'afucosylation, dont un degré plus élevé de galactosylationIgG-Fc augmente l'affinité. Seulement ~6% des IgG du sérum normal sont afucosylées. **(Dekkers et al., 2018)** Les IgGafucosylées et hautement galactosylées ont une affinité plus élevée pour les FcγRIIIa et FcγRIIIb. Ces changements se reflètent non seulement dans l'activité des cellules NK à médier l'ADCC via FcγRIIIa mais aussi sur la façon dont les anticorps non pertinents, qui peuvent se lier en tant qu'entité monomérique à ces FcγR, peuvent inhiber l'ADCC d'anticorps spécifiques. En théorie, les complexes immunitaires ont donc moins tendance à provoquer des

liaisons croisées et une activation immunitaire si la majorité des IgG présentent unegalactosylationIgG-Fcrelativement élevée, et ont donc une capacité réduite à provoquer des maladies. les profils de glycosylation altérés des auto-anticorps peuvent entraîner une altération de la liaison et de l'activation des FcγR, mais cela peut être atténué par des profils de glycosylation altérés des IgG totales non spécifiques**. (Dekkers et al., 2018)**

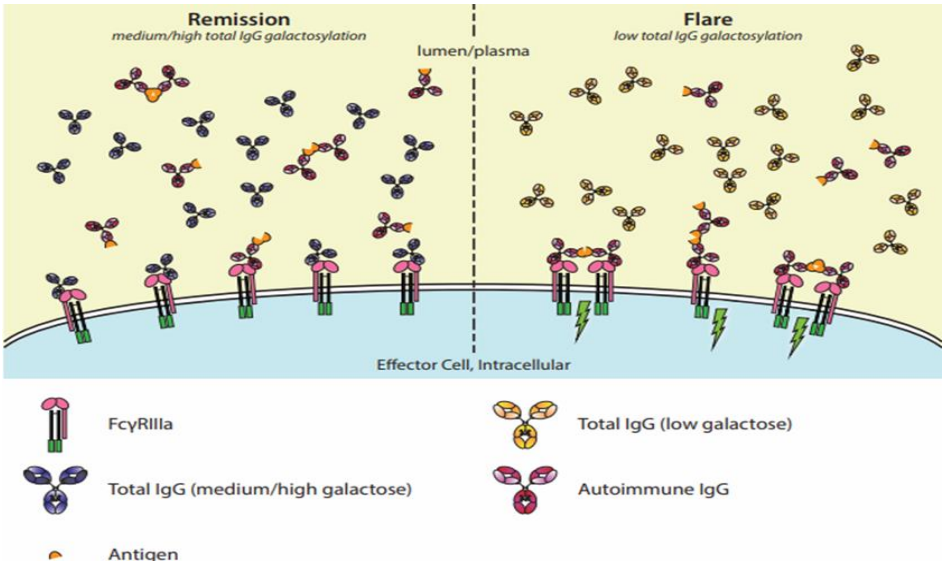


Figure II.25 : impactedela galactosylation d'IgG sur l'occupation et le seuil d'activationdu FcγRIIIa.**(Dekkers et al., 2018)**

Dans les maladies auto-immunes, la sévérité de la maladie est négativement corrélée avec le degré de galactosylation(figure II 25). Pendant la rémission (à gauche), la galactosylation totale des IgG est relativement élevée, ce qui empêche les auto-anticorps d'engager les FcγRs. Pendant une poussée de la maladie (à droite), la galactosylation des IgG totales est faible, ce qui réduit l'affinité de liaison globale des IgG totales aux FcγRIII, et abaisse donc le seuil d'activation des FcγR en permettant un accès plus facile aux auto-anticorps pathogènes, provoquant une activation immunitaire (éclair vert**). (Dekkers et al., 2018)**

La galactosylation des IgG est importante pour la liaison au C1q, où un degré plus élevé de galactosylation des Fc des IgG - et de sialylation - augmente l'affinité, donc augmente le CDC et qu'une sialylation supplémentaire augmente cet effet sur la voie classique d'activation du complément.l'hexamérisation de l'IgG à la surface de la cible est probablement nécessaire pour une liaison et une activation correctes du C1q, et la propension des différents anticorps/antigènes à le faire peut varier car ils prennent différentes configurations moléculaires.L'évolutionvers des niveaux plus faibles de galactose dans l'IgGtotaux diminue sa capacité à bloquer efficacement le FcγR, mais aussi potentiellement le C1q, laissant plus de place à l'activation par les complexes d'IgG pathogènes existants.

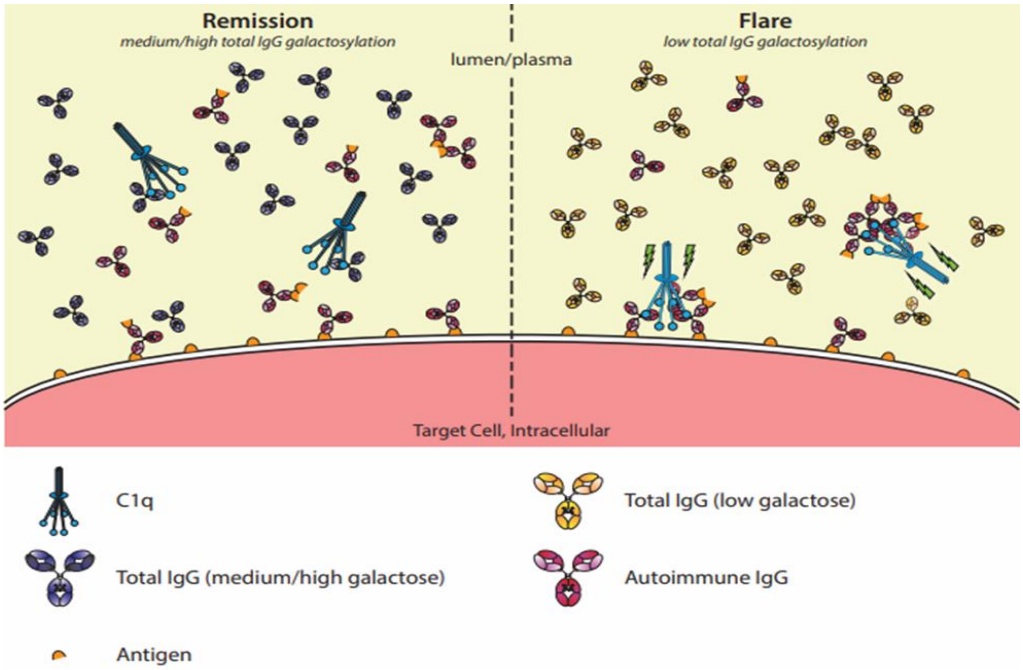


Figure II.26 : Impactedela galactosylation d'IgG sur l'occupation et l'activation du C1q **(Dekkers et al., 2018*)***

De meme la gravité des maladies est négativement corrélée avec le degré de galactosylation trouvé dans les IgGtotales.Le C1q a besoin de multimérisation/hexamères d'IgG pour une activation adéquate. Au cours de la rémission (à gauche), l'engagement du C1q dans les auto-anticorps pourrait être empêché par une interaction préférentielle avec des IgG aspécifiques hautement galactosylées, qui sont abondamment présentes. Pendant une poussée (à droite), la galactosylation totale des IgG est faible, ce qui réduit le seuil global de fixation du C1q, permettant une fixation relativement meilleure des complexes IgG/immuns pathogènes, permettant l'activation de la voie classique du complément (éclair vert). (Dekkers et al., 2018)

II.4.1.2. Trouble Enzymatique De Glycosylation :

Les cellules B productrices de TPOAb sont générées dans les centres germinaux qui apparaissent dans la glande thyroïde. Ces cellules pourraient avoir une expression aberrante des gènes FUT8 et IKZF1, ce qui entraînerait la production d'anticorps IgG-afucosylés (AF) anti-TPOAbqui favorise la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps, potentiellement dangereux dirigés contre les cellules épithéliales de la thyroïde (thyrocytes), contribuant ainsi au développement de l'AITD dont L'étude a révélé une association inverse entre la fucosylation du noyau des IgG, le TPOAb et l'AITD.**(Martin, Šimurina, et al., 2020).**Une fois que la production d'auto-anticorps pathogènes a commencé, elle peut être maintenue soit par une activation continue des cellules B autoréactives entraînant la formation continue de plasmocytes à courte durée de vie, soit par la formation de plasmocytes à longue durée de vie, soit les deux**(Ludwig et al., 2017)**

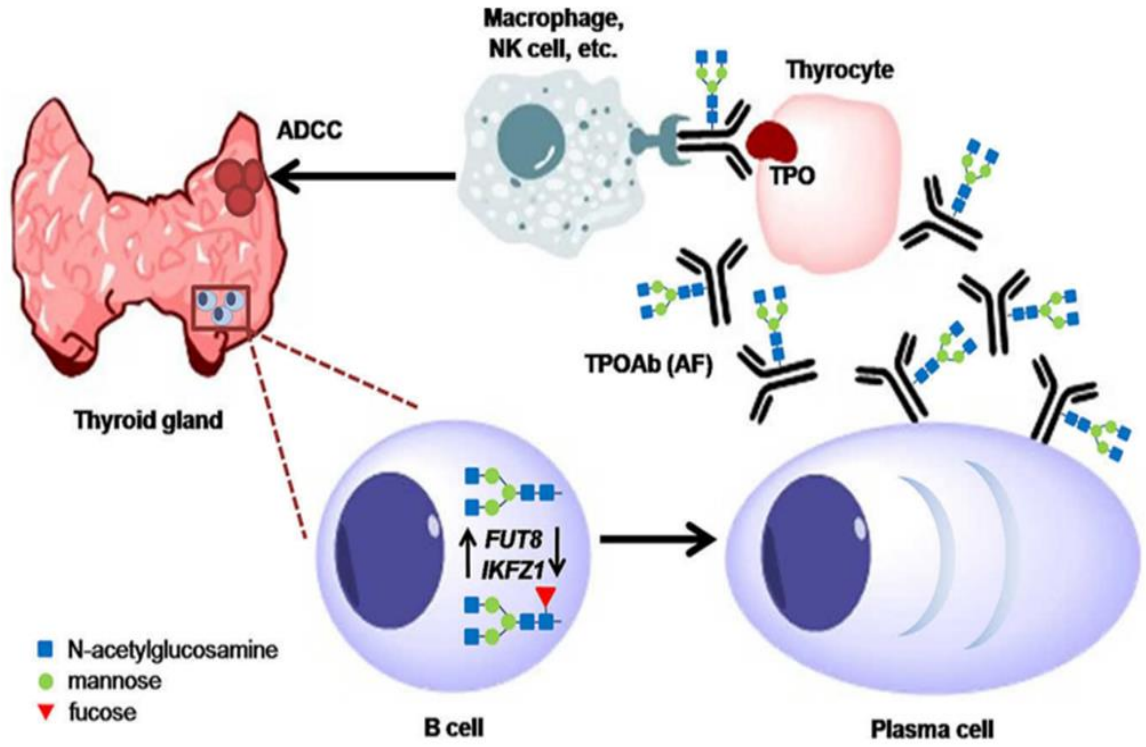


Figure II.27 : Modèles du rôle possible de la glycosylation du TPOAb induite par l'expression de FUT8 et d'IKZF1 spécifiques aux tissus chez les patients atteints de patients atteints d'AITD **(Martin, Šimurina, et al., 2020)**

De plus La déplétion en Fucose est connue pour potentialiser la forte activation des cellules NK médiée par les anticorps et l'augmentation de la destruction des cellules exprimant l'antigène cible. Les traits de fucose du noyau d'IgG associés à l'AITD étaient également associés à une sous-population de cellules NK ; dans laquelle les anticorps afucosylés avaient une affinité accrue pour se lier au CD16 (FcγRIIIa), les récepteurs cellulaires des cellules Nk, et pour renforcer l'ADCC via des voies dépendantes de la protéine tyrosine kinase, grâce à crosstalk avec le récepteur NKG2D (CD314) et peut se traduire par le recrutement de cellules immunitaire smédié par les auto-anticorps et l'attaque de tissus normaux exprimant **des** auto-antigènes.

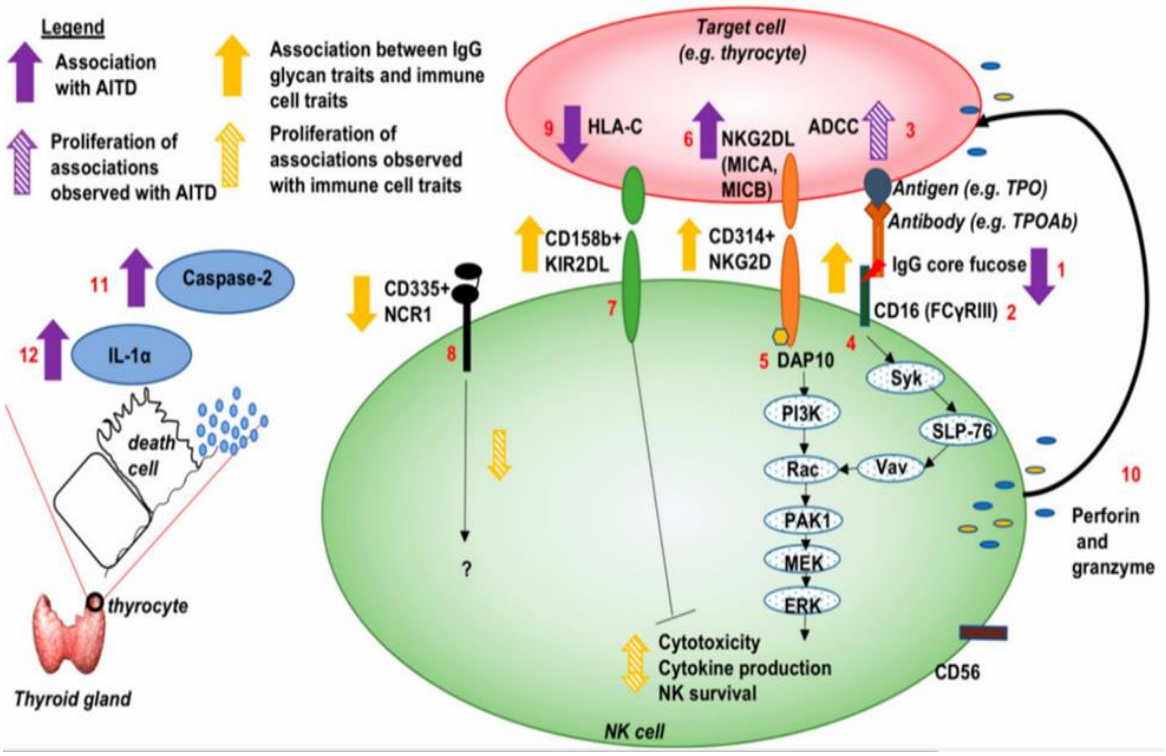


Figure II.28 : Modèles des différents acteurs potentiels et de leurs voies activées dans la cytotoxicité proposée par les cellules NK dépendantes des anticorps dans la glande thyroïde des patients atteints de **AITD**

II.4.2. Immunopathologie de L'AITD :

Ii.4.2.1. Reponse lymphocytaire :

Des facteurs environnementaux peuvent préparer le terrain en provoquant des lésions des cellules thyroïdiennes et la libération d'auto-antigènes potentiels. Des APC professionnelles sont recrutées, captent et présentent les auto-antigènes pertinents aux cellules immunitaires dans le drainage des ganglions lymphatiques thyroïdiens. Une régulation aberrante de la réponse immunitaire déterminée par des facteurs génétiques ouendogènes conduit à une réaction immunitaire inappropriée et excessive au lieu de renforcer la tolérance immunitaire vis-à-vis des auto-antigènes.

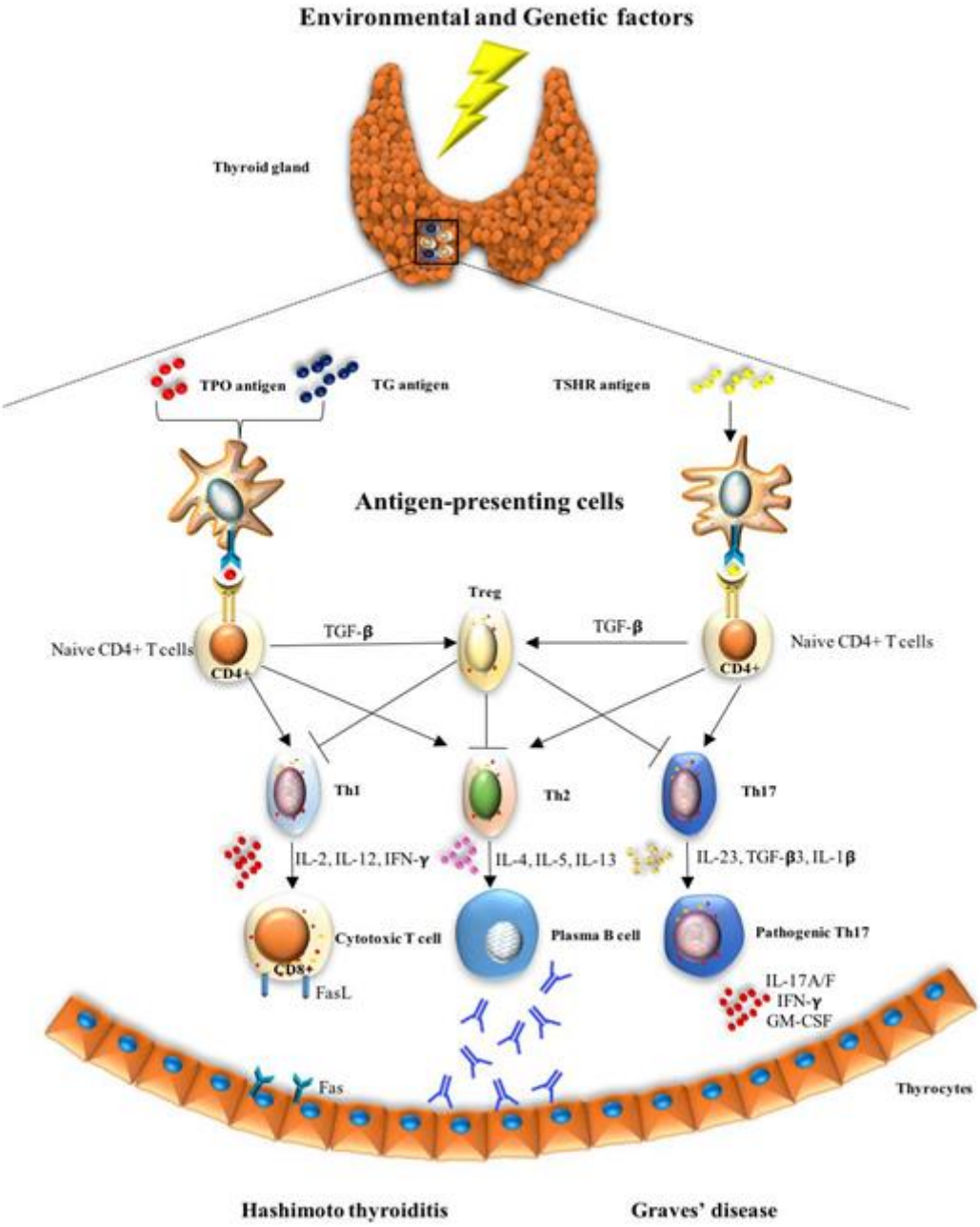


Figure II.1: Mechanismes physiopathologique de lautoimmunite thyroidienne **(Yin et al., 2020)**

L'induction d'un afflux d'APC dans la thyroïde d'individus sensibles peut résulter des signaux inflammatoires consécutifs à des dommages ou à une nécrose des cellules cibles par des toxines, une infection virale ou bactérienne ou un excès d'iode. Des altérations du métabolisme ou du microenvironnement des cellules thyroïdiennes déterminent ensemble les caractéristiques de la réponse auto-immune dans l'AITD, et provoquent une présentation améliorée de l'antigène thyroïdien et une réduction de la tolérance immunitaire.

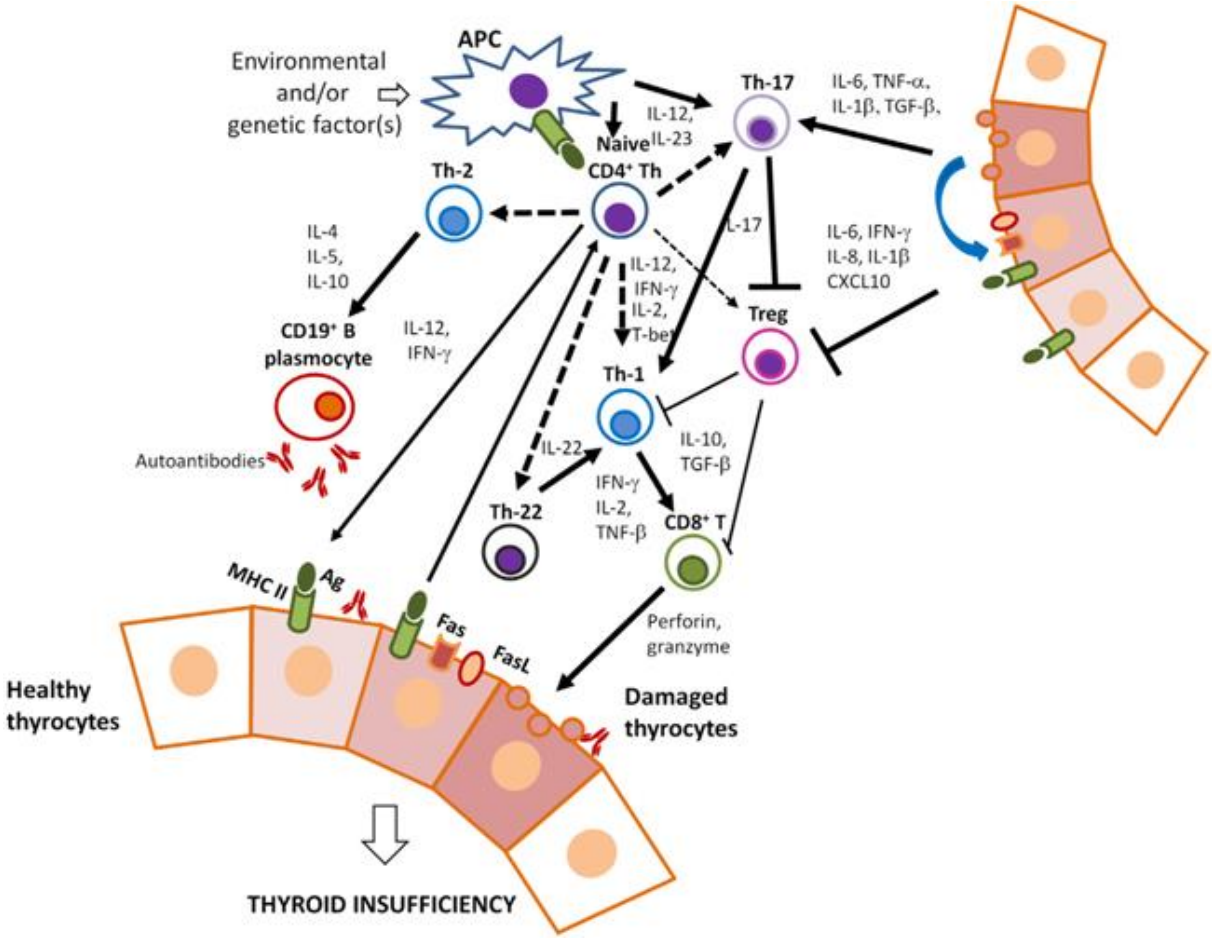


Figure II.2: Réseau d'interactionsde cellules immunitaires/thyroïdiennes, et les cytokines dans les maladies thyroïdiennes auto-immunes.**(Luty et al., 2019)**

L'accumulation d'APC dans la thyroïde, et en particulier les cellules dendritiques colonisant la glande thyroïde, présentent des antigènes thyroïdiens spécifiques aux lymphocytes T via le complexe MHC dans les ganglions lymphatiques. En fait, les cellules dendritiques peuvent être fonctionnellement subdivisées en deux groupes - immunogènes ou tolérogènes - en fonction de l'activation des lymphocytes T autoréactifs ou Treg, respectivement.**(Zaḳe et al., 2019)(Fountoulakis & Tsatsoulis, 2004)**

La sous-population dominante de CD présentant des antigènes aux lymphocytes est constituée de CD plasmacytoïdes, caractérisées par la présence de la molécule CD303 à leur surface.**(Starosz et al., 2021)**Il convient de noter que les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC), par la sécrétion d'interférons, principalement des interférons de type I, peuvent induire la maturation des DC myéloïdes en mDC pleinement actives.**(Starosz et al., 2021)**La population de pDC de sang périphérique était significativement plus faible chez les patients HT et GD et une telle différence n'a pas été observée dans la population de cDC. **(Lewinski et al., 2014)**

En outre, une expression diminuée des molécules inhibitrices des lymphocytes (transcriptions de type immunoglobuline - ILT3 et ligand glycosylé de la sélectine P - PSGL-1 et CD69 par les pDC du sang périphérique de patients AITD a été observée. Un nombre accru de pDC a été trouvé dans le tissu thyroïdien, montrant une expression diminuée d'ILT3 et de PSGL-1. Une proportion plus faible de pDC IDO^{+} (Les CD expriment la molécule immunorégulatrice indoleamine 2,3-dioxygénase (IDO), qui, par la privation de tryptophane (Trp) et la génération de métabolites Trp, exerce un effet immunosuppresseur important. L'activité IDO semble participer à la différenciation des cellules Treg), une augmentation significative des taux de Trp, une diminution du rapport kyneruine/Trp et une augmentation de la réponse interféron étaient présentes chez les patients atteints d'AITD. Enfin, une corrélation significative a été trouvée entre la synthèse d'IL-10 par les cellules T stimulées et l'expression d'IDO par les pDC. **(Leskela et al., 2013)**

L'activation des cellules T via APC nécessite deux signaux différents. Le premier signal est généré par un récepteur de cellules T (TCR), qui se lie à la molécule du CMH. La seconde est fournie par d'autres molécules présentes à la surface de l'APC, par ex. molécule B7. Les cellules thyroïdiennes peuvent également exprimer le CMH de classe II, qui est nécessaire pour présenter des antigènes aux lymphocytes T CD4+ (les thyrocytes peuvent agir comme des APC). Chez les patients atteints d'ATD, les molécules du CMH de classe II sont présentes sur les cellules thyroïdiennes folliculaires, et peut être le résultat de la production d'IFN-γ et d'IL-12 par les cellules T activées. Et sont capables de présenter à la fois des auto-antigènes et des antigènes étrangers aux cellules T, les activant ainsi. Cela peut indiquer que l'induction du CMH de classe II sur les cellules folliculaires (par exemple par l'IFN-γ) peut conduire à un processus auto-immun. **(Luty et al., 2019)**

Dans l'environnement inflammatoire, les exosomes dérivés des thyroïdes portant des molécules importantes pourla réponse immunitaire, notamment la TPO, la HSP60 et le MHC-II, doivent activer les CD avant de déclencher les réponses immunitaires adaptatives médiées par les lymphocytes T CD4+. Ces découvertes présentent un nouveau mécanisme d'action des exosomes dérivés des thyrocytes dans les réponses immunitaires et inflammatoires dans l'HT**.(Cui et al., 2020)**

Expression	Effet possible
CMH de classe I	Amélioré Cytotoxicité améliorée
De novo MHC class II	Anergy of naïve autoreactive T cells; exacerbation of ongoing autoimmune response involving memory T cells
Molécule d'adhésion	Augmentation de l'homing des lymphocytes et de la cytotoxicité.
CD40	Interaction with CD40 ligand on T cells; increased IL-6 production
Cytokines (par exemple, IL-1, IL-6, IL-12, IL-13, IL-18)	Diverses, en particulier améliorant la réponse auto-immune locale
Chimiokines (par exemple IL-8, MCP-1, MIP, IP-10, Mig, RANTES)	Augmentation de l'homing des leucocytes
Complexe d'attaque membranaire du complément	Prévention des protéines régulatrices de l'attaque du complément létal (par exemple CD46, CD55, CD59)

Tableau II.5: Voies de participation des cellules folliculaires thyroïdiennes dans le processus auto-immun.**(A. P. Weetman, 2004)**

La première description de l'expression des molécules du CMH de classe II par les cellules thyroïdiennes a été suivie par le rapport de nombreuses autres voies de communication entre les TFC et les lymphocytes infiltrants.

De plus, la migration des lymphocytes vers la glande thyroïde dans l'AITD suit des épitopes immunogènes liés à la thyroïde. Un élément critique de l'accumulation de lymphocytes dans la glande thyroïde dans l'AITD estl'expression de sélectines et d'intégrines sur l'endothélium. Certaines β1-intégrines, qui interviennent dans la fixation des cellules aux protéines de la matrice extracellulaire, et la molécule d'adhésion cellulaire vasculaire-1 (VCAM-1), la molécule d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1) et les sélectines E et P, qui sont impliquées dans la fixation de l'endothélium, sont régulées positivement sur les cellules endothéliales dans l'AITD. De plus, certaines cytokines et chimiokines capables de diriger la migration des leucocytes sont également surexprimées dans la thyroïde dans l'AITD. À cet égard, les TFC sont capables de sécréter une gamme de cytokines, y compris les chimiokines, qui facilitent la localisation de l'infiltrat dans la glande thyroïde, agissant principalement par l'activation des récepteurs CCR5 et CXCR3.**(Ramos-Leví & Marazuela, 2016)** CXCL10, qui intensifie l'infiltrat inflammatoire et renforce le processus auto-immun.**(Janyga et al., 2021)** Les lymphocytes T infiltrants sont caractérisés par une production accrue d'IFN-γ et de TNF-α, qui à son tour stimule la sécrétion de chimiokines dans les thyrocytesamplifie la boucle de rétroaction et perpétue le processus auto-immun.**(Luty et al., 2019)**

	Nom	Nom alternatift	Récepteur	Role Fonction
Chimiokines CXC (α)	CXCL8 CXCL9 CXCL10 CXCL12 CXCL13	IL-8 Mig IP-10 SDF-1 α / β BCA-1	CXCR1, CXCR2 CXCR3 CXCR3 CXCR4 CXCR5	CXCR1, 2 sont impliqués dans la migration des neutrophiles CXCR3, 5 dans la migration des cellules T effectrices, CCR1, 2, 5 dans la migration des cellules dendritiques et des monocytes, CCR2, 5 dans la migration des cellules Th1, CCR3, 4 dans la migration des cellules Th2 et des éosinophiles.
Chimiokines CC (β)	CCL2 CCL3 CCL4 CCL5 CCL22	MCP-1 MIP-1 α MIP-1 β RANTES MDC/STCP-1	CCR2 CCR1, CCR5 CCR5 CCR1, CCR3, CCR5 CCR4	

Tableau II.6 : Résumé des principales chimiokines décrites dans la thyroïde dans l'AITD .**(A. P. Weetman, 2004)**

En conséquence, les lymphocytes T et B autoréactifs s'accumulent en grand nombre et infiltrent le parenchyme thyroïdien. La glande thyroïde se transforme ainsi en un champ de bataille où les lymphocytes envahisseurs d'un côté et les cellules thyroïdiennes défensives de l'autre luttent pour leur survie. L'issue de cette bataille détermine l'expression phénotypique de la maladie qui dépend largement de l'équilibre entre les réponses Th1 et Th2 et des différents profils de cytokines inflammatoires libérées dans le microenvironnement local. **(Fountoulakis & Tsatsoulis, 2004)**

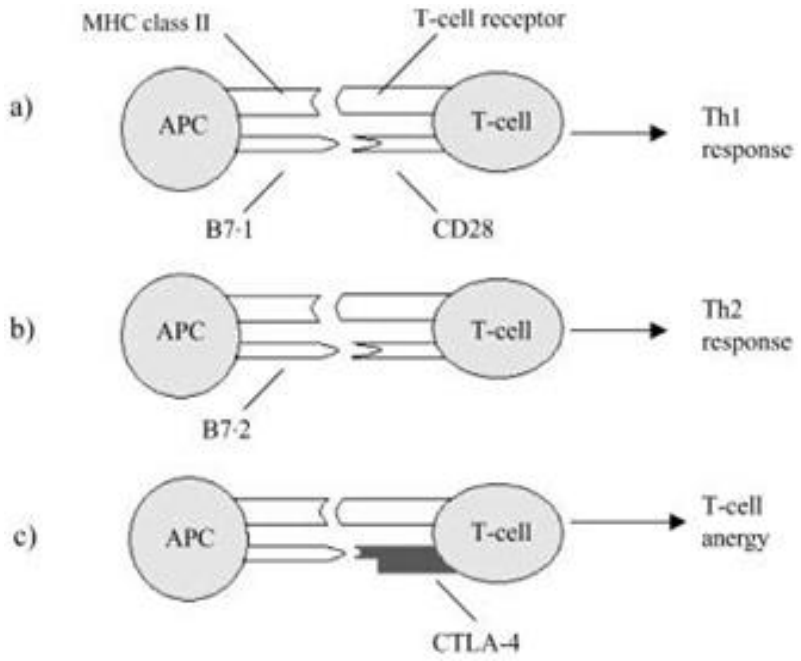


Figure II.31 : Résultat de la présentation d'antigène en fonction des molécules co-stimulantes : (a) la ligature de B7·1 _ CD28 stimulation des lymphocytes Th1 ; (b) la ligature de B7·2 _ CD28 stimulation des lymphocytes Th2 ; (c) L'interaction de CTLA-4 avec B7·1/B7·2 inhibe les lymphocytes T conduisant à l'anergie. **(Fountoulakis & Tsatsoulis, 2004)**

La théorie des deux signaux (**Figure II 31)** pour l'activation des cellules T nécessite l'engagement de TcR dans son complexe antigène-CMH cognitif et la liaison de CD28 aux ligands B7 (B7-1 et B7-2) sur l'APC. L'activation des cellules T entraîne une augmentation de l'expression de la molécule CTLA-4 (cytotoxic T cell antigen-4) qui partage une homologie avec CD28. Bien que B7-1 (CD80) et B7-2 (CD86) exprimés sur l'APC puissent se lier à la fois à CD28 et à CTLA-4 (CD152), en raison de leur plus grande affinité, ils se lient préférentiellement à CTLA-4 sur les cellules T activées et atténuent la réponse des cellules T.**(Chistiakov, 2005)** B7·1 co-stimule et induit la production de cellules Th1, tandis que B7·2 co-stimule et induit la production de cellules Th2.**(Fountoulakis & Tsatsoulis, 2004)**

Une fois activées, Les lymphocytes T auxiliaires, qui sont divisés en Th1, Th2, Tregs et les groupes relativement nouveaux Th17, Th22 et Th9, sont impliqués dans la pathogenèse de l'AITD. Les sous-types de cellules CD4+ mûrissent et se différencient par des facteurs de transcription spécifiques et dans un environnement d'interleukine spécifique. Non seulement les cellules Th1 et Th2 sont impliquées dans le développement de l'AITD, mais également les lymphocytes Th17, Th22 et Th9 et leur corrélation avec les lymphocytes Tregs. **(Janyga et al., 2021)**

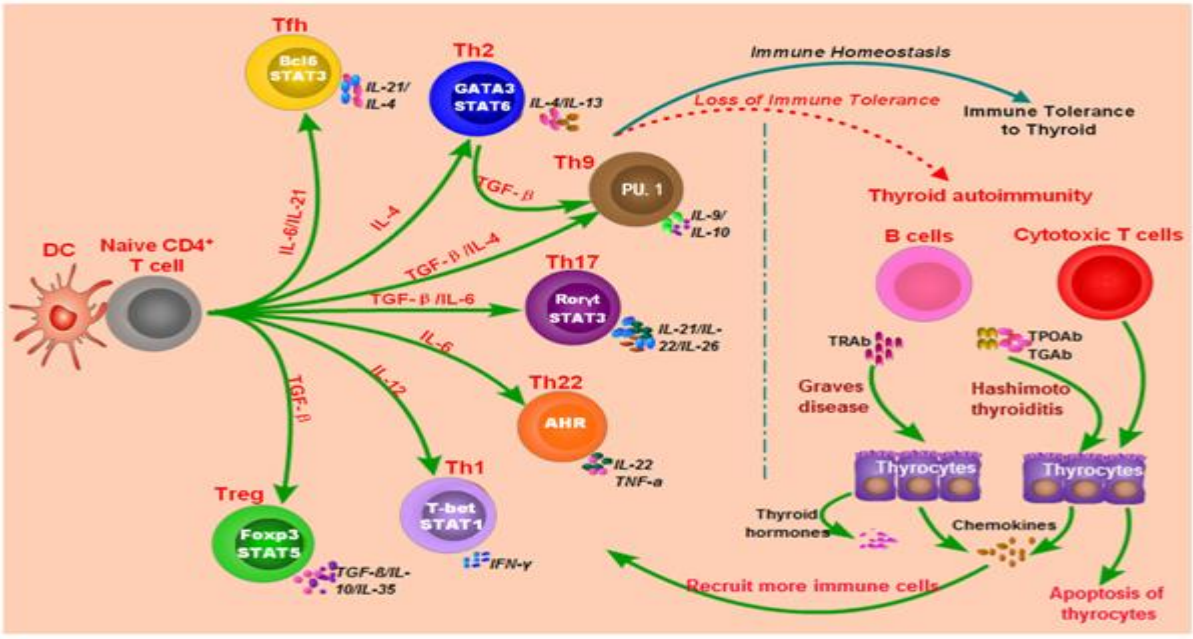


Figure II..32 : Sous-ensemble de lymphocytes T auxiliaires impliqué dans l'AITD.
(B. Wang et al., 2017)

Les profils d'ARNm des cytokines dans la maladie de Graves et l'hypothyroïdie auto-immune révèlent à la fois une réponse Th1 et Th2, bien que certains aient trouvé un profil plus cohérent avec la prédiction selon laquelle les patients de Graves dépendante des anticorps devraient avoir un profil Th2 prédominant, tandis que Th1 prédomine dans la thyroïdite de Hashimoto.(A. P. Weetman, 2004)Cette classification a changé en raison de la description de la cellule Th17, qui suggérait une participation évidente de ces cellules dans l'AITD, et en particulier la pathogenèse de l'HT.

Paramètre	Thyroïdite de Hashimoto	Maladie de Basedow
Molécules co-stimulantes	B7-1	B7-2
Sous-population CD4+	Prédominance Th1	Prédominance Th2
Profil des cytokines	IL-2, TNF-α, IFN-γ	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10
Cellules thyroïdiennes	↑Fas, ↓Bcl-2,↓sFas,↑TRAIL-récepteurs	↓Fas, ↑FasL,↑Bcl-2,↑sFas,↑TRAIL
Infiltration lymphocytaire	+++	+
Apoptose des cellules thyroïdiennes	+++	+

Tableau II.7: Caractéristiques phénotypiques de HT et GD **(Fountoulakis & Tsatsoulis, 2004)**

La maladie de Hashimoto est un exemple classique de maladie à médiation par les lymphocytes T dans laquelle le tissu thyroïdien est détruit par un infiltrat inflammatoire constitué de lymphocytes T CD8+ et CD4+, de lymphocytes B CD19+, de macrophages et de plasmocytes.**(Janyga et al., 2021)**

Dans l'HT, l'augmentation de l'activité Th1 causée par la régulation à la hausse des cytokines pro-inflammatoires telles que IL-2, IL-1b, IFN-, TNF conduit à une immunité à médiation cellulaire et à la mort des thyrocytes dans les voies apoptotiques. Ainsi, les cellules Th1 autoréactives recrutent des cellules T cytotoxiques CD8+, qui provoquent l'apoptose thyroïdienne par action du granzyme et de la perforine.

Bien que la contribution des anticorps anti-TPO à la destruction de la glande thyroïde par rapport à la cytotoxicité soit mineure, les auto-anticorps ont montré des effets pathogènes, notamment l'activation du complément et l'induction d'un stress oxydatif, indiquant que l'HT est également une maladie à médiation Th2. **(Zaḳe et al., 2019)**

Les cellules Th17 et leur cytokine caractéristique IL-17 se sont avérées jouer un rôle important dans la pathogenèse de différentes maladies inflammatoires et auto-immunes, qui étaient auparavant classées comme pathologies dépendantes de Th1. **(Papp et al., 2017)**

Il semble que le rôle de Th17 dans le développement de GD ne soit pas aussi crucial que dans le développement de HT. Il convient de noter la division existante en cellules Th17 non pathogènes et pathogènes. Les cellules Th17 non pathogènes sont naturellement présentes dans l'intestin. Ils n'ont pas de fonctionnalités autoréactives, contrairement aux cellules non pathogènes, les cellules Th17 athogènes apparaissent en présence d'IL-23. et sont principalement responsables du développement de réactions auto-immunes à l'auto-antigène.**(Janyga et al., 2021)** (l'IL-23 une autre cytokine de la famille IL-12, a été décrite comme une cytokine clé polarisant Th17. Composée de la sous-unité IL-12 p40 et d'une nouvelle sous-unité IL-23p19, l'IL-23 est principalement produite par les macrophages et les cellules dendritiques (DC) activés en réponse aux ligands microbiens ou activé par CD40).**(Q. Li et al., 2019)**

Les lymphocytes Th17 pro-inflammatoires pathogènes sont CD4+ CXCR3+ CD161+ MDR1/CD243+ IFN- +IL-17+ et IL-10-, tandis que les cellules non pathogènes sont CD4+ CXCR3+ CD161- MDR1/CD243- IL-17+ et IL-10+.**(Ramos-Leví & Marazuela, 2016)**

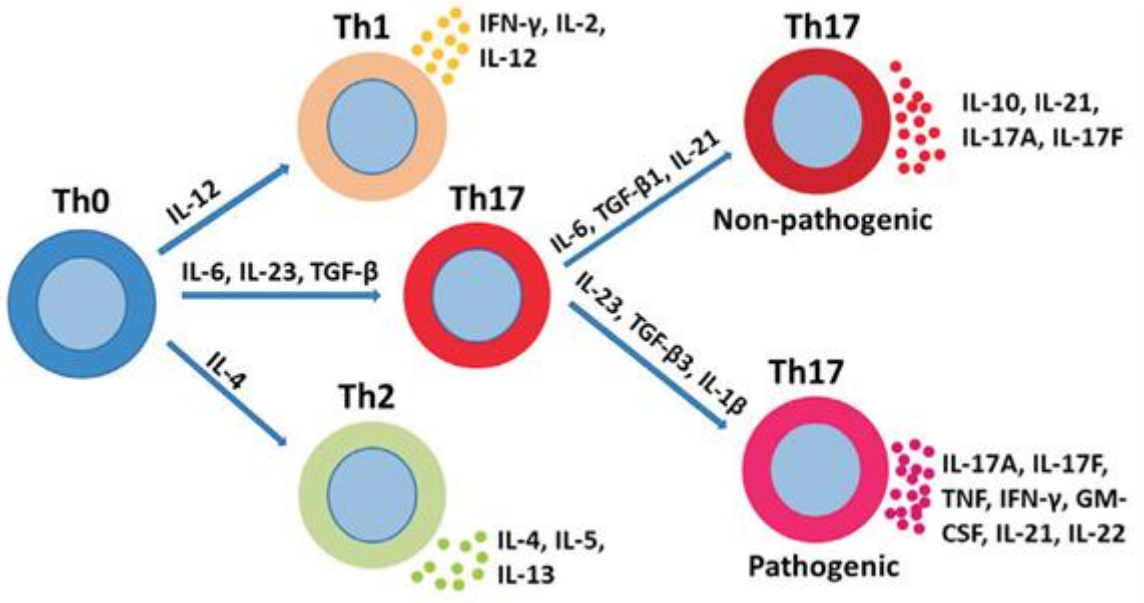


Figure II.33 : sous-ensembles Th17 et leurs cytokines**. (Zaḳe et al., 2019)**

L'IL-17 sécrétée par ceux-ci stimule les éléments suivants (cette famille comprend 6 interleukines décrites avec des lettres de A à F, et IL-17E - également appelée IL-25) : cellules épithéliales, fibroblastes et macrophages pour produire des médiateurs inflammatoires tels que les chimiokines, les cytokines TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, GM-CSF et MCP-1 (protéine chimiotactique des monocytes). L'IL-17A et l'IL-17F sont également des cytokines clés pour le recrutement, l'activation et la migration des neutrophiles. Tout cela fait des cellules Th17 l'une des cellules effectrices les plus productives parmi les lymphocytes T.**(Janyga et al., 2021)**

Ce réseau comprend des chimiokines qui faciliteront davantage la localisation de l'infiltrat vers la glande thyroïde. D'autres médiateurs pro-inflammatoires solubles libérés par le TFC comprennent les métabolites réactifs de l'oxygène, les prostaglandines et l'oxyde nitrique. Les molécules de surface cellulaire TFC régulées positivement par les cytokines comprennent CD40, ICAM-1 et plusieurs protéines régulatrices du complexe d'attaque membranaire du complément, en particulier CD59. Ces derniers empêchent la lyse du TFC médiée par le complément, malgré les preuves d'une attaque généralisée du complément sur le TFC dans l'AITD, mais n'empêchent pas les effets pro-inflammatoires de l'activation sublétale du complément, qui peut altérer la fonction métabolique du TFC et provoquer la libération de cytokines.(A. P. Weetman, 2004)

Dans une dernière étape destructrice de la thyroïdite de Hashimoto, les cellules T autoréactives s'accumulent de manière diffuse en grand nombre et infiltrent le parenchyme thyroïdien.**(Chistiakov, 2005)**

Les mécanismes de mort à médiation par les anticorps et les lymphocytes T ont été proposés comme étant responsables de la déplétion thyroïdienne auto-immune. Plus tard, des études sur l'apoptose ont fourni de nouvelles informations sur la destruction des cibles auto-immunes, indiquant l'implication des récepteurs de la mort et des voies apoptotiques régulées par les cytokines dans la pathogenèse de l'auto-immunité thyroïdienne.**(Stassi & De Maria, 2002)**

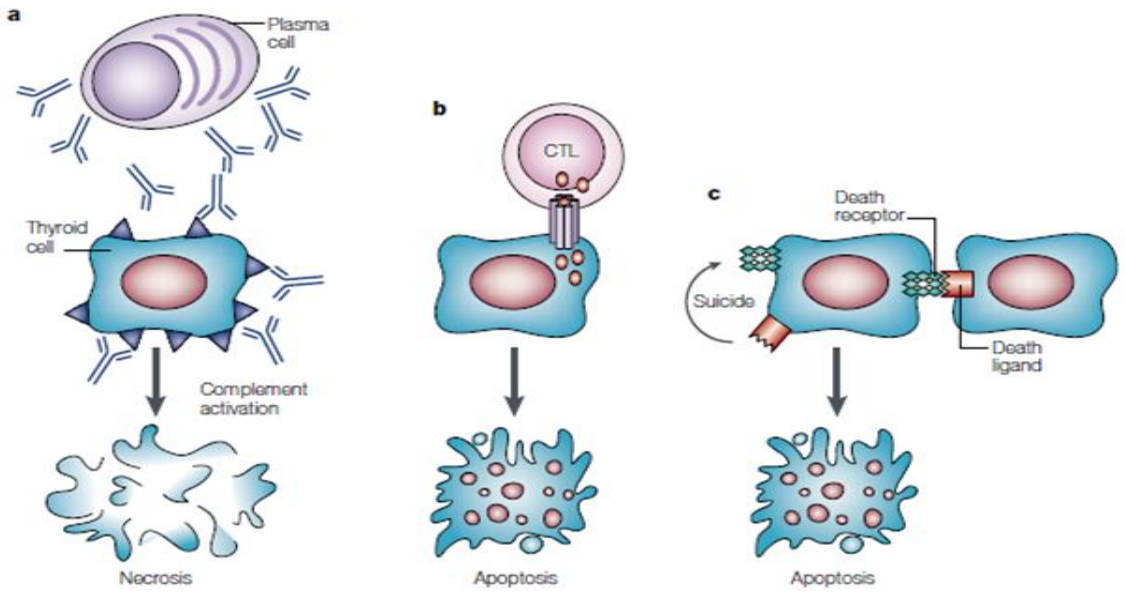


Figure II.34 : Trois mécanismes différents de déplétion thyroïdienne dans la thyroïdite de Hashimoto**.**
(Stassi & De Maria, 2002)

Nom	Type	Contrôle	GD	HT
CD95 (FAS/APO-1)	Récepteurs de la mort	+	++	+++
TRAILR1 (DR4)		+	++	++
TRAILR2 (DR5)		+	**ND**	**ND**
CD178 (FasL/CD95L)	Ligands de la mort	+	++	+++
TRAIL		+	**ND**	+++
FAP-1	Inhibiteurs de la mort	++	**ND**	**ND**
cFLIP		+	+++	+
Caspase-3	Molécules pro-apoptotiques	+	+	+++
Caspase-8		+	+	+++
BAX		–	**ND**	++
BAK		+	**ND**	++
BCL2	Molécules anti-apoptotiques	++	+++	+
BCL-X_L		++	+++	+

Tableau II.8: Expression des protéines liées à l'apoptose dans les thyrocytes**.**
(Stassi & De Maria, 2002)

Trois mécanismes différents ont été proposés séquentiellement pour être responsables de la déplétion thyroïdienne auto-immune :

La théorie actuelle est que les cellules T CD4+ auto-réactives deviennent activées, ce qui induit la migration à la fois des cellules B et des cellules T CD8+ cytotoxiques dans la glande thyroïde. Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) produisent des granules cytotoxiques tels que la perforine, les granzymes (y compris le granzyme B) et les protéoglycanes. La molécule de perforine fonctionne en formant un pore dans la membrane cellulaire des cellules cibles, et le granzyme B fonctionne en activant des molécules pro-apoptotiques telles que les caspases et le cytochrome c. Les cellules T CD8+ spécifiques de la TPO et de la TG sont présentes dans le sang périphérique et dans la glande thyroïde des patients atteints d'HT. L'étude démontre en outre que ces cellules T CD8+ spécifiques de la TPO et de la TG étaient capables de provoquer la lyse des cellules cibles. Compte tenu de la capacité cytotoxique de ces cellules T CD8+ spécifiques de la TPO et de la TG, cela pourrait être un mécanisme important pour la destruction des thyrocytes dans l'HT. De plus, la présence d'IFN-γ dans l'environnement local pourrait favoriser l'expression de plusieurs gènes pro-apoptotiques ainsi qu'augmenter l'activité des caspases 3 et 8 et ainsi perpétuer la destruction des thyroïdes.**(Kristensen, 2016)**

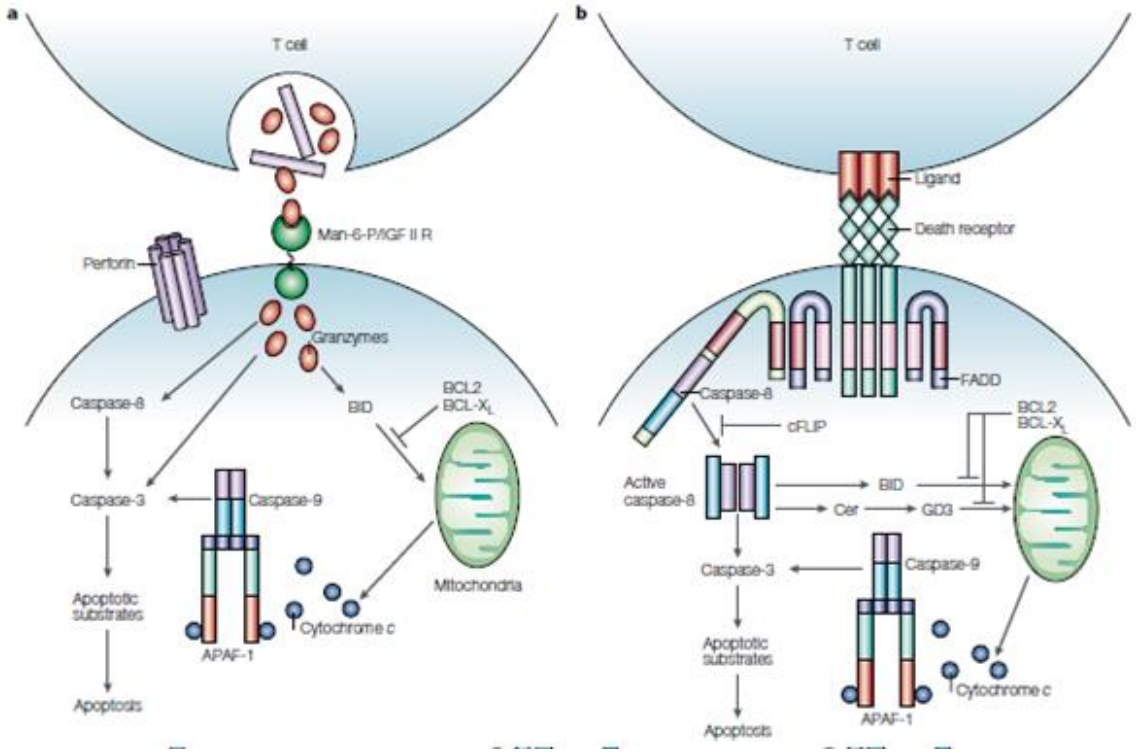


Figure II.35 : Deux voies indépendantes médient la cytotoxicité des lymphocytes T**.**
(Stassi & De Maria, 2002)

a| Après une reconnaissance spécifique des complexes peptide-CMH, les lymphocytes T cytotoxiques libèrent des granules lytiques contenant de la perforine et du granzyme B. La perforine polymérise et forme des pores dans la membrane cellulaire cible, tandis que le récepteur du mannose 6-phosphate/du facteur de croissance II analogue à l'insuline (man-6 - P/IGF II R) permet à la granzyme B - une sérine protéase capable d'activer directement les caspases effectrices et l'apoptose - d'entrer dans la cellule. L'activation de la caspase est amplifiée par le clivage médié par le granzyme et l'activation de BID, un membre pro-apoptotique de la famille BCL2 qui conduit à la libération du cytochrome c des mitochondries, permettant la formation d'un complexe de haut poids moléculaire qui contient le cytochrome c, APAF- 1 et la caspase-9, qui active les caspases en aval (voie apoptotique mitochondriale). Ce processus est contrarié par BCL2 et BCL-XL.

b | La liaison de ligands aux récepteurs de mort, tels que CD178 à CD95 et TRAIL (ligand inducteur d'apoptose lié au facteur de nécrose tumorale (TNF)) aux récepteurs TRAIL, induit le recrutement de la molécule adaptatrice FADD/MORT-1 et de la procaspase-8 à forment le complexe de signalisation induisant la mort, qui entraîne l'activation de la caspase-8. La caspase-8 active migre vers le cytoplasme pour cliver la caspase-3 et la BID et amplifier la cascade apoptotique. L'accumulation de céramides (Cer) participe à ce processus en augmentant les taux de gangliosides GD3 et en ciblant les mitochondries. Bien que BCL2 et BCL-XL puissent s'opposer à ce signal, une inhibition plus efficace du processus apoptotique est médiée par la protéine cellulaire inhibitrice FLICE/caspase-8 (cFLIP), qui est recrutée dans le complexe de signalisation du récepteur de la mort et empêche l'activation de la caspase-8. GD3, disialoganglioside 3. **(Stassi & De Maria, 2002)**

Le deuxième mécanisme de destruction des thyrocytes se fait via les récepteurs de la mort. Les récepteurs de mort incluant le FAS (CD95) ont un domaine de mort cytoplasmique qui permet la transmission du signal apoptotique dans la cellule. Il existe des preuves que les thyrocytes de patients HT ont l'expression à la fois du FAS et du ligand du FAS. Une théorie est proposée selon laquelle les thyrocytes de patients HT subissent une apototose thyroïdienne d'une manière dépendante du suicide ou du fraticide en raison de l'expression simultanée du FAS et du ligand FAS. Cette théorie est proposée comme l'un des principaux mécanismes de destruction des thyrocytes. L'interaction entre le FAS et le ligand du FAS induira l'apoptose dans le FAS porteur de la cellule. L'activation d'un récepteur de mort cellulaire améliore également l'expression de gènes pro-apoptotiques tels que Bid et Bak, qui encouragent l'apoptose dans le thyrocyte.

Il a été suggéré que les cytokines pro-inflammatoires IFN-γ et IL-1β sont capables d'augmenter l'expression du FAS sur les thyrocytes humains, en particulier chez les patients atteints d'HT. Il a été émis l'hypothèse que la présence d'IFN-γ et d'IL-1β dans la glande thyroïde des patients atteints d'HT peut induire ou réguler positivement l'expression du FAS. Cette expression accrue de FAS peut perpétuer la destruction des thyrocytes. Des preuves ont montré que les cellules T infiltrantes chez les patients HT avaient une expression faible ou inexistante du ligand FAS, ce qui indique que les cellules T infiltrantes n'induisaient pas la destruction des thyrocytes. Cependant, les cellules T infiltrantes pourraient encore jouer un rôle dans la destruction des thyrocytes en fournissant les cytokines IL-1β et IFN-γ.**(Kristensen, 2016)**

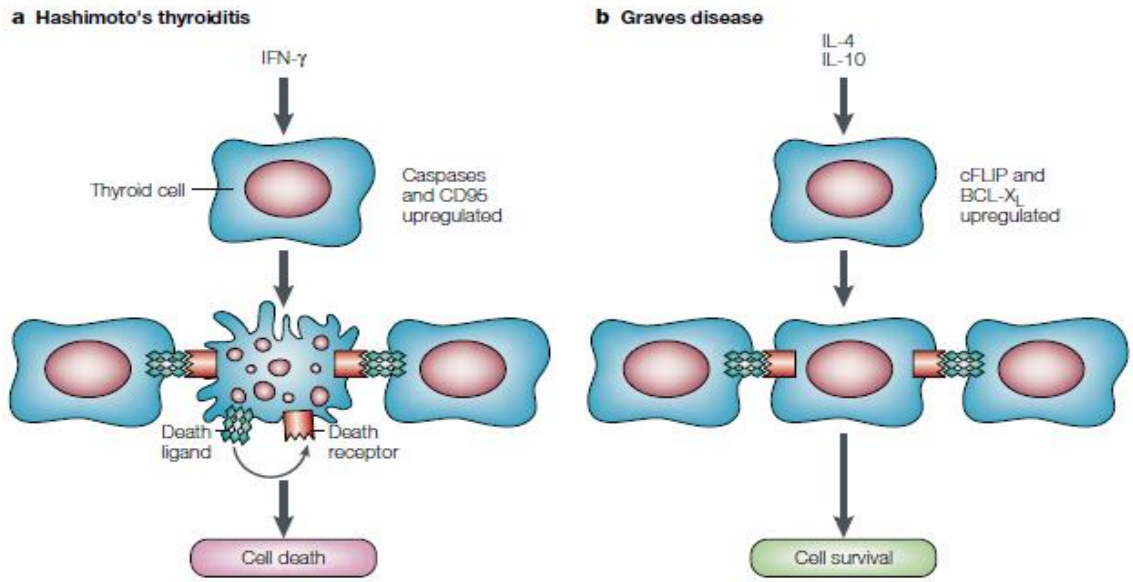


Figure II.36 : Rôle de cytokines dans la destruction des thyrocytes.**(Stassi & De Maria, 2002)**

Au cours de la thyroïdite auto-immune, une régulation positive simultanée des récepteurs et des ligands dans les thyrocytes pourrait avoir des effets remarquables sur la survie de ces cellules et des lymphocytes voisins. Dans la thyroïdite de Hashimoto, les cellules T situées à proximité des follicules thyroïdiens sont apoptotiques ou semblent engagées dans l'apoptose, comme le montrent la fragmentation de l'ADN et l'accumulation cytoplasmique du ganglioside GD3 (disialoganglioside 3) pro-apoptotique.

En accord avec cela, la destruction des cellules T infiltrantes par les thyrocytes qui expriment ectopiquement ou spontanément CD178. Il est probable que les lymphocytes T intrathyroïdiens qui interagissent au cours de la thyroïdite de Hashimoto avec les cellules folliculaires thyroïdiennes qui produisent de grandes quantités de CD178 ne survivent pas et sont progressivement remplacés par de nouvelles cellules T infiltrantes18. En conséquence de l'expression de CD178, l'épithélium thyroïdien pourrait constituer un site immunitaire

privilégié. Cependant, une expression et une sensibilité accrues de CD95 au cours de la thyroïdite auto-immune humaine pourraient entraîner la mort des thyrocytes par des interactions autocrines ou paracrines CD95-CD178. Contrairement à cette hypothèse, l'expression ectopique de CD178 dans la thyroïde n'était pas accompagnée d'une mort autocrine ou paracrine induite par CD95. Chez l'homme, cependant, les thyrocytes et les lymphocytes qui résident dans les glandes thyroïdiennes de Hashimoto sont sensibles à l'apoptose induite par CD95 et meurent probablement après une production intense de thyrocytes CD178. **(Stassi & De Maria, 2002)**

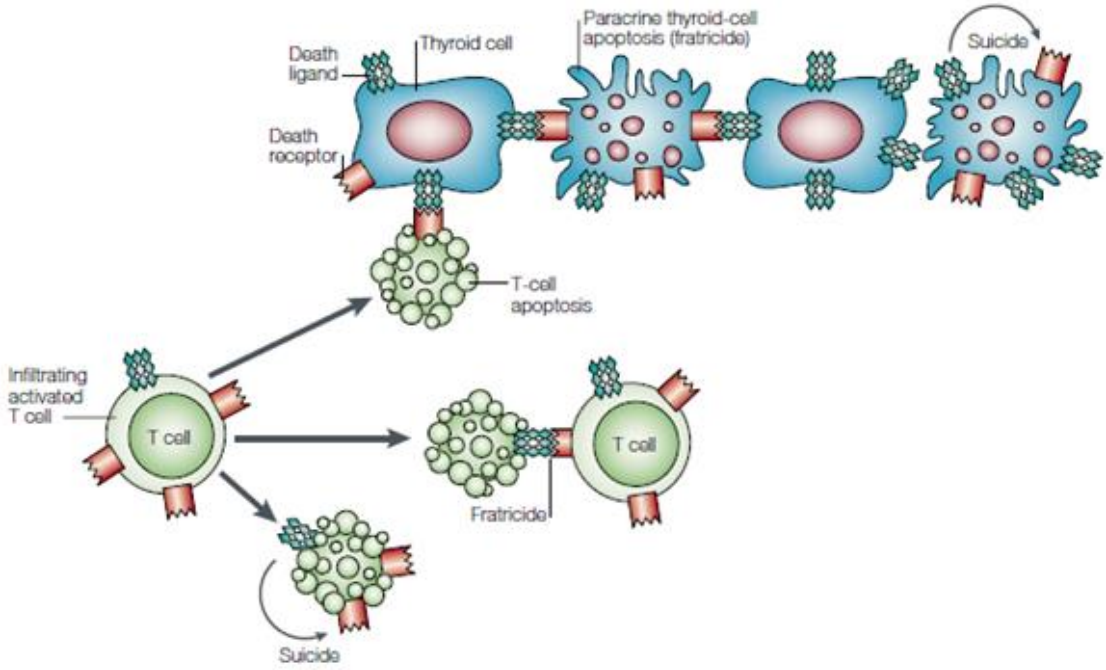


Figure II 37: Cellulel T et thyrocytesdouble suicide **(Stassi & De Maria, 2002)**

Le troisième mécanisme de destruction des thyrocytes est celui des auto-anticorps. De manière caractéristique, les patients atteints d'HT ont des auto-anticorps contre la TG et/ou la TPO. Plusieurs études ont montré que les auto-anticorps, en particulier les anticorps IgG1 anti-TPO, peuvent provoquer la destruction des thyrocytes en fixant le complément et en induisant une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). En conséquence, les thyrocytes détruits libéreront alors des cytokines telles que l'IL-6, l'IL-1β et l'IL-8, qui peuvent soit initier soit perpétuer l'inflammation en faisant migrer davantage de lymphocytes vers la glande thyroïde. Les anticorps anti-TPO favorisent la production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules phagocytaires et les cellules T, en facilitant la liaison des complexes TPO/anti-TPO aux récepteurs Fcγ sur les cellules présentatrices

d'antigène. Cependant, il n'est pas certain que les auto-anticorps soient réellement pathogènes ou secondaires à l'inflammation et à la destruction de la glande thyroïde.**(Kristensen, 2016)**

Les dommages thyroïdiens se poursuivent et sont potentialisés par la réaction des CDC. Le composant du complément C4, hyperexprimé à la surface des thyrocytes dans la thyroïdite de Hashimoto, participe à cette réaction. L'antigène clé ici est la peroxydase thyroïdienne. Le domaine CCP contient un fragment qui active le complément. Par conséquent, la TPO peut activer la cascade du complément sans l'aide d'immunoglobulines. Les anticorps Tg Ab ne fixent pas le complément. **(Iwona, 2011)**

Une lésion des cellules thyroïdiennes entraîne la libération de fragments d'ADN génomique dans le cytosol. Un tel ADNdb est reconnu par l'histone H2B extrachromosomique pour activer les gènes impliqués dans les réponses immunitaires innées et acquises. En plus des autres facteurs, les lésions cellulaires peuvent contribuer à l'activation de la réponse immunitaire innée et au développement de l'AITD. **(Kawashima et al., 2011)**

Les pièges extracellulaires des neutrophiles (NET) sont des fibres structurelles ADN-protéines en forme de toile qui sont initialement libérées par les neutrophiles pour envelopper, restreindre et tuer les agents pathogènes aux sites d'infection. Divers stimuli organiques ou inorganiques, tels que des microbes, des facteurs inflammatoires, des complexes immunitaires ou des enzymes synthétiques de la famille PKC, peuvent activer les neutrophiles pour qu'ils génèrent des TNE. La production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et la désimination des histones par la peptidylarginine déiminase 4 (PAD4) sont des conditions préalables à la formation des TNE, un processus connu sous le nom de NETosis. Distincte de la nécrose et de l'apoptose, la NETose favorise l'externalisation de divers auto-antigènes et des enzymes granulaires (par exemple, la sérine protéase élastase neutrophile (NE), la myéloperoxydase (MPO), la protéinase 3 (PR3) et les histones déminées). La concentration des produits de la NET, l'élastase neutrophile (NE) et la protéinase 3 (PR3) dans le plasma, est significativement plus élevée chez les patients atteints d'HT que chez les témoins sains, respectivement. En outre, la concentration de PR3 dans le plasma était positivement associée aux titres d'auto-anticorps contre la thyroglobuline (TGAb) et la peroxydase thyroïdienne (TPOAb) dans le sérum, respectivement. **(Xiao et al., 2018)**

La présence d'IL-4 inhibe la différenciation des cellules T CD4+ naïves en cellules Th1 et favorise la génération de lymphocytes Th2, qui synthétisent principalement l'IL-4, l'IL-5, l'IL-6, l'IL-10 et l'IL-13. Les cellules Th2 interagissent principalement avec les cellules B et les plasmocytes, entraînant une production accrue d'anticorps qui serviront de médiateur à une réponse immunitaire humorale. Plus précisément, les cytokines Th2 (principalement IL-4)

entraînent la production d'IgG4, qui est associée à une immunisation prolongée. **(Ramos-Leví & Marazuela, 2016)** La production d'IL-4 et d'IL-10 peut empêcher la destruction des thyrocytes en induisant une anergie des lymphocytes T, en empêchant la production d'IFN-γ par les macrophages, en inhibant les réponses cytotoxiques des lymphocytes T CD8+ et en induisant un passage phénotypique de Th1 à Th2.**(Kristensen, 2016)**

Comme mentionné précédemment, la GD est une maladie médiée par les auto-anticorps et est souvent, mais pas toujours, une infiltration lymphocytaire présente chez les patients atteints de GD. Cependant, l'infiltration lymphocytaire détectée chez les patients atteints de GD peut ne pas être aussi grave que l'HT ou détruire l'architecture thyroïdienne. Dans la MG, l'infiltrat lymphocytaire est principalement constitué de cellules T CD4+ et CD8+ ainsi que de cellules B CD19+. À la suite de cette infiltration lymphocytaire dans la glande thyroïde, des centres germinatifs ectopiques (GC) peuvent se former. Ces GC ec-topiques sont des follicules lymphoïdes secondaires, qui contiennent des cellules B autoréactives et permettent la maturation par affinité des cellules B autoréactives. Cela peut potentiellement conduire à la production d'auto-anticorps. La GC pourrait être la source d'auto-anticorps dans la pathogenèse de la GD ainsi que de l'HT.**(Kristensen, 2016)**

Un microenvironnement immunitaire aberrant chez les patients atteints d'AITD provoque une expression accrue de CXCR5 dans les tissus thyroïdiens, les cellules Tfh migrent vers la GC, qui exprime abondamment le ligand de chimiokine 13 du motif C-X-C (CXCL13). Ce type de cellules Th est principalement situé dans le centre germinatif (GC) et est crucial dans la formation de GC et l'équilibre de l'immunité humorale. Bcl-6 est le facteur de transcription clé des cellules Tfh. Cependant, distinctes de celles de la GC, les cellules Tfh en circulation manquent de l'expression de Bcl-6, conformément au fait que Bcl-6 est nécessaire à la différenciation des cellules Tfh. Les molécules fonctionnelles de la surface de la membrane sur les cellules Tfh dans les réponses immunitaires dérivées des cellules B, y compris le costimulateur inductible (ICOS), la protéine associée au SLAM et la protéine de mort cellulaire programmée-1.

Les cellules Tfh interagissent avec les cellules B naïves. D'une part, en se combinant avec PD-1 via le ligand PD-1, les cellules B naïves initient la différenciation en plasmocytes et la recombinaison de commutation de classe. D'autre part, la combinaison d'ICOS et du ligand d'ICOS conduit à une série d'activités, par exemple, induisant la prolifération des cellules Tfh et la génération de cellules B mémoire. Le niveau d'IL-21 était également augmenté chez les patients primaires atteints de MG.

Nos recherches précédentes ont indiqué que les expressions de l'IL-21 et de l'IL-21R dans les tissus thyroïdiens étaient élevées et avaient des corrélations positives avec le développement des anticorps anti-peroxydase thyroïdienne (TPOAb), TGab et TRAb et AITD.

L'IL-21 induit la prolifération, la différenciation et la commutation isotypique des cellules B et délivre des signaux pro-apoptotiques pour activer les cellules B primaires via des ligands de récepteurs anti-IgM ou de toll-like. (Q. Li et al., 2019) CD40/CD40L est essentiel pour induire l'aide des lymphocytes T-B comme démontré par l'acquisition du commutateur d'isotype Ig. **(Salmaso et al., 2002)**

Les cellules B représentent principalement l'immunité humorale. Néanmoins, leur rôle en tant que cellule elle-même est tout aussi pertinent. En pratique, ils sont activés chez les patients atteints d'AITD

Les cellules B peuvent également servir d'APC. Ils possèdent un récepteur transmembranaire, appelé BCR (une immunoglobuline de surface), qui leur permet d'identifier des antigènes spécifiques, contre lesquels ils initient une réponse immunitaire et synthétisent des anticorps, et présentent des fragments de ces antigènes aux lymphocytes T CD4+ à l'aide de molécules du CMH de classe II.

Lorsque l'antigène est rare, les cellules B peuvent être les APC dominantes car elles ont la capacité d'augmenter la concentration des antigènes sur la cellule en raison de la présence de BCR dans la membrane cellulaire**. (Rydzewska et al., 2018)**Les cellules B se transforment en plasmocytes producteurs d'anticorps dans un processus nécessitant des seconds signaux.

Le premier de ces signaux est fourni par la liaison de l'antigène au récepteur des cellules B et le second par le CD40 sur la surface des cellules B interagissant avec le ligand CD40 sur les cellules T. Ces interactions entraînent la production de cytokines critiques, telles que l'interleukine-4, qui favorisent la sécrétion d'anticorps et le soutien des lymphocytes T à la commutation de classe. Les cellules B produisent initialement des IgM, qui peuvent être commutées en IgG ou IgE. Les cellules B intrathyroïdiennes ont des réponses mitogènes réduites mais sécrètent spontanément des anticorps anti-récepteurde la thyrotropine. Ils sont présumés être la principale source de ces anticorps, bien que les cellules B du sang périphérique soient également une source probable. **(Smith & Hegedüs, 2016)**

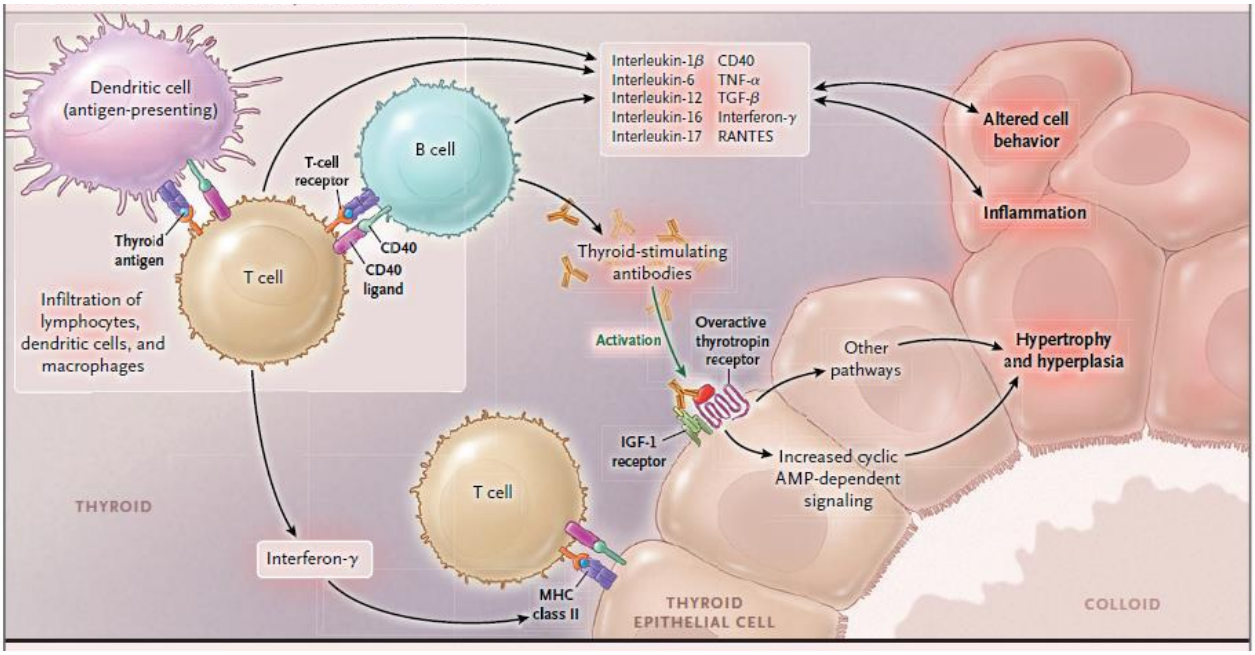


Figure II.38 : mécanisme pathologique immunitaire de GD.**(Smith & Hegedüs, 2016)**

II.4.2.2. Les lymphocytes régulatrices et la thyroïdite auto-immune :

➢ **Cellules T régulatrices (Treg) :** Parmi les nombreux types diversifiés de cellules prenant part au processus physiopathologique de l'AITD, le sous-type unique de lymphocytes T unique des lymphocytes T, à savoir les cellules régulatrices T (Tregs), a été observé ; Les cellules T régulatrices, appartenant à la famille des cellules T helper CD3+ CD4+, sont divisées en 5 groupes étendus en fonction de l'expression de différentes molécules à leur surface ; ainsi, ils favorisent dans chaque immunosuppresseur spécifique des caractéristiques telles que les cellules T régulatrices CD4 + CD25+ FoxP3+ naturelles (ou constitutives) (nTregs), cellules T régulatrices inductibles (ou adaptatives) (iTregs), périphériques (pTregs),Les iTregs peuvent être classés en cellules Foxp3- (Tr1) et en cellules Foxp3+ (Th3). Et les Tregs CD8+. Les Tregs sécrètent principalement les cytokines IL-35, TGF-β et IL-10 et médient les effets immunosuppresseurs en régulant la différenciation guidée par la signalisation TCR et la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires.**(Rydzewska et al., 2018)**(Q. Li et al., 2019)

Une diminution des niveaux et une fonction suppressive défectueuse de Tr1, l'un des sous-types de lymphocytes T régulateurs chez les patients atteints de thyroïdite auto-immune, ont été démontrées. Cette fois, la présence d'un nouveau groupe de lymphocytes Treg de phénotype CD4+CD69+IL-10+ et CD4+CD69+IL-10+NKG2D+ sécrétant de l'IL-10 et du TGF-β chez des patients atteints d'AITD a été étudiée. Ils ont trouvé un pourcentage significativement accru de ces cellules Tregs dans le sang périphérique et le tissu thyroïdien de GD.

Les niveaux accrus de cellules CD69+ Treg chez les patients atteints de AITD sont probablement incapables de moduler à la baisse la réponse auto-immune. **(Janyga et al., 2021)** En revanche, les niveaux de CD4 + Les cellules Treg sont variables dans le sang périphérique des patients atteints d'AITD, alors qu'une accumulation importante de ces lymphocytes dans le tissu thyroïdien enflammé a été observée. Cependant, bien qu'il y ait un recrutement actif de cellules Treg dans l'infiltrat cellulaire inflammatoire de l'AITD, ces lymphocytes sont dysfonctionnels et incapables de réguler efficacement à la baisse le processus auto-immun en cours et le phénomène inflammatoire**. (González-Amaro & Marazuela, 2016)**

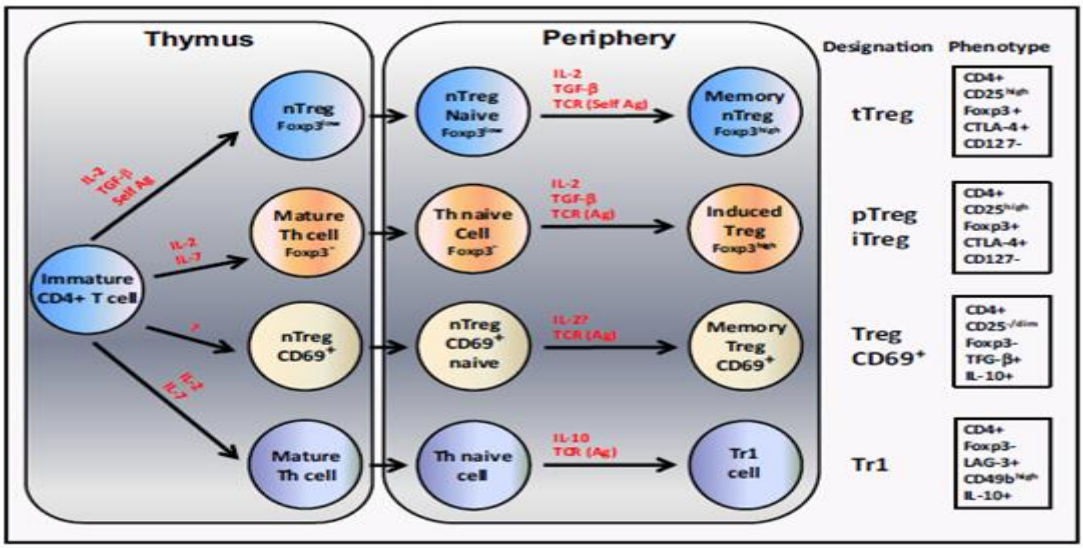


Figure II.39 : Différenciation du CD4+ en principale Sous-ensembles de cellules Treg. **(González-Amaro & Marazuela, 2016)**

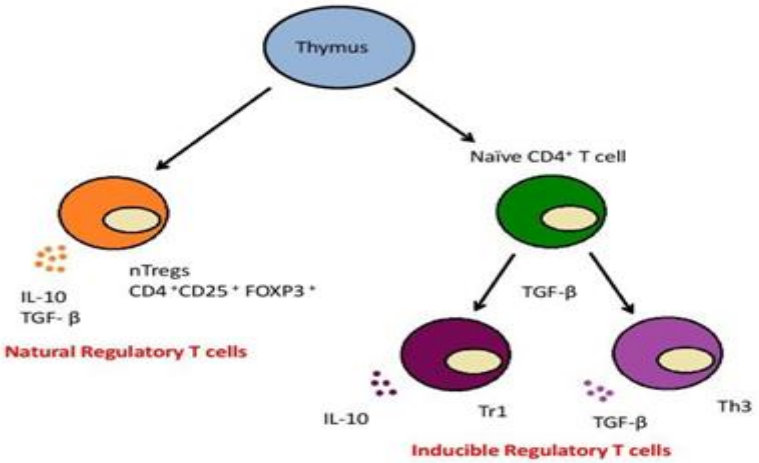


Figure II.40 : Sous-ensembles de cellules Treg. **(Kristensen, 2016)**

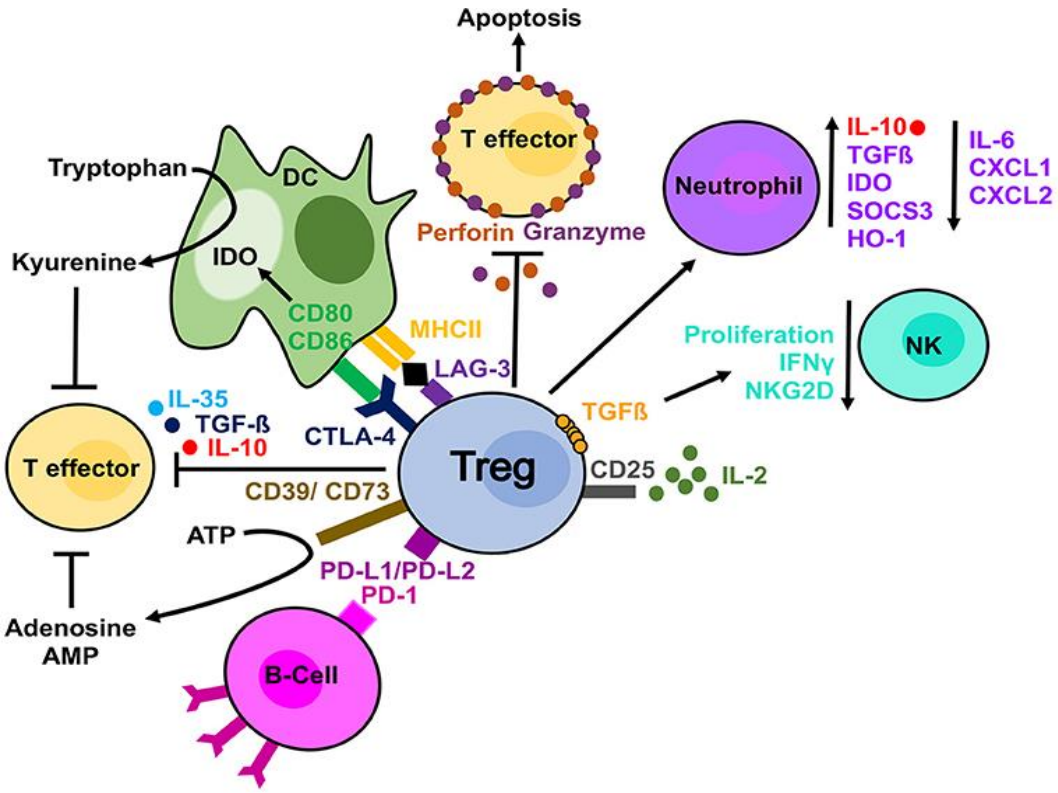


Figure II.41 : Mécanismes suppresseurs des Treg.**(Romano et al., 2019)**

- **Les cellules B régulatrices (Breg) :** Les cellules B ne participent pas seulement aux réactions pro-inflammatoires. Ils jouent également un rôle dans la régulation des réponses immunitaires. Les cellules B régulatrices (Breg) sous-ensembles spécifiques qui ont une capacité de suppression de la réponse immunitaire.Ils contribuent au maintien de la tolérance périphérique et à l'inhibition de la réaction immunitaire à des auto-antigènes spécifiques, principalement en produisant de l'interleukine-10 (IL-10) mais aussi en transformant le facteur de croissance (TGF-β), le ligand Fas et en exprimant l'apoptose liée au TNF. -ligand inducteur (TRAIL). Dans les dernières études, il a été démontré que les humains, les cellules B immatures, les cellules B matures et les plasmoblastes ont la capacité de se différencier en cellules Breg. Ils sont capables de supprimer indirectement la différenciation des cellules Th1 et Th17 en supprimant la production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules dendritiques. La production de TGF-β par les cellules Breg leur permet d'induire à la fois l'anergie des CD8+ et l'apoptose des cellules T effectrices CD4+.ont montré une diminution significative des lymphocytes B CD19+CD24hiCD27+IL-10+ et CD19+IL-10+ chez les patients non traités atteints de MG et HT par rapport aux témoins sains. Ils ont conclu que la réduction du nombre de cellules Breg avec expression de CD19+CD24hiCD27+IL-10+ et CD19+IL-10+(B10)

pourrait être responsable de la perte de tolérance immunitaire et du développement de processus auto-immuns dans les troubles thyroïdiens. **(Rydzewska et al., 2018)**

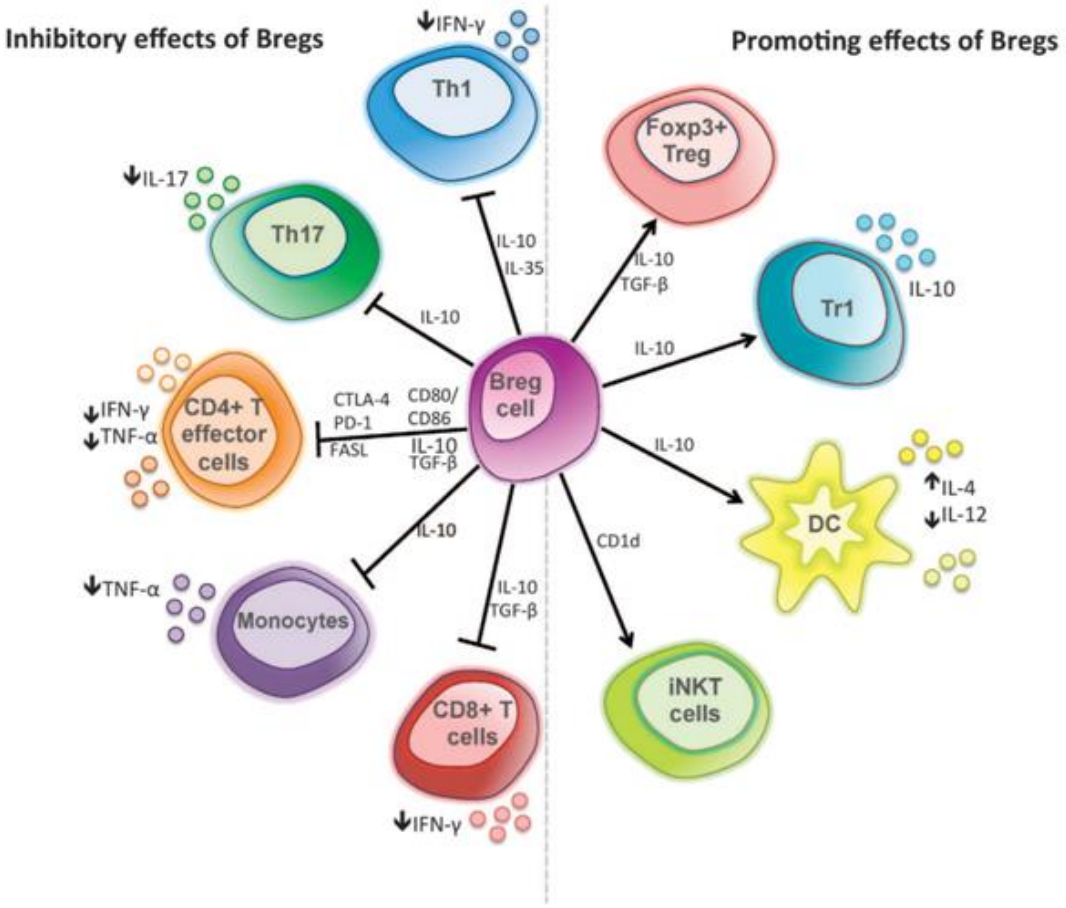


Figure II.42 : Mécanismes fonctionnels des cellules régulatrices B.**(Sarvaria et al., 2017)**

II.4.2.3. L'importance de Th9 et Th22 dans l'AITD

Nouveau sous-ensemble de cellules Th qui produisent principalement de l'IL-22 appelée cellules Th22. Les cellules Th22 produisent l'IL-22, l'IL-26 et l'IL-13. Parmi elles, l'IL-22 est la principale cytokine effectrice. La différenciation de Th22 est distincte de celle des sous-ensembles Th1, Th2 et Th17. Les preuves accumulées prouvent que l'IL-6 joue un rôle indispensable dans Th22 et que le TNF-α peut être un promoteur en présence d'IL-6. La lignée cellulaire Th22 sécrète principalement l'IL-22 et le TNF-α et exprime le récepteur des chimiokines C-C de type 4 (CCR4), CCR6 et CCR10. la proportion de cellules Th22 était manifestement élevée chez les patients atteints de GD. Constamment, la concentration d'IL-22 était plus élevée dans le sérum des patients atteints de MG.

En outre, l'augmentation du niveau d'IL22 et des cellules Th22 était corrélée positivement avec les TSAb sériques chez les patients atteints de MG, ce qui implique que les cellules Th22 et Tfh jouent un rôle dans la pathogenèse de la MG, une relation positive entre le niveau de TPOAb sérique et le pourcentage de circulant des cellules Th22 chez les patients atteints d'HT

via des moyens de densité optique, indiquant que les cellules Th22 améliorées et l'IL-22 peuvent participer à l'initiation de l'HT. Les cellules Th22 avec leur cytokine IL22 ne sont pas les seuls acteurs de l'inflammation et de l'auto-immunité, le Thf, l'IL17, le TNFa co-enricher, brouillent son rôle exact.

Les cellules Th9 sont un sous-ensemble nouvellement défini de cellules Th qui se caractérisent par la production d'IL-9. Les cellules Th9 jouent un rôle essentiel dans la modulation des réponses immunopathologiques et sont des cellules ciblées prometteuses pour le traitement des maladies auto-immunes. Le niveau anormalement plus élevé d'IL-9 sécrété par les cellules Th9 chez les patients atteints d'HT a indiqué que Th9 pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse de l'AITD. **(Q. Li et al., 2019)**

II.4.2.4. Lymphocytes CD4+ plasticité et variabilité phénotypique

Toutes les cellules CD4+ ont la capacité de changer le phénotype 'la plasticité'(flexibilité)et. Fait intéressant, il semble que les cellules Th17 et Treg aient la plus grande possibilité de changer le phénotype. En présence d'IL-12, la cellule Th17 sécrétant de l'IL-17 et de l'IFN-γ (cellule Th17/Th1) peut se transformer en une cellule sécrétant uniquement de l'IFN-γ, appelée Th1 non classique. On sait également qu'il existe des cellules Th17 produisant de l'IL-4 (cellule Th17/Th2), en plus de l'IL-17. Le précurseur commun RORγt+Foxp3+, jouant le rôle opposé des cellules Th17 et Treg, est un exemple de l'hétérogénéité et de la variabilité potentielle des cellules CD4+. Il a été montré que les cellules CD4+Foxp3+ peuvent se transformer en lymphocytes producteurs d'IL-17 dans l'environnement d'IL-2, IL-15, IL-21 et IL-23. Une fréquence accrue des lymphocytes Foxp3+IL-17+ et Foxp3+IFN-γ+ a également été retrouvée chez les patients atteints de maladies auto-immunes. La possibilité de convertir des cellules immunosuppressives en Th17 pathogène et inversement est extrêmement intéressante d'un point de vue pratique et peut être utilisée en traitement. **(Janyga et al., 2021)**

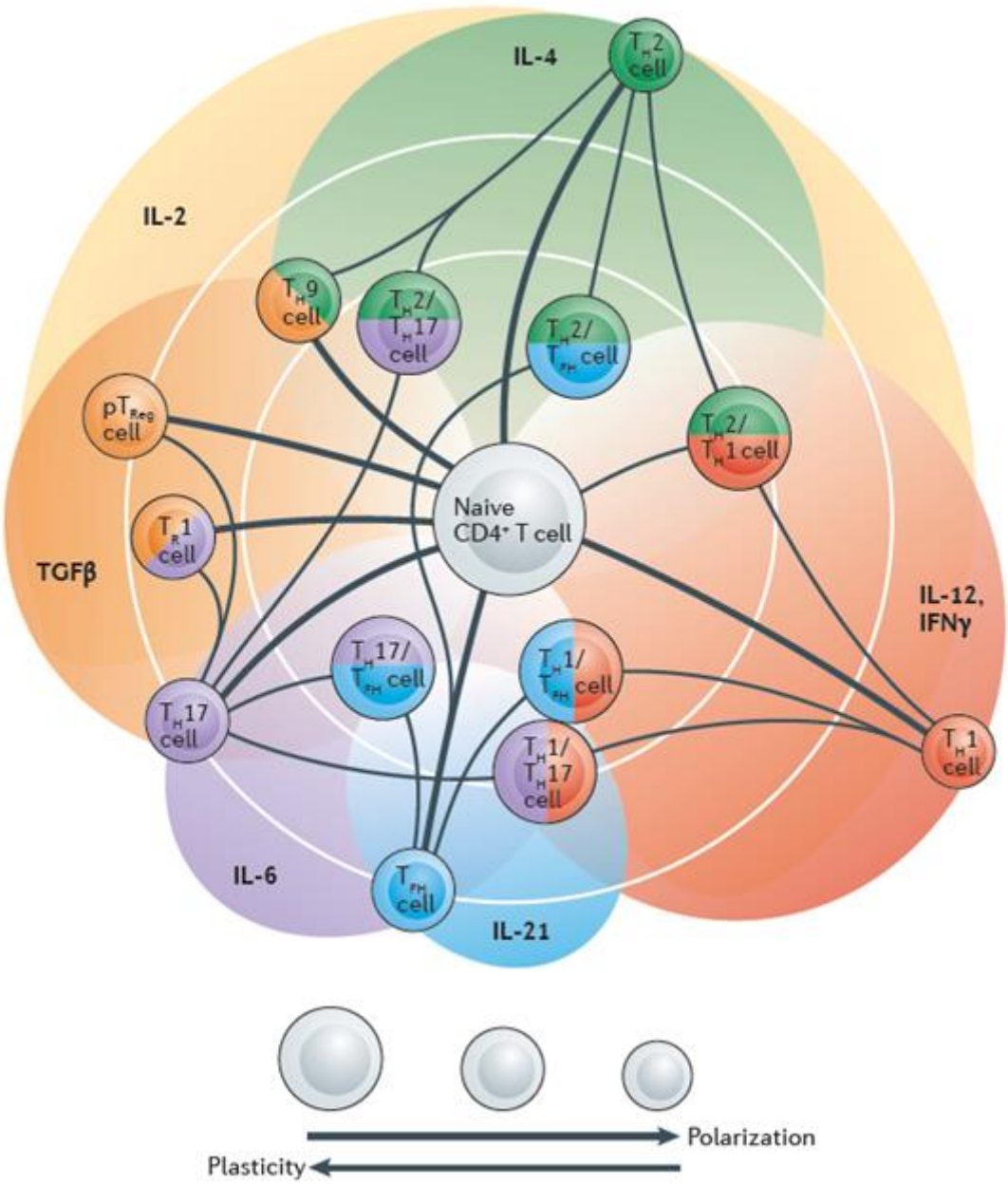


Figure II.43 : Plasticité des lymphocytes T induite par les cytokines.
(DuPage & Bluestone, 2016)

Table II 9: cellules impliquer dans la réponse contre la thyroïde en indiquant les marquer phénotypique ,régulateur, produit et rôle

(Yupan Zhang et al., 2015)(Xiao et al., 2018)(Štefanić et al., 2018)(Nakamura et al., 2004)(Vasu et al., 2003)(Tian et al., 2020)(Rahman et al., 2019)(Figueroa-Vega et al., 2009)(Guo et al., 2014)(Roura-Mir et al., 2005)(Jia et al., 2019)(Ben-Skowronek et al., 2011)(X. Wang et al., 2019)(Ganguly et al., 2013)(Daniela Gallo et al., 2020) (Luty et al., 2019);(Janyga et al., 2021)(Rydzewska et al., 2018)(Q. Li et al., 2019)(González-Amaro & Marazuela, 2016)(Kristensen, 2016) (Stassi & De Maria, 2002),(biolegend.com)

Cellules		Facteurs de transcription	Marqueurs phenotypique potentielle	régulateur	produit	Role in AITD
Lt helper		**CD3 _CD4 _ TCR α/β**				
Th1		T-bet STAT1 STAT4	CD119 (IFN-γ Rα) CD183 (CXCR3) CD195 (CCR5) CD218a (IL-18Rα) LT-βR CD366 (Tim-3)	IL-12 IFN-γ IL-18 IL-27	IL-2 IFN-γ TNF-α LTα	Augmente la destruction des thyrocytes, l'atrophie de la glande, et le développement de l'hypothyroïdie
Th2		GATA3 STAT6 c-MAF	CD119 (IFN-γ Rα) CD193 (CCR3) CD194 (CCR4) CDw198 (CCR8) CRTH2 IL-33Rα CD365 (Tim-1)	IL-2 IL-4 IL-33	IL-3 IL-4 IL-5 IL-6 IL-10 IL-13 IL-25 IL-31	Apparition de TRAb stimulante et provoque une hyperthyroïdie et une hypertrophie de la glande.
Th9		GATA3 STAT6 IRF4	CD3 CD4 TCR α/β	IL-4 TGF-β	IL-9 IL-10	L'IL-9 agit en synergie avec le TGF-β et augmente la population des Th17
Th17		RORγt RORα STAT3	CD161 CD194 (CCR4) CD196 (CCR6) IL-23R	TGF-β IL-1β IL-6 IL-21 IL-1α IL-23	IL-17A IL-17F IL-21 IL-22 IL-26	L'IL-23 déclenche la conversion des cellules Th17 classiques en cellules Th17 athogènes Le rôle des Th17 dans le développement de l'HT est crucial
Th22		AHR	CD194 (CCR4) CD196 (CCR6) CCR10	IL-6 IL-23 TNF-α	IL-13 IL -22	Les cellules Th22 et l'IL22 pourraient participer à l'initiation de l'HT Les cellules Th22 avec leur cytokine IL22 ne sont pas les seuls acteurs de l'inflammation et de l'auto-immunité, le Thf, l'IL17, le TNFa co-enricher, brouillent son rôle exact
Th f		BCL-6 STAT3	CD84 CD126 (IL-6Rα) CD150 (SLAM) CD154 (CD40L) CD185 (CXCR5) CD252 (OX40L) CD278 (ICOS) CD279 (PD1)	IL-6 IL-21 IL-27	IL-6 IL-10 IL-21	La migration des cellules Tfh du sang périphérique vers la glande thyroïde, et la production d'IL-21 peut déclencher des réponses immunitaires humorales, conduisant à un développement excessif de TRAb, TgAb, TPOAb et AITD
treg		Foxp3-	CD4+CD69+ CD4+CD69+NKG2D+ CD4+CD69+NKG2D+		IL-10 TGF-β	Augmentation des niveaux de cellules Treg CD69+NKG2D+ avec une fonction immunosuppressive défectueuse
iTreg	ntreg	Foxp3+ STAT5 Smad3	CD4+ CD25high CTLA-4+ CD127-	IL-2	IL-10 TGF-β	Présence dans la thyroïde des patients atteints d'AITD et incapable d'inhiber le processus d'autodestruction, ce qui indique une altération de sa fonction dans la pathogenèse de l'AITD
	Th3	Foxp3+	CD4+ CD25- LAP+	TGF-β	TGF-β IL-10	
	Tr1	Foxp3- c-Maf AhR	CD4+ CD25- LAG-3+ CD49b+	IL-10	IL-10	Les faibles niveaux de cellules Tr1 et leur fonction diminuée peuvent jouer un rôle important dans la fonction défectueuse de régulation immunitaire caractéristique des patients atteints de AITD.
CD8+		Runx3 STAT5	CD3+ TCRαβ+ CD8α+ CD8β+	IFN-γ IL-2 TNF-β	Perforin granzymes	destruction des cellules thyroïdiennes
		LB regulatrice				
	B10	Pax-5	CD19+ IL-10+			IL10 **inhibe** la production de cytokines pro-inflammatoires par les CDs TGF-β induisent à la fois l'anergie des CD8+ et l'apoptose des cellules T effectrices CD4+.
	memoire	Pax-5	CD19+ CD24hi CD27+ IL-10+			
	MZ	Pax-5	CD1d+ CD5+ CD19+ IL-10+			
						-peut être pléiotrope

NK			CXCR3 PD-1 +	IL-15 IL-12 I FN-γ	GM-CSF IL-10 IL-13 IL-23 CXCL10	-peut être pléiotrope -tuent les cellules altérées recouvertes de complexes immuns par ADCC - une augmentation de l'activité des NK attribué à l'état d'exacerbation de la thyrotoxicité - tuent à la fois les cellules T activées et les cellules dendritiques présentant des antigènes
			KIR3DL1+ NKG2A+(CD94) NKG2D+(CD314) NKP30-(CD337) CD107a- CD16+ CD3-			-altération de la fonction des NK chez les patients ayant un nouveau Gd. - NK/NKTétaient significativement diminuées dans le suggère que les cellules NK jouent un rôle protecteur dans la pathogenèse du GD.
		EOMES	CD16+ CD3-/+ NCAM+(CD56) NKG2D+(CD314) NKP30+(CD337) NKG2A(CD94)**low** NKP46(CD335)- KIR2DL3**low** CD107a+		IFNγ, TNFα, LIMP-1 GZMB	-aident à initier les réponses Th1 en fournissant une source précoce IFN-γ -Responsable de la sévérité de HT -contribuent à la destruction de la glande
CDs	cDC		CD11c+ CD1+ CD40 CD83+ CD80/86 CD8+ CD4+ ICAM-3 FASL		IL-2 IFNγ, IL-12 IL-1b IL-15 IL-18 IL-6 Il-10 IL-23	-l'induction et la propagation de l'AITD -initiation de réponses immunitaires adaptatives, favorisent les réponses Th1 activer les macrophages -aider à réguler à la hausse les chimiokines pro-inflammatoires -pourraient être liés à la réduction des lymphocytes CD4 intrathyroïdiens.
	pDC	TCF4	CD11c- CD123+ P2Y6		IFN-a	GD : **TSHR** est présenté aux cellules T dcaitd -induisent l'apoptose des cellules T Fas+ pendant la présentation de l'antigène. -l'apoptose des cellules Treg induite par l' **IFN-a** renforce les activités des cellules T et B CD4+ autoréactives, ce qui contribue à la production TSHRAb
Macrophage			CD14 Cd40 ICAM-3 FASL CD4+ CD8+	IFN-γ	IL-2 IFNγ, TNF-a IL-1b IL-23	La destruction des cellules folliculaires thyroïdiennes ou la destruction des cellules thyroïdiennes par la voie de l'apoptose autologueLa destruction des TFC ou la les cellules thyroïdiennes par la voie de l'apoptose autologue. Tuent les cellules altérées recouvertes de complexes immuns par ADCC. -pourraient être liés à la réduction des lymphocytes CD4 intrathyroïdiens.
Monocyte			CD32 CD16 CD64 CD40 ICAM-3 Tie-2		IFN-γ IL-10, TNF-α IL-6 IL−4	Les cellules effectrices primaires déclenchés par la liaison des entraînant la libération de cytokines pro-inflammatoires activation de th1 et th2
Thyrocyte			Fas(CD-95) fasL TRAIL ICAM-1 CD-40 CMHI/II CD80/86 IGF-1R+	IFN-γ IL-12 IL-1B	IFN-a IL-18	induisent l'apoptose des cellules T Fas+ pendant la présentation de l'antigène. - APC non professionnels présente les auto-antigènes thyroïdiens sur CMHII aux cellules Th
					CXCL10 IL-1b IL-16 CXCL95(MIG) CCL5	Cela conduit à l'activation et à la migration des lymphocytes dans la thyroïde.
Neutrophil					IL-6	HT:impliqué dans la pathogenèse en induisant plus de NETosis, en déclenchant et en amplifiant l'inflammation du tissu thyroïdien de la glande.

Tableau II 10°: principale ncRNAs impliquer aux thyroidite autoimmune**. (Yin et al., 2020)(Taheri et al., 2020*)* (Razmara et al., 2021) (Yu Zhang et al., 2021) (Coppedè, 2017)**

	Expression		Échantillons	Cibles/Régulateurs	Voies de signalisation	Fonction
miRNA						
miR-762	GD	Régulé à la hausse	Plasma		Voie de signalisation p53 et MAPK et protéolyse à médiation ubiquitine	miR-762 peut servir de marqueur potentiel pour GD.
miR-205 **miR-20a-3p** **miR-375**	HT	Régulé à la hausse	Plasma			La miR-375 peut jouer un rôle critique dans la régulation des réponses des cellules épithéliales dans l'immunité Th2.
miR-296	HT	Régulé à la hausse	Plasma	TSLP		La surexpression du miR-296 dans le HT a des effets négatifs potentiels sur la croissance des cellules thyroïdiennes et une association probable avec l'hypothyroïdie.
miR-451	HT	Régulé à la hausse	Sérum			Le miR-451 régulé peut participer au développement du HT par apoptose cellulaire
miR-500a	HT	Régulé à la hausse				miR-500a dans les lymphocytes B peut être régulé par l'interleukine-IL-4, une cytokine sécrétée par les cellules Th2 et associée à HT
miR-4443		Régulé à la hausse	Cellules T	TRAF 4, IL-1β, IL-6 et IL-17	Voie NF-κB	miR-4443 lie TRAF4 pour activer la voie de signalisation NF-κB, conduisant à une fonction aberrante des lymphocytes
miR-142-5p	HT	Régulé à la hausse	Thyrocytes/sérum	CLDN1, claudin- 1		miR -142-5p régule l'expression de la claudine-1 et augmente la perméabilité des thyrocytes
miR-142-3p	HT	Régulé à la hausse		Cellules Treg		L'augmentation de miR-142-3p pourrait altérer l'effet inhibiteur des cellules Treg sur la réponse prolifératives
miR-21-5p	GD	Régulé à la hausse	Tissus thyroïdiens et sérum	Smad-7	Signalisation cytokine, cascade TLR, signalisation IFN, signalisation du récepteur de cellules B	miR-21-5p peut réguler l'équilibre Th1/Th2 et favoriser la différenciation Th17 en inhibant Smad-7
miR-146a-5p **miR-146b-5p**		Régulé à la hausse	cellules dendritiques	IRAK1 TRAF6		miR-146a-5p peut inhiber la kinase 1 associée à l'IL-1R (IRAK1) et le facteur 6 associé au récepteur TNF (TRAF6) qui sont essentiels à la maturation et au développement des cellules dendritiques
miR-155-5p		Régulé à la hausse	cellules T et dendritiques	SOCS1 SHIP1		miR-155 est associé au développement de cellules régulatrices T et à la différenciation Th17
miR-146b **miR-181b** **miR-21**	GD	Régulé à la hausse	Tissus thyroïdiens	IRAK1, TRAF6	Voie de signalisation NF-κB	Il existe une expression intermédiaire des miARN mentionnés dans le tissu thyroïdien des patients atteints de GD, qui se situe entre celui du tissu thyroïdien normal et le carcinome thyroïdien papillaire.
miR-221				p27kip1, KIT		
miR-222						
miR-22	GD	Régulé à la hausse	Tissus thyroïdiens	EDA, GATM et MLLT4;		miR-22 cible l'ARNm alpha du récepteur des œstrogènes, entraînant la répression de la signalisation des œstrogènes, qui est nécessaire à la différenciation des cellules T. miR-183 est un facteur clé dans la suppression immunitaire médiée par le TGF-β1.
miR-183				PBX3		
miR-326	HT	Régulé à la hausse	PBMC	ADAM17	Signalisation cellulaire IL-23/IL-23R/Th17	La différenciation induite par miR-326 des cellules Th17 par le ciblage ADAM17 peut être impliquée dans la pathogenèse de HT
miR-146a	GD	Régulé à la hausse	PBMC			Les PBMC modifiés avec une augmentation du miR146a infiltrent le tissu thyroïdien des patients atteints de GD et peuvent jouer un rôle critique dans la composition de la cytokine locale dans la GD. miR146a dans les cellules Treg est nécessaire pour l'inhibition des réponses pathogènes TH1 et le maintien de l'immunotolérance
Let-7e	HT GD	Régulé à la hausse	PBMC	IL-10		let-7e peut réguler négativement l'expression de IL-10 et jouer un rôle important dans la un rôle important dans la régulation de la réponse immunitaire dans l'HT.
miR-144-3p	GD	Régulé à la baisse	Plasma		Voie de signalisation p53 et MAPK et protéolyse à médiation ubiquitine	miR-144-3p peut servir de marqueur potentiel pour le GD.
miR-125a	GD HT AITD	Régulé à la baisse	PBMC		Voie NF-κB	La régulation descendante du miR-125a peut indirectement favoriser la différenciation des cellules Th17 et provoquer le développement du GD miR-125a agit comme un régulateur négatif de l'interleukine (IL)-6 et du facteur de croissance transformant (TGF)-β
miR155		Régulé à la baisse	Cellules T		KLF13, TNFAIP3, IL-6, RANTES	miR155 joue un rôle important dans le système immunitaire des mammifères en régulant spécifiquement la différenciation des cellules T-helper et la réaction du centre germinal pour produire une réponse optimale des anticorps dépendant des cellules T.
miR200a		Régulé à la baisse	CD4 + T CD8+ T			Diminution de miRNA200a dans les cellules CD4 + T périphériques pourrait entraîner une augmentation des cytokines proinflammatoires Th1 qui endommagent les cellules thyroïdiennes. La diminution de miRNA200a dans les lymphocytes T CD8+ pourrait participer à la reconnaissance pathologique des antigènes cellulaires spécifiques de la thyroïde conduisant finalement à la destruction de la thyroïde

Let7d-5p		Régulé à la baisse	tissu thyroïdien Sérum	Th1 cellules et cellules Treg	Signalisation cytokine, cascade TLR, signalisation IFN, signalisation récepteur de cellules B	Les niveaux inférieurs de miR-Let7d-5p tombent à la suppression des cellules Th1 par les cellules Treg, conduisant à la prolifération des cellules Th1 et à la sécrétion d'IFN-γ.
miR-154		Régulé à la baisse	PBMC	RHOA, SOX9, UBE2Q1, etc.	Inflammation médiée par la voie de signalisation de la chimiokine et de la cytokine, voie Ras voie	L'expression de miR-154*, miR-376b et miR-431* était supprimée dans les PBMC des patients GD initiaux par rapport aux témoins sains, mais récupérée chez les patients GD en rémission
miR-376b miR-431*		Régulé à la baisse		DLX5, NFKBIZ, PEX12	Wnt voie de signalisation	
miR-346	GD	Régulé à la baisse	PBMC	Bcl-6	Voies de différenciation des cellules T CD4+	Le MiR-346 régule les cellules T CD4+ CXCR5+ en ciblant la Bcl-6, un régulateur positif des cellules Tfh, et pourrait jouer un rôle important dans la pathogenèse de la maladie de Graves.
miR-125a-3p	HT	Régulé à la baisse	PBMC	Récepteur IL-23	Voie de signalisation JAK-STAT	L'expression miR-125a-3p était significativement diminuée et inversement corrélée avec l'expression IL-23R chez les patients atteints de HT.
let-7g-3p miR-339-5p	GD		PBMC			Ils peuvent réguler positivement la production de cytokines chez les patients atteints de MG.
miR-23b-5p	GD		PBMC		Signalisation NF-κB	miR-23b régule la voie de signalisation NF-κB dans la GD
miR-92a-39	GD		PBMC			miR-92a induit les IL-6+ IL-10+NK,et supprimant les cellules T CD8+ cytotoxiques
miR-101	GD		tissu thyroïdien	AKAP12, ZFPM2	Inhibiteurs de la voie JAK/STAT et du facteur nucléaire kappa B (NF-κB)	miR-101 cible les inhibiteurs de la voie JAK/STAT et du facteur nucléaire kappa B (NF-κB), et peut donc modifier la production de TNF..
miR-141	HT	Régulé à la baisse	tissu thyroïdien	TGFβ		La régulation à la baisse de miR-141 était due à son implication dans la voie TGF-β, qui jouait un rôle important dans l'auto-immunité des lymphocytes T et était étroitement associée à HT par le biais de la régulation de l'IL-2. De plus, le membre de la voie TGFβ a été identifié comme étant des cibles directes de miR-141
miR-197	GD		tissu thyroïdien	CILP et IL6R		miR-197 cible CILP et IL6R qui sont régulés à la hausse dans la GD
miR-23a-3p	GD	Régulé à la baisse	Cellules Treg et cellules T IL-17+	SIRT1	L'acétylation anormale de FOXP3	La fonction défectueuse de Treg chez les patients atteints de GD est médiée par l'acétylation anormale de FOXP3, qui est régulée par miR-23a-3p via le ciblage de SIRT1
miR-29a-3p	HT	Régulé à la baisse	Cellule T	T-bet		L'axe miR-29a-3p/T-bet devrait être exploré plus avant en tant que biomarqueur ou en tant que cible plausible pour les interventions thérapeutiques dans l'HT
lncRNAs						
IFNG-AS1	HT	Régulé à la hausse	Cellules T/ Thyroïde		IFNG	L'expression améliorée de lncRNA-IFNGAS1 contribue à la réponse des cellules Th1 chez les patients atteints d'HT et peut être impliquée dans la pathogenèse de l'HT.
Heg			Cellules mononucléées	TRAb	Signalisation des monocytes-cellules dendritiques et production d'auto-anticorps	Heg est négativement lié à TRAb chez les patients non traités atteints de MG et à l'ARNm CD14 chez les patients traités et les témoins.
SAS-ZFAT	AITD	Régulé à la hausse	CD19+ B cells	TR-ZFAT		Il a été rapporté que SAS-ZFAT, un transcrit antisens du gène ZFAT, augmente la sensibilité à l'AITD
NR_038461 NR_038462				CD40LG		Les données peuvent fournir un nouvel aperçu du mécanisme, du marqueur diagnostique et de la nouvelle cible de traitement pour les patients atteints d'AITD.
T204821				STAT		cible de traitement pour les patients atteints d'AITD.
CircRNA						
circRNA_ 0089172	HT	Régulé à la hausse	Échantillons de sang périphérique	miR125a-3p		hsa_circ_0089172 pourrait être considéré comme un biomarqueur diagnostique potentiel de l'HT et pourrait jouer un rôle crucial dans la pathogenèse de l'HT en agissant comme une éponge de miARN vers miR-125a-3p
circRNA_000102	GD	Régulé à la hausse				

Chapitre III

Résultat et discussion

En raison de la crise sanitaire mondiale actuelle, il n'y a malheureusement pas eu de pratique expérimentale concrète ou d'approche méthodologique similaire, car les restrictions ont empêché la venue et la participation à de nombreuses facilités. Par conséquent, pour donner plus de validité à notre travail actuel, nous ne pouvons que discuter des principaux résultats et des idées postulées dans le cadre de notre approche et abord du sujet en question

- **Methodologie :**

Etant principalement qu'une recherche bibliographique notre travaille c'est établie come suivant :

Pour la sélection des documents, très peu de critères ont été établis, étant entendu qu'ils devaient être en rapport avec le sujet. Mais dans le processus d'extraction, les données concernant l'humain ont été privilégiées.

Etant donne que les formes les plus répandus de thyroïdite sont auto-immune notre recherche c'est biaisé en ca faveur, de plus que les autres formes pouvant être considéré en elle-même come impliquer dans les formes auto-immune.

- **Resultas Et Disscusion :**

L'organe thyroïdien fait partie du système endocrinien glandulaire, mais il est une cible majeure pour les réactions immunitaires aberrantes qui entraînent des dommages importants et la prise de médicaments complémentaires à vie pour soutenir la baisse des niveaux d'hormones.

Pour mieux comprendre le problème, nous avons commencé à rassembler des données sur la glande thyroïde, depuis son processus de développement jusqu'à son état fonctionnel.

En explorant les mécanismes clés et la caractérisation des étapes impératives permettant la synthèse et l'activité correctes de son produit, les hormones thyroïdiennes, qui sont impliquées dans l'équilibre homéostatique et le contrôle du développement et de l'activité de l'ensemble du corps.

Pour essayer de comprendre s'il y a un élément majeur qui conduit à cette susceptibilité, nous avons caractérisé les principales formes de conditions inflammatoires de la thyroïde, qui sont en général toutes reliées à un chemin vers l'auto-immunité.

Cette condition est liée à de nombreux facteurs, endogènes comme le patrimoine génétique, le sexe et l'origine ethnique, et exogènes comme les infections, les médicaments et l'alimentation. dans l'ensemble, ces facteurs sont tous liés à la régulation du système immunitaire sous une forme ou une autre.

Durant son développement, la glande thyroïde descend le long de la gorge et peut laisser des cellules sur ce trajet. Ces cellules peuvent être impliquées dans cette susceptibilité accrue

car il peut s'agir de thyrocytes fonctionnels. **(Policeni et al., 2012)(De Felice & Di Lauro, 2004)**

Cela ressemble beaucoup à un processus métastatique de cellules cancéreuses, où les cellules immunitaires peuvent les reconnaître dans ces sites ectopiques et déclencher une réaction contre elles, pour ensuite attaquer la glande thyroïde elle-même.

Les formes de canal thyroglossien permanent est un chemin direct vers la thyroïde, la connectant à l'environnement extérieur et permettant aux polluants et aux microbes d'y accéder **(Collin & Hughes, 2019),** cette accès causant possiblement des dommages aux cellules et déclenchant des réactions répétées pouvant conduire à l'auto-immunité. Bien que dans les conditions inflammatoires les thyrocyte pouvant agir comme des régulateurs immunitaire.

Plus encore, la régulation du système immunitaire n'est pas parfaite, et d'importantes quantités de cellules potentiellement autoréactives échappent au mécanisme central de contrôle de l'autoréactivité **(The ofilopoulos et al., 2017)**. Potentialisant l'initiation d'une auto-immunité.

Concernant les facteurs impliqués dans le déclenchement de l'auto-immunité thyroïdienne. Ils peuvent être regroupés en facteurs comme génétique, immunitaire, environnemental, ils peuvent être vus comme un seul plan, car ils représentent tous des modulateurs du système immunitaire.

En ce qui concerne l'influence génétique, Le nombre de variantes de gènes et de loci qui ont été liés à l'auto-immunité thyroïdienne ou à l'auto-immunité en général est stupéfiant, mais l'aspect numérique n'est pas le seul problème, car différentes possibilités de combinaison se présentent. Et pour rendre les choses encore plus compliquées, les porteurs ne développent pas nécessairement la maladie à moins d'entrer en contact avec des déclencheurs de l'environnement ou jusqu'à ce que certaines circonstances et certains événements se produisent, (grosses, régime alimentaire, infection, thérapie,…)

Ce qui est noter également est la prépondérance féminine cela étant dû au principalement aux propriétés du chromosome X, contenant un nombre de gènes très important pour le contrôle immunitaire, de même en ce qui concerne l'hormone estrogène.

Dans le contexte cellulaire Plusieur type et sous type de cellule immunitaire ne cessent d'être mis à jour

L'implication d'un sous type seul dans une pathologie n'est possible, il est devenu très difficile de distingué entre les diffèrent tissue du corps, l'organisme complet est une entité l'un affectant l'autre, Isolais le système immunitaire ne permet peut pas d'établir son lien a

une pathologie, il influence et est influence par tout l'organisme via différente molécules et interaction

Dans un contexte thérapeutique, une approche unificatrice est très difficile à atteindre, car son initiation peut être considérée comme presque haplo-conditionnée individuellement.

Comme dans différentes ethnies la même variante de gènes, peut agir comme une augmentation du risque, être protectrice ou ne pas montrer de forte corrélation. **(X.-X. Wang et al., 2019)**

Il est important de mentionner que les données actuelles de l'analyse génétique des variantes de gènes concernent principalement les Asiatiques, et qu'il n'y a pas beaucoup d'enquêtes sur les autres ethnies.

Parmi toutes les données sur les gènes qui sont impliqués, elles reposent principalement sur des études de corrélation, la caractérisation fonctionnelle du rôle de ces gènes est incomplète et l'identification de leur action directe ou indirecte sur le système immunitaire sera cruciale pour déterminer réellement s'ils ont un impact causal.

Conclusion Générale

Conclusion Générale:

Il est généralement admis que l'AITD est une maladie auto-immune complexe et polygénique spécifique d'un organe. L'interaction de facteurs environnementaux, génétiques et endogènes peut jouer un rôle dans l'initiation, la progression et l'issue clinique de la maladie.

À partir de l'analyse ci-dessus des données actuelles, une hypothèse unificatrice pour la pathogenèse de l'AITD peut être formulée. Cela conduit à une altération de la tolérance immunitaire des auto-antigènes et par conséquent à la destruction de la glande thyroïde et à l'hypothyroïdie.

Une meilleure compréhension de la façon dont une réponse immunitaire aberrante contre la glande thyroïde est initiée et propagée par des voies divergentes, conduisant à une expression phénotypique différente de l'AITD, est nécessaire. La connaissance de ces mécanismes peut permettre le développement de nouvelles modalités thérapeutiques basées sur l'étiologie pour ces troubles auto-immuns courants.

Références Bibliographiques

Les references bibliographiques

Ando, H. (2016). Thyrotropin-Releasing Hormone.In Handbook of Hormones (pp. 34-e4-3).Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801028-0.00004-0

Anthony, W. N., & Helen, L. H. (2015). Hormones - 3rd Edition (3rd ed.). https://www.sciencedirect.com/book/9780123694447/hormones?via=ihub=

Anyetei-Anum, C. S., Roggero, V. R., & Allison, L. A. (2018). Thyroid hormone receptor localization in target tissues.Journal of Endocrinology, 237(1), R19–R34. https://doi.org/10.1530/JOE-17-0708

Arathil, P., Mathew, K., & Narayanan, D. (2018). Lithium-induced Thyroiditis in a Patient Having Bipolar Affective Disorder - A Rare Case Report.Indian Journal of Psychological Medicine, 40(6), 577. https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_403_17

Arrangoiz, R., Cordera, F., Caba, D., Muñoz, M., Moreno, E., & de León, E. L. (2018).Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology for Surgeons.International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery, 07(04), 160–188. https://doi.org/10.4236/ijohns.2018.74019

Baksi, S., &Pradhan, A. (2021). Thyroid hormone: sex-dependent role in nervous system regulation and disease. Biology of Sex Differences 2021 12:1, 12(1), 1–13. https://doi.org/10.1186/S13293-021-00367-2

Baloch, Z. W., &Livolsi, V. A. (2015). Parathyroids.In The Parathyroids (pp. 23–36).Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397166-1.00001-1

Barrett, K. E., Barman, S. M., Brooks, H. L., & Yuan, J. (2019). Ganong's Review of Medical Physiology (26th ed.).

Bartalena, L., &Piantanida, E. (2018).Serum thyroid hormone-binding proteins.In Encyclopedia of Endocrine Diseases (Vol. 4). Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.96025-2

Benvenga, S., Tuccari, G., Ieni, A., & Vita, R. (2018). Thyroid gland: Anatomy and physiology. In Encyclopedia of Endocrine Diseases (pp. 382–390).Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.96022-7

Bernal, J., Guadaño-Ferraz, A., &Morte, B. (2015). Thyroid hormone transporters—functions and clinical implications. Nature Reviews Endocrinology, 11(7), 406–417. https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.66

Bhadauria, R. S., Nema, S. K., & Kumar, P. (2003). De Quervain's thyroiditis. Medical Journal Armed Forces India, 59(4), 347–348. https://doi.org/10.1016/S0377-1237(03)80154-5

Les references bibliographiques

Bhattacharya, S., Goyal, A., Kaur, P., Singh, R., &Kalra, S. (2020). Anticancer Drug-induced Thyroid Dysfunction. European Endocrinology, 16(1), 32. https://doi.org/10.17925/EE.2020.16.1.32

Bindra, A., &Braunstein, G. D. (2006). Thyroiditis.In American Family Physician (Vol. 73, Issue 10). www.aafp.org/afp.

Boas, M., Bliddal, S., Rasmussen, K., Main, K., &Feldt-rasmussen, U. (2011).during Pregnancy ? 2011. https://doi.org/10.4061/2011/342189

Bonomi, M., Cangiano, B., &Persani, L. (2019). Hypothalamus–Pituitary–Thyroid Axis.In Encyclopedia of Endocrine Diseases (Vol. 4, pp. 398–402).Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65239-X

Boron, W. F., &Boulpaep, E. L. (2016).Medical Physiology 3rd Edition.In Journal of Chemical Information and Modeling (Elsevier, Vol. 53, Issue 9). 29th March 2016. https://www.elsevier.com/books/medical-physiology/boron/978-1-4557-4377-3

Braverman, L. E., Cooper, D. S., & Kopp, P. A. (2020). Werner &Ingbar's The Thyroid (11th ed.). Lippincott Williams & Wilkins (LWW).

Brix, K., Qatato, M., Szumska, J., Venugopalan, V., &Rehders, M. (2019). "Thyroglobulin Storage, Processing and Degradation for Thyroid Hormone Liberation." In The Thyroid and Its Diseases (pp. 25–48).Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-72102-6_3

Brzeziańska, E., Gładyś, A., &Domańska, D. (2011). Genetic and epigenetic factors in etiopathology of AITD: molecular and clinical implications. In PostępyNaukMedycznych (Issue 11, pp. 969–979).

Carvalho, D. P., &Dupuy, C. (2017). Thyroid hormone biosynthesis and release. Molecular and Cellular Endocrinology, 458, 6–15. https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.01.038

Chatzitomaris, A., Hoermann, R., Midgley, J. E., Hering, S., Urban, A., Dietrich, B., Abood, A., Klein, H. H., & Dietrich, J. W. (2017). Thyroid allostasis-adaptive responses of thyrotropic feedback control to conditions of strain, stress, and developmental programming. Frontiers in Endocrinology, 8(JUL), 1–28. https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00163

Chiamolera, M. I., &Wondisford, F. E. (2009). Minireview: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. In Endocrinology (Vol. 150, Issue 3, pp. 1091–1096). https://doi.org/10.1210/en.2008-1795

Les references bibliographiques

Christensen, E. I., &Birn, H. (2002). Megalin and cubilin: multifunctional endocytic receptors. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2002 3:4, 3(4), 258–267. https://doi.org/10.1038/nrm778

Cipriani, N. A. (2014). Parathyroid: Pathophysiology and Molecular Mechanisms of Disease. In Pathobiology of Human Disease (pp. 1234–1241).Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386456-7.03708-4

Citterio, C. E., Targovnik, H. M., &Arvan, P. (2019). The role of thyroglobulin in thyroid hormonogenesis. Nature Reviews Endocrinology, 15(6), 323–338. https://doi.org/10.1038/s41574-019-0184-8

Colin, I. M., Denef, J. F., Lengelé, B., Many, M. C., & Gérard, A. C. (2013). Recent insights into the cell biology of thyroid angiofollicular units. Endocrine Reviews, 34(2), 209–238. https://doi.org/10.1210/er.2012-1015

Collin, J. D., & Hughes, C. (2019). Congenital Abnormalities of the Thyroid and Parathyroid.In Clinical Embryology (pp. 157–163).Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-26158-4_19

Coppedè, F. (2017). Epigenetics and Autoimmune Thyroid Diseases.Frontiers in Endocrinology, 8(JUN). https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00149

Coscia, F., Taler-Verčič, A., Chang, V. T., Sinn, L., O'Reilly, F. J., Izoré, T., Renko, M., Berger, I., Rappsilber, J., Turk, D., &Löwe, J. (2020). The structure of human thyroglobulin. Nature, 578(7796), 627–630. https://doi.org/10.1038/s41586-020-1995-4

Cui, X., Liu, Y., Wang, S., Zhao, N., Qin, J., Li, Y., Fan, C., Shan, Z., &Teng, W. (2019). Circulating Exosomes Activate Dendritic Cells and Induce Unbalanced CD4+ T Cell Differentiation in Hashimoto Thyroiditis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 104(10), 4607–4618. https://doi.org/10.1210/jc.2019-00273

Czarnocka, B. (2011). Thyroperoxidase, thyroglobulin, Na+/I- symporter, pendrin in thyroid autoimmunity.Frontiers in Bioscience, 16(1), 783. https://doi.org/10.2741/3720

Czarnocka, B., Eschler, D. C., Godlewska, M., &Tomer, Y. (2014). Thyroid Autoantibodies. In Autoantibodies (Third Edit, pp. 365–373). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-56378-1.00044-7

Davies, T. F., &Latif, R. (2019). Editorial: TSH receptor and autoimmunity. Frontiers in Endocrinology, 10(JAN), 1–6. https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00019

Davies, T. F., Andersen, S., Latif, R., Nagayama, Y., Barbesino, G., Brito, M., Eckstein, A. K., Stagnaro-Green, A., &Kahaly, G. J. (2020). Graves' disease. Nature Reviews Disease Primers 2020 6:1, 6(1), 1–23. https://doi.org/10.1038/s41572-020-0184-y

Les references bibliographiques

De Felice, M., & Di Lauro, R. (2004). Thyroid development and its disorders: Genetics and molecular mechanisms. Endocrine Reviews, 25(5), 722–746. https://doi.org/10.1210/er.2003-0028

Del Mar Montesinos, M., &Pellizas, C. (2019). Thyroid hormone action on innate immunity. Frontiers in Endocrinology, 10(JUN), 1–9. https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00350

Deng, Q., Luo, Y., Chang, C., Wu, H., Ding, Y., & Xiao, R. (2019). The Emerging Epigenetic Role of CD8+T Cells in Autoimmune Diseases: A Systematic Review. Frontiers in Immunology, 10(APR). https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00856

Development of the Pharynx.(2014). In Reference Module in Biomedical Sciences.Elsevier. https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801238-3.05453-2

Drake, R. L., Vogl, A. W., & Mitchell, A. W. .(2019). Gray's Anatomy for Students, 4th Edition.In Gray's Anatomy for Students. https://www.elsevier.com/books/grays-anatomy-for-students/drake/978-0-323-39304-1

Falhammar, H., Juhlin, C. C., Barner, C., Catrina, S.-B., Karefylakis, C., &Calissendorff, J. (2018). Riedel's thyroiditis: clinical presentation, treatment and outcomes. Endocrine, 60(1), 185. https://doi.org/10.1007/S12020-018-1526-3

Fariduddin, M. M., & Singh, G. (2021). Thyroiditis.In StatPearls.StatPearls Publishing. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32310435

Fekete, C., &Lechan, R. M. (2014). Central regulation of hypothalamic-pituitary-thyroid axis under physiological and pathophysiological conditions. Endocrine Reviews, 35(2), 159–194. https://doi.org/10.1210/er.2013-1087

Feldt-Rasmussen, U., Bliddal, S., & Nielsen, C. H. (2018). Thyroid Autoimmunity. Encyclopedia of Endocrine Diseases, 636–650. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.96017-3

Ficheux, G., & Beal, L. (2017). Edition 2017 Polycopié réalisé par l'équipe du Laboratoire d'Anatomie d'après les cours des enseignants de la FMM Ouvrage coordonné par Louis BEAL et Guillaume FICHEUX.

Flamant, F., Cheng, S.-Y., Hollenberg, A. N., Moeller, L. C., Samarut, J., Wondisford, F. E., Yen, P. M., &Refetoff, S. (2017). Thyroid Hormone Signaling Pathways: Time for a More Precise Nomenclature. Endocrinology, 158(7), 2052–2057. https://doi.org/10.1210/en.2017-00250

Les references bibliographiques

Fliers, E., Kalsbeek, A., &Boelen, A. (2014). MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Beyond the fixed setpoint of the hypothalamus–pituitary–thyroid axis. European Journal of Endocrinology, 171(5), R197–R208. https://doi.org/10.1530/EJE-14-0285

Fong, P. (2015). Apical iodide efflux in thyroid.In Vitamins and Hormones (Vol. 98, pp. 33–62). Academic Press Inc. https://doi.org/10.1016/bs.vh.2014.12.015

Fröhlich, E., & Wahl, R. (2017). Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. Frontiers in Immunology, 8(MAY). https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00521

Gary, S., Bleyl, S., Brauer, P., & West, P. F. (2014). Larsen's Human Embryology 5th edition US Elsevier Health Bookshop (5th ed.). https://www.elsevier.com/books/larsens-human-embryology/schoenwolf/978-1-4557-0684-6

George, A., Diana, T., Längericht, J., &Kahaly, G. J. (2021). Stimulatory Thyrotropin Receptor Antibodies Are a Biomarker for Graves' Orbitopathy. Frontiers in Endocrinology, 11(February), 1–6. https://doi.org/10.3389/fendo.2020.629925

Gianakos, D., & Nelson-Madison, L. A. (2010).the journal of family practice (Vol. 59). http://emedicine.medscape.com/

Gill, G., Bajwa, H., Strouhal, P., &Buch, H. N. (2016). Interaction of interferon alpha therapy with thyroid function tests in the management of hepatitis C: a case report. Journal of Medical Case Reports, 10(1). https://doi.org/10.1186/S13256-016-1028-Y

Gnocchi, D., Steffensen, K. R., Bruscalupi, G., & Parini, P. (2016). Emerging role of thyroid hormone metabolites.ActaPhysiologica, 217(3), 184–216. https://doi.org/10.1111/apha.12648

Godlewska, M., &Banga, P. J. (2019). Thyroid peroxidase as a dual active site enzyme: Focus on biosynthesis, hormonogenesis and thyroid disorders of autoimmunity and cancer. Biochimie, 160, 34–45. https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.02.003

Grijota-Martínez, C., Bárez-López, S., Ausó, E., Refetoff, S., Frey, W. H., &Guadaño-Ferraz, A. (2020). Intranasal delivery of Thyroid hormones in MCT8 deficiency. PLOS ONE, 15(7), e0236113. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236113

Groeneweg, S., van den Berge, A., Lima de Souza, E. C., Meima, M. E., Peeters, R. P., & Visser, W. E. (2020). Insights Into the Mechanism of MCT8 Oligomerization. Journal of the Endocrine Society, 4(8). https://doi.org/10.1210/jendso/bvaa080

Hall, J. E., & Hall, M. E. (2021). Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology 14th Edition. Elsevier.

Les references bibliographiques

Hiller-Sturmhöfel, S., &Bartke, A. (1998). The endocrine system - An overview. Alcohol Research and Health, 22(3), 153–164. /pmc/articles/PMC6761896/

Hoefig, C. S., Renko, K., Piehl, S., Scanlan, T. S., Bertoldi, M., Opladen, T., Hoffmann, G. F., Klein, J., Blankenstein, O., Schweizer, U., &Köhrle, J. (2012). Does the aromatic l-amino acid decarboxylase contribute to thyronamine biosynthesis? Molecular and Cellular Endocrinology, 349(2), 195–201. https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.10.024

Hoermann, R., Midgley, J. E. M., Larisch, R., & Dietrich, J. W. (2015). Homeostatic Control of the Thyroid–Pituitary Axis: Perspectives for Diagnosis and Treatment. Frontiers in Endocrinology, 6(NOV), 1–17. https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00177

Hong, H. S., Lee, E. H., Jeong, S. H., Park, J., & Lee, H. (2015). Ultrasonography of Various Thyroid Diseases in Children and Adolescents: A Pictorial Essay. Korean Journal of Radiology, 16(2), 419. https://doi.org/10.3348/kjr.2015.16.2.419

Ikegami, K., Refetoff, S., Van Cauter, E., & Yoshimura, T. (2019). Interconnection between circadian clocks and thyroid function. Nature Reviews Endocrinology, 15(10), 590–600. https://doi.org/10.1038/s41574-019-0237-z

Ilie, I. R. (2020). The Thyroid Gland.In Introduction to Endocrinology (pp. 49–87).Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-27382-8_4

Jannin, A., Penel, N., Ladsous, M., Vantyghem, M. C., & Cao, C. Do. (2019). Tyrosine kinase inhibitors and immune checkpoint inhibitors-induced thyroid disorders. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 141, 23–35. https://doi.org/10.1016/J.CRITREVONC.2019.05.015

Köhrle, J. (2018). Thyroid hormone metabolism. Encyclopedia of Endocrine Diseases, 4, 420–428. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.99455-8

Köhrle, J. (2019). The Colorful Diversity of Thyroid Hormone Metabolites. European Thyroid Journal, 8(3), 115–129. https://doi.org/10.1159/000497141

Kopp, P., & Solis-S, J. C. (2009). Thyroid Hormone Synthesis.In Clinical Management of Thyroid Disease (pp. 19–41).Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-4745-2.00003-1

Kumar, A., Kumari, C., Mochan, S., Kulandhasamy, M., Sesham, K., & Sharma, V. K. (2018).Endocrine System.In Encyclopedia of Animal Cognition and Behavior (pp. 1–26).Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-47829-6_483-1

Les references bibliographiques

Kyritsi, E. M., & Kanaka-Gantenbein, C. (2020). Autoimmune Thyroid Disease in Specific Genetic Syndromes in Childhood and Adolescence.Frontiers in Endocrinology, 11, 543. https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00543

Lacour, B., &Belon, J.-P. (2016, May 29). Physiologie humaine. https://www.elsevier-masson.fr/physiologie-humaine-9782294754340.html

Landucci, E., Laurino, A., Cinci, L., Gencarelli, M., & Raimondi, L. (2019). Thyroid Hormone, Thyroid Hormone Metabolites and Mast Cells: A Less Explored Issue. Frontiers in Cellular Neuroscience, 13(March), 1–7. https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00079

Latrofa, F., Fiore, E., Rago, T., Antonangeli, L., Montanelli, L., Ricci, D., Provenzale, M. A., Scutari, M., Frigeri, M., Tonacchera, M., &Vitti, P. (2013). Iodine Contributes to Thyroid Autoimmunity in Humans by Unmasking a Cryptic Epitope on Thyroglobulin. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 98(11), E1768–E1774. https://doi.org/10.1210/jc.2013-2912

Laycock, J., &Meeran, K. (2015). The Thyroid Gland and Its Iodothyronine Hormones.In Integrated Endocrinology (pp. 275–301). John Wiley & Sons, Ltd. https://doi.org/10.1002/9781118450642.ch13

Le, S. N., Porebski, B. T., McCoey, J., Fodor, J., Riley, B., Godlewska, M., Góra, M., Czarnocka, B., Paul Banga, J., Hoke, D. E., Kass, I., & Buckle, A. M. (2015). Modelling of thyroid peroxidase reveals insights into its enzyme function and autoantigenicity. PLoS ONE, 10(12), 1–16. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142615

Ledbetter, D. J., & Johnson, P. R. V. (2017). Endocrine surgery in children.In Endocrine Surgery in Children.Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-662-54256-9

Lee, E. K., &Sunwoo, J. B. (2019). Natural killer cells and thyroid diseases. Endocrinology and Metabolism, 34(2), 132–137. https://doi.org/10.3803/EnM.2019.34.2.132

Levy, A. R. R. A., Rojas-villarraga, A., & Levy, R. A. (2000).Cancer and Autoimmunity.In Cancer and Autoimmunity.Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-50331-2.X5000-0

Lewis, C. M., & Weber, R. S. (2012). Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands, 2nd Edition.In ELSEVIER. https://www.elsevier.com/books/surgery-of-the-thyroid-and-parathyroid-glands/randolph/978-1-4377-2227-7

Les references bibliographiques

Liu, Y.-Y., Milanesi, A., & Brent, G. A. (2020). Thyroid Hormones.In Hormonal Signaling in Biology and Medicine (pp. 487–506).Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813814-4.00021-3

Ludwig, R. J., Vanhoorelbeke, K., Leypoldt, F., Kaya, Z., Bieber, K., McLachlan, S. M., Komorowski, L., Luo, J., Cabral-Marques, O., Hammers, C. M., Lindstrom, J. M., Lamprecht, P., Fischer, A., Riemekasten, G., Tersteeg, C., Sondermann, P., Rapoport, B., Wandinger, K. P., Probst, C., … Nimmerjahn, F. (2017). Mechanisms of autoantibody-induced pathology. Frontiers in Immunology, 8(MAY). https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00603

Luster, M., &Duntas, L. H. (2019). The Thyroid and Its Diseases. In M. Luster, L. H. Duntas, & L. Wartofsky (Eds.), Postgraduate Medical Journal (Vol. 25, Issue 283). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-72102-6

Macchia, P. E., & Feingold, K. R. (2018). Amiodarone Induced Thyrotoxicosis. Endotext. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279030/

Maurer, M., Altrichter, S., Schmetzer, O., Scheffel, J., Church, M. K., & Metz, M. (2018). Immunoglobulin E-Mediated Autoimmunity.Frontiers in Immunology, 9(APR). https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00689

McKinley, M. P., Loughlin, V. D. O., &Bidle, T. S. (2014).anatomie et physilogie une approche intégrée.

McLachlan, S. M., &Rapoport, B. (2014). Breaking Tolerance to Thyroid Antigens: Changing Concepts in Thyroid Autoimmunity. Endocrine Reviews, 35(1), 59–105. https://doi.org/10.1210/er.2013-1055

Mescher, A. L. (2018). Junqueira's Basic Histology Text & Atlas Fifteenth Edition. In McGraw Hill Lange (15th ed.). McGraw-Hill Education.

Mondal, S., Raja, K., Schweizer, U., &Mugesh, G. (2016). Chemistry and Biology in the Biosynthesis and Action of Thyroid Hormones.AngewandteChemie International Edition, 55(27), 7606–7630. https://doi.org/10.1002/anie.201601116

Mullur, R., Liu, Y.-Y., & Brent, G. A. (2014). Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. Physiological Reviews, 94(2), 355–382. https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2013

Nilsson, M., &Fagman, H. (2017). Development of the thyroid gland. Development, 144(12), 2123–2140. https://doi.org/10.1242/dev.145615

Les references bibliographiques

Norris, D. O., & Carr, J. A. (2013). The Hypothalamus–Pituitary–Thyroid (HPT) Axis of Mammals.In Vertebrate Endocrinology (5th ed., pp. 207–230).Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394815-1.00006-9

Ortiga-Carvalho, T. M., Chiamolera, M. I., Pazos-Moura, C. C., &Wondisford, F. E. (2016). Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis.In Comprehensive Physiology (Vol. 6, Issue 3, pp. 1387–1428).Wiley. https://doi.org/10.1002/cphy.c150027

Pesce, L., & Kopp, P. (2014). Iodide transport: implications for health and disease. International Journal of Pediatric Endocrinology, 2014(1). https://doi.org/10.1186/1687-9856-2014-8

Pillai, S., &Debono, M. (2020). Physiology of the pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal glands. Surgery (Oxford), 38(12), 763–778. https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2020.10.010

Policeni, B. A., Smoker, W. R. K., &Reede, D. L. (2012). Anatomy and Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands. Seminars in Ultrasound, CT and MRI, 33(2), 104–114. https://doi.org/10.1053/j.sult.2011.12.005

Porst, T., Johannes, J., Gluschke, H., Köhler, R., Mehl, S., Kühnen, P., Renko, K., Minich, W. B., Wiegand, S., &Schomburg, L. (2021). Natural Autoimmunity to the Thyroid Hormone Monocarboxylate Transporters MCT8 and MCT10.Biomedicines, 9(5), 496. https://doi.org/10.3390/biomedicines9050496

Porst, T., Johannes, J., Gluschke, H., Köhler, R., Mehl, S., Kühnen, P., Renko, K., Minich, W. B., Wiegand, S., &Schomburg, L. (2021). Natural Autoimmunity to the Thyroid Hormone Monocarboxylate Transporters MCT8 and MCT10.Biomedicines, 9(5), 496. https://doi.org/10.3390/biomedicines9050496

Ramos, H. E. (2014). Thyroid Hormone Cell Membrane Transport Defect.In Endocrine development (Vol. 26, pp. 108–117).Endocr Dev. https://doi.org/10.1159/000363158

Rapoport, B., &McLachlan, S. M. (2016).TSH Receptor Cleavage Into Subunits and Shedding of the A-Subunit; A Molecular and Clinical Perspective. Endocrine Reviews, 37(2), 114–134. https://doi.org/10.1210/er.2015-1098

Razmara, E., Salehi, M., Aslani, S., Bitaraf, A., Yousefi, H., Colón, J. R., &Mahmoudi, M. (2021). Graves' disease: introducing new genetic and epigenetic contributors. Journal of Molecular Endocrinology, 66(2), R33–R55. https://doi.org/10.1530/JME-20-0078

Rousset, B., Dupuy, C., Miot, F., & Dumont, J. (2000). Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion. In Endotext. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905405

Les references bibliographiques

Sandow, J. (2016). Thyroid Hormones. In Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays (pp. 3501–3521). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-05392-9_79

Saponaro, F., Sestito, S., Runfola, M., Rapposelli, S., & Chiellini, G. (2020). Selective Thyroid Hormone Receptor-Beta (TRβ) Agonists: New Perspectives for the Treatment of Metabolic and Neurodegenerative Disorders. *Frontiers in Medicine*, *0*, 331. https://doi.org/10.3389/FMED.2020.00331

Schneider, H. J., Aimaretti, G., Kreitschmann-Andermahr, I., Stalla, G.-K., &Ghigo, E. (2007). Hypopituitarism. The Lancet, 369(9571), 1461–1470. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60673-4

Silveira, J. C., & Kopp, P. A. (2015). Pendrin and anoctamin as mediators of apical iodide efflux in thyroid cells. Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity, 22(5), 374–380. https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000188

Sniezek, J. C., & Francis, T. B. (2003). Inflammatory thyroid disorders.In Otolaryngologic Clinics of North America (Vol. 36, Issue 1, pp. 55–71).Elsevier. https://doi.org/10.1016/S0030-6665(02)00133-0

Sorino, C., Negri, S., Spanevello, A., & Feller-Kopman, D. (2020). The pleura and the endocrine system.In European Journal of Internal Medicine (Vol. 72, pp. 34–37). Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.12.034

Spek, A. H. van der, Fliers, E., Boelen, A., van der Spek, A. H., Fliers, E., & Boelen, A. (2017). Thyroid hormone metabolism in innate immune cells. *Journal of Endocrinology*, *232*(2), R67–R81. https://doi.org/10.1530/JOE-16-0462

Stathatos, N. (2014). Inflammatory Diseases of the Thyroid Gland.In Pathobiology of Human Disease (pp. 1196–1205).Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386456-7.03702-3

Stewart, W. B., &Rizzolo, L. J. (2007). Embryology and surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands.In Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands (pp. 13–20).Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-68043-7_2

Sweeney, L. B., Stewart, C., Gaitonde, D. Y., & Eisenhower, D. D. (2014). Thyroiditis: An Integrated Approach. In American Family Physician (Vol. 90, Issue 6). www.aafp.org/afp.

Synoracki, S., Ting, S., &Schmid, K. W. (2016). Entzündungen der Schilddrüse. Der Pathologe, 37(3), 215–223. https://doi.org/10.1007/s00292-016-0157-9

Les references bibliographiques

Szanto, I., Pusztaszeri, M., &Mavromati, M. (2019). H2O2 metabolism in normal thyroid cells and in thyroid tumorigenesis: Focus on NADPH oxidases. Antioxidants, 8(5), 126. https://doi.org/10.3390/antiox8050126

Szkudlinski, M. W., Fremont, V., Ronin, C., &Weintraub, B. D. (2002). Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Structure-Function Relationships. Physiological Reviews, 82(2), 473–502. https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2001

Taheri, M., Eghtedarian, R., Dinger, M. E., &Ghafouri-Fard, S. (2020). Dysregulation of non-coding RNAs in autoimmune thyroid disease.Experimental and Molecular Pathology, 117(September), 104527. https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2020.104527

Tortora, G. J., Derrickson, B., & Dubé, S. (Adaptateur). (2016). Eléments d'anatomie et de physiologie (2nd ed.).

van der Spek, A. H., Fliers, E., &Boelen, A. (2017). The classic pathways of thyroid hormone metabolism. Molecular and Cellular Endocrinology, 458, 29–38. https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.01.025

van der Spek, A. H., Fliers, E., &Boelen, A. (2021). Thyroid Hormone and Deiodination in Innate Immune Cells. Endocrinology, 162(1), 1–15. https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa200

van Mullem, A. A., van Gucht, A. L. M., Visser, W. E., Meima, M. E., Peeters, R. P., &Visser, T. J. (2016). Effects of thyroid hormone transporters MCT8 and MCT10 on nuclear activity of T3. Molecular and Cellular Endocrinology, 437, 252–260. https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.07.037

Visser, W. E., Friesema, E. C. H., Jansen, J., &Visser, T. J. (2008). Thyroid hormone transport in and out of cells. Trends in Endocrinology & Metabolism, 19(2), 50–56. https://doi.org/10.1016/j.tem.2007.11.003

Wang, B., Shao, X., Song, R., Xu, D., & Zhang, J. (2017). The Emerging Role of Epigenetics in Autoimmune Thyroid Diseases.Frontiers in Immunology, 8(APR). https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00396

WAUGH, A., GRANT, A., Cosserat, J., GRANT, A., & WAUGH, A. (2015). Ross et Wilson. Anatomie et physiologie normales et pathologiques (12th ed.). Elsevier Masson. https://www.elsevier-masson.fr/ross-et-wilson-anatomie-et-physiologie-normales-et-pathologiques-

Les references bibliographiques

9782294764080.html?gclid=Cj0KCQjwhr2FBhDbARIsACjwLo0D4dcdmbG7V_Phy3L8kGGhzC5lIVioPBYMigTU8WFlo6ygZgVk4HAaAsj-EALw_wcB&gclsrc=aw.ds

Williams, D., Le, S., Godlewska, M., Hoke, D., & Buckle, A. (2018). Thyroid Peroxidase as an Autoantigen in Hashimoto's Disease: Structure, Function, and Antigenicity. Hormone and Metabolic Research, 50(12), 908–921. https://doi.org/10.1055/a-0717-5514

Wu, J.-X., Liu, R., Song, K., & Chen, L. (2021). Structures of human dual oxidase 1 complex in low-calcium and high-calcium states.Nature Communications, 12(1), 155. https://doi.org/10.1038/s41467-020-20466-9

Wu, S., Green, W. L., Huang, W., Hays, M. T., & Chopra, I. J. (2005). Alternate Pathways of Thyroid Hormone Metabolism.15(8). https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.943

Yan, F., Qiuya, P., Yang, X., & Jing, L. (2019). Expression of Anti-Protein Disulfide Isomerase A3 Antibodies in Patients with Autoimmune Thyroiditis. Journal of China Medical University, 48(1), 12–16. https://doi.org/10.12007/J.ISSN.0258-4646.2019.01.003

Yang, W., Xiang, Y., Zhang, H., Shan, Z., Li, J., &Teng, W. (2020). The role of protein disulphide-isomerase A3 as autoantigen in the pathogenesis of autoimmune thyroiditis and related brain damage in adult mice.Clinical Immunology, 212(October 2019), 108350. https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108350

Yen, P. M. (2001). Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. Physiological Reviews, 81(3), 1097–1142. https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.3.1097

Yin, L., Zeng, C., Yao, J., &Shen, J. (2020). Emerging Roles for Noncoding RNAs in Autoimmune Thyroid Disease.Endocrinology, 161(8). https://doi.org/10.1210/endocr/bqaa053

Yoshida, A., Hisatome, I., Taniguchi, S., Shirayoshi, Y., Yamamoto, Y., Miake, J., Ohkura, T., Akama, T., Igawa, O., Shigemasa, C., Kamijo, K., Ikuyama, S., Caturegli, P., & Suzuki, K. (2009). Pendrin Is a Novel Autoantigen Recognized by Patients with Autoimmune Thyroid Diseases. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 94(2), 442–448. https://doi.org/10.1210/jc.2008-1732

Ząbczyńska, M., Kozłowska, K., & Pocheć, E. (2018). Glycosylation in the Thyroid Gland: Vital Aspects of Glycoprotein Function in Thyrocyte Physiology and Thyroid Disorders. International Journal of Molecular Sciences, 19(9), 2792. https://doi.org/10.3390/ijms19092792

Les references bibliographiques

Zhang, Y., Jia, D.-D., Zhang, Y.-F., Cheng, M.-D., Zhu, W.-X., Li, P.-F., & Zhang, Y.-F. (2021). The emerging function and clinical significance of circRNAs in Thyroid Cancer and Autoimmune Thyroid Diseases. International Journal of Biological Sciences, 17(7), 1731–1741. https://doi.org/10.7150/ijbs.55381

Zoeller, R. T., Tan, S. W., & Tyl, R. W. (2007). General Background on the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid (HPT) Axis.CriticalReviews in Toxicology, 37(1–2), 11–53. https://doi.org/10.1080/10408440601123446