

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : *Immunologie Moléculaire et Cellulaire*

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

Exploration de l'hypovitaminose D chez les patients atteints de la thyroïdite d'Hashimoto dans la région de Constantine.

Présenté et soutenu par : BECHIA Camelia Yasmine
BOULKAMH Yousra

Le 23/09/2021

Jury d'évaluation :

Président : ZERIZER Sakina -Prof. - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Rapporteur : HADDAD Souâd -MA-A - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Co-rapporteur : LAIDOUNI Imene-MC-B- Faculté de médecine, Contantine 3.

Examineur : MECHATI Chahinez-MA-A - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

**Année universitaire
2020 - 2021**

Résumé

La thyroïdite d'Hashimoto (HT) est la plus prévalente des maladies auto-immunes. Récemment, des données indiquent qu'il est de plus en plus évident que la vitamine D joue un rôle important dans la réduction de l'incidence des maladies auto-immunes.

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective à visée étiologique dont l'objectif principal était d'étudier la relation entre l'hypovitaminose D et l'HT. Notre étude a été réalisée au laboratoire de Biochimie et d'Immunologie de L'HMRUC et au centre (CCS) de Constantine, pendant une durée de 2 mois. Notre groupe d'étude est composé de 45 patients atteints d'HT. Après la collecte de leurs données, les concentrations sériques de vitamine D (25(OH) vitamine D), de la TSH et des autoanticorps anti-TPO et anti-Tg ont été mesurés chez ces patients.

Nos résultats indiquent que l'HT était plus fréquente chez les femmes représentant 64% du total. Les patients dont la moyenne d'âge est de $40,68 \pm 5,07$ ans sont les plus touchés par l'HT. 53% des patients avaient une hypothyroïdie, 16 % des patients étaient diabétiques (DNID). L'hypovitaminose D était enregistrée chez 80% des patients. Elle est plus marquée chez les femmes que chez les hommes, 31,11% avaient un déficit en vitamine D, 24,44% avaient une carence, de même, 24,44% des patients avaient une insuffisance. La moyenne d'âge des patients présentant une hypovitaminose D étaient de $42,56 \pm 3,84$ ans. Le statut de la vitamine D diffère en fonction de la sévérité de la pathologie.

Une éventuelle relation entre l'hypovitaminose D et l'atteinte par l'HT n'a pas pu être confirmée, une investigation plus approfondie est souhaitable pour caractériser cette relation.

Mots-clefs : Thyroïdite d'Hashimoto, hypovitaminose D, auto-immunité, sexe, âge.

Abstract

Hashimoto's thyroiditis (HT) is the most prevalent autoimmune disease. Recently, there is evidence that vitamin D is increasingly important in reducing the incidence of autoimmune diseases.

We conducted an etiologically oriented retrospective observational study which its main objective was to study the relationship between hypovitaminosis D and HT. Our study was carried out at the Biochemistry and Immunology Laboratory of HMRUC and the Center (CCS) of Constantine, for a period of 2 months. Our study group consists of 45 patients with HT. After data collection, serum concentrations of vitamin D (25(OH) vitamin D), TSH, and anti-TPO and anti-Tg autoantibodies were measured for these patients.

Our results indicate that HT was more common among women representing 64% of the total. Patients with an average age of 40.68 ± 5.07 years are most affected by HT. 53% of patients had hypothyroidism, 16% of patients had diabetes (DNID). Hypovitaminosis D was recorded in 80% of patients. It is more marked in women than in men, 31.11% had a deficit status, 24.44% had a deficiency, and likewise, 24.44% of patients had an insufficiency. The average age of patients with hypovitaminosis D was 42.56 ± 3.84 years. The status of vitamin D differs depending on the severity of the pathology.

A possible relationship between hypovitaminosis D and HT disease could not be confirmed, further investigation is desirable to characterize this relationship.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis, hypovitaminosis D, autoimmunity, sex, age.

الملخص

التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو (التهاب الغدة الدرقية المزمن) هو من بين أكثر أمراض المناعة الذاتية انتشارًا. في الآونة الأخيرة، هناك عدة بيانات تدلّ على أنّ فيتامين (D) يلعب دورًا مهمًا في الحدّ من الإصابة بأمراض المناعة الذاتية .

قمنا بإجراء دراسة قائمة على الملاحظة بأثر رجعي، وكان الهدف الرئيسي منها هو التحقيق في العلاقة بين نقص نسبة فيتامين D في الدم ومرض التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو. تم إجراء دراستنا لمدة شهرين في مختبر الكيمياء الحيوية والمناعة في المستشفى العسكري الجامعي الجهوي وفي المركز الخاص بالفحص في قسنطينة. تتكون مجموعة الدراسة الخاصة بنا من 45 مريضًا مصابًا بالتهاب الدرقية الهاشيموتي. بعد جمع بياناتهم، تم قياس نسبة فيتامين D في مصل الدم، نسبة الTSH، والأجسام المضادة الذاتية المضادة لـ TPO والمضادة لـ Tg عند هؤلاء المرضى.

تشير نتائجنا إلى أن أغلب المصابين بمرض التهاب الغدة الدرقية المزمن من النساء حيث يمثلن 64 ٪ من العدد الإجمالي للمرضى. فئة المرضى الذين يبلغ متوسط أعمارهم 40.68 ± 5.07 سنة هم الأكثر إصابة بهذا المرض حيث أن 53 ٪ من المرضى يعانون من قصور الغدة الدرقية، و 16 ٪ من المرضى يعانون من مرض السكري (DNID). تم تسجيل نقص فيتامين D عند 80 ٪ من المرضى. و اتضح انه أكثر شيوعا عند النساء منه مقارنة بالرجال، 31.11 ٪ لديهم نقص متوسط في نسبة الفيتامين (D) ، 24.44 ٪ لديهم نقص حاد ، و كذلك 24.44 ٪ من المرضى يعانون من نقص طفيف في نسبة الفيتامين (D) . فقد تبين أن متوسط عمر المرضى الذين يعانون من نقص في نسبة الفيتامين (D) هو 42.56 ± 3.84 سنة. حيث يختلف مستوى فيتامين (D) من حالة إلى أخرى حسب شدة المرض .

لم نتمكن من تأكيد وجود علاقة محتملة بين نقص فيتامين D واحتمال الإصابة بمرض التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو؛ من المستحسن إجراء مزيد من الأبحاث لتحديد هذه العلاقة وإعطائها صفة محددة.

الكلمات المفتاحية: التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو، نقص في نسبة الفيتامين (D) ، المناعة الذاتية، العمر، الجنس.

Remerciements

On remercie *Allah* le tout puissant pour nous avoir accordé patience et persévérance.

D'abord, on tient à exprimer toute notre reconnaissance à notre chère encadrante **Mme HADDAD** pour sa confiance et ses encouragements. Sans ces derniers, cette étude n'aurait pas pu voir le jour. Merci pour nous avoir encadré, orienté, aidé et conseillé.

On remercie Pr. **ZERIZER Sakina** et Dr. **MECHATI Chahinez** d'avoir accepté d'être parmi notre jury d'évaluation et de nous honorer par leur présence.

Ensuite, on tient à témoigner toute notre gratitude aux personnes suivantes, pour leur aide dans la réalisation de ce mémoire :

Dr. **LAIDOUNI Imene**, chef de l'unité de Biochimie, pour nous avoir aidées lors de notre pratique à l'hôpital et pour avoir répondu à nos questions et préoccupations.

Dr. **BENSALEM Sihem**, médecin endocrinologue, pour nous avoir chaleureusement accueillis lors de ses consultations au CCS et pour sa contribution à la réalisation de notre recueil de données.

Dr **HOUAM** et Dr **MILOUDI** de l'unité d'immunologie, pour les précieuses informations qui nous ont communiqué durant notre stage.

L'équipe de l'hôpital militaire et du CCS : bureau de formation, techniciens et médecins, pour nous avoir bien accueillis au sein des leurs.

Les professeurs de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université des Frères Mentouri Constantine 1 et spécialement ceux du département de biologie animale. Merci de nous avoir fourni le nécessaire tout au long de notre parcours universitaire et pour votre grande participation à la réussite de nos études.

À tous ces intervenants, on présente nos remerciements, notre respect et gratitude.

Dédicaces

Je dédie ce travail à *ma famille*, elle qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui :

Particulièrement à *mon père*, pour le goût à l'effort qu'il a suscité en moi, de par sa rigueur.

A toi *ma mère*, ceci est ma profonde gratitude pour ton éternel amour, que ce rapport soit le meilleur cadeau que je puisse vous offrir mes chers parents.

A toi *ma très chère sœur*, qui m'avait toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études.

Au Pr *SAHLI S.* et au Dr *SAHLI A.* pour leur aide précieuse.

A *mes amis*, qui m'ont accompagné dans les péripéties de ma vie, et à qui je souhaite plus de succès.

Yousra

A la mémoire de mon *père*.

A ma très chère *mère* et mes chères *sœurs* pour leur soutien constant et leurs encouragements.

A ma *famille*, mes *collègues* et *amis* pour m'avoir apporté aide morale et intellectuelle.

Camelia

Table des matières

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction.....	1
I- Partie bibliographique	
Chapitre I : Généralités sur la glande thyroïde	5
I.1. Structure et localisation	5
I.2. Fonction	5
I.3. Les hormones thyroïdiennes	6
I.3.1. Les hormones T3 et T4	6
I.3.2. La calcitonine	9
I.4. Pathologies.....	10
Chapitre II : La thyroïdite d’Hashimoto	11
II.1. Généralités	11
II.2. Histoire et statistiques.....	11
II.3. Définition.....	12
II.4. Physiopathologie.....	13
II.5. Etiologie.....	14
II.6. Symptômes	15
II.7. Diagnostic.....	16
II.8. Traitement	18
Chapitre III : La vitamine D.....	19
III.1. Définition	19
III.2. Sources, Métabolisme et régulation	19
III.2.1. Sources	19
III.2.2. Métabolisme et régulation	20
III.3. Action de la vitamine D	21
III.3.1. Actions classiques.....	21
III.3.2. Actions non classiques	22
III.4. La vitamine D et le système immunitaire	23
III.5. Déficiences de la vitamine D	25

III.6. La vitamine D et les maladies auto-immunes.....	25
III.7. La vitamine D et la thyroïdite d'Hashimoto	26
II- Patients et méthodes	
I. Etude épidémiologique.....	28
I.1. Description de l'étude.....	28
I.2. Critères de sélection.....	28
I.2.1. Critères d'inclusion.....	28
I.2.2. Critères d'exclusion	28
I.3. Recueil des données	29
II. Etude biologique	29
II.1. Technique d'ELISA direct	29
II.2. Dosage de la vitamine D, des hormones thyroïdiennes et de la TSH.....	34
III- Résultats et discussion	
1. Sexe des patients	39
2. Age des patients	40
3. Pathologies associées	41
4. Statut de la TSH.....	42
5. Stades d'HT chez les patients	43
6. Indice de Masse Corporelle (IMC)	43
7. Statut de la 25(OH) vitamine D	45
8. Sexe et vitamine D	46
9. Age et vitamine D.....	47
10. Stades d'HT et vitamine D.....	48
11. Autoanticorps et vitamine D.....	49
Conclusion.....	51

Références bibliographiques

Liste des tableaux

Tableau 1 : les sources alimentaires principales de la vitamine D3 (en μg pour 100 g).....19

Liste des figures

Figure 1.A : Structure et localisation de la glande thyroïde	5
Figure 1.B : Coupe histologique de la glande.....	5
Figure 2 : Schéma récapitulatif du contrôle de l'activité sécrétoire de la glande thyroïde.....	6
Figure 3.A : Processus de synthèse de la T3 et la T4.	7
Figure 3.B : Formule structurale de la thyroxine T4 et la triiodothyronine T3.	7
Figure 3.C : Action des iodothyronine déiodinases, DIO1, DIO2 et DIO3, pour produire les formes actives et inactives des hormones thyroïdiennes.	8
Figure 4.A : Observation microscopique d'une coupe histologique qui représente l'architecture de la glande thyroïde atteinte d'HT.	12
Figure 4.B : Une thyroïde humaine atteinte d'HT de couleur pâle et d'aspect ferme.	12
Figure 5 : Schéma représentatif de l'action des LT CD8+ et des LB induite dans la physiopathologie de la thyroïdite d'Hashimoto.....	14
Figure 6 : Une image échographique d'une patiente âgée de 44 ans représente un nodule anéchogène associé à une sédimentation tissulaire partielle sur un fond de thyroïdite chronique type Hashimoto.	17
Figure 7 : Le scintigramme montre les différentes absorptions de radiotraceurs qui ont un rapport avec l'activité thyroïdienne dans la thyroïdite d'Hashimoto.	18
Figure 8 : Synthèse endogène de la Vitamine D et les principaux facteurs influençant.....	20
Figure 9 : Schéma représentatif du mode d'action de la vitamine D via son récepteur VDR.	21
Figure 10 : Effets classiques de la vitamine D au niveau de l'intestin, de l'os et des reins. ...	22
Figure 11 : L'action de la vitamine D dans l'activation de l'immunité adaptative.....	24
Figure 12 : Les effets immunomodulateurs de la vitamine D sur plusieurs lignées cellulaires immunitaires.	24
Figure 13 : Les réactifs et tampons utilisés dans la technique d'ELISA.	30
Figure 14 : Etapes de dilution des échantillons.	31
Figure 15 : Incubation des échantillons.	31
Figure 16 : Lavage effectué par l'automate Biotek ELx50	32

Figure 17 : La coloration obtenue après la 2 ^{ème} incubation.	32
Figure 18 : Formation d'un produit jaune.	33
Figure 19 : Mesure effectuée par TECAN F50	33
Figure 20 : Courbes graphiques standards qui représentent les concentrations des anti-TPO et anti-Tg en fonction de l'absorbance en utilisant « point to point plotting ».....	33
Figure 21 : Analyseur Cobas e 411 et ses compartiments.....	34
Figure 22 : Répartition des cas selon le sexe.	39
Figure 23 : Répartition des cas selon les tranches d'âge.	40
Figure 24 : Répartition des cas selon les maladies associées au statut pathologique des patients.	41
Figure 25 : Le statut de la TSH présenté chez les patients d'HT.	42
Figure 26 : Les différents stades de l'HT chez les patients.	43
Figure 27 : Répartition des cas suivant l'indice de masse corporelle (IMC).....	43
Figure 28 : Statut de la vitamine D chez les patients d'HT.	45
Figure 29 : Statut de la vitamine D selon le sexe.	46
Figure 30 : Corrélation des deux variables âge et statut de la vitamine D.	47
Figure 31 : Le statut de la vitamine D selon les différents stades d'HT.	48
Figure 32 : La comparaison des taux des autoanticorps anti-TPO et anti-Tg avec le taux de la vitamine D mesuré.	49

Liste des abréviations

1,25(OH)₂D : 1,25 dihydroxyvitamine D

25(OH)D : 25 hydroxyvitamine D

AC : Anticorps

ADN : Acide désoxyribonucléique

AIRE : Auto-immune regulator

AITD : Autoimmune thyroid diseases

Anti-Tg : Anticorps anti-thyroglobuline

Anti-TPO : Anticorps anti-thyroïde peroxydase

Anti-TSHR : Anti-récepteur de l'hormone thyroïdostimulante

CAL : Calibrateur / étalon

CD40L : Cluster of differentiation 40 ligand

CD95 : Cluster of differentiation 95 receptor

CD95L : Cluster of differentiation 95 ligand

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellules présentatrices d'antigène

CTLA4 : Protéine 4 cytotoxique associée aux lymphocytes T

CTR : Récepteur de la calcitonine

CYP24A1 : Cytochrome P450 family 24 subfamily A member 1 / L'enzyme 24-hydroxylase

CYP27B1 : Cytochrome P450 family 27 subfamily B member 1 / L'enzyme 1-alpha-hydroxylase

D2 : Ergocalciférol

D3 : Cholécalficérol

DBP : Vitamin D binding protein

DIO1 : Iodothyronine déiodinase 1

DIO2 : Iodothyronine déiodinase 2

DIO3 : Iodothyronine déiodinase 3

DIT : Diiodotyrosine

DNID : Diabète non insulino-dépendant

ECL : Électrochimiluminescence

ELISA : Enzyme-Linked Immuno Assay

ESR1 : Estrogen receptor 1

ESR2 : Estrogen receptor 2

Fas : Apoptosis stimulating fragment

FasL : Apoptosis stimulating fragment ligand

FGF23 : Fibroblast growth factor 23

FNAC : Examen de la cytologie d'aspiration à l'aiguille fine

FoxP3 : Forkhead box P3

FT3 : Triiodothyronine libre

GD : Graves' disease

GDNF : Glial cell-derived neurotrophic factor

GPCRs : G protein-coupled receptors

H2B : Histone 2B

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

HLA : Human leukocyte antigen

HLA-DR : Human leukocyte antigen DR

HT : Thyroïdite d'Hashimoto

HTA : Hypertension artérielle

I⁻ : Iodure sérique

I₂ : Diiodure organique

IFN- γ : Interféron gamma

IL-12 : Interleukine 12

IL-1 β : Interleukine 1 bêta

IL-2 : Interleukine 2

IL-4 : Interleukine 4

IMC : Indice de masse corporelle

LB : Lymphocytes B

LT CD4⁺ : Lymphocytes T auxiliaires

LT CD8⁺ : Lymphocytes T cytotoxiques

LT : Lymphocytes T

MARRS : Membrane-associated rapid response steroid-binding receptor

MIT : Monoiodotyrosine

NF κ B : Gène du facteur nucléaire kappa B

NGF : Nerve growth factor

PAMPS : Pathogen associated molecular patterns

PTH : Hormone parathyroïdienne

RAIU : Radioactive iodine uptake

RXR : Récepteur X de rétinoïdes

SNP : Single nucleotide polymorphisms

SRE : Sterol regulatory element

T3 : Triiodothyronine

T4 : Thyroxine

TBG : Globuline liant la thyroxine

TFT : Test de la fonction thyroïdienne

Tg : Thyroglobuline

TGF- β : Transforming growth factor beta

Th1 : Lymphocytes T Helper 1

Th17 : Lymphocytes T Helper 17

Th2 : Lymphocytes T Helper 2

TLR : Toll-like receptors

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale alpha

TPO : Peroxydase thyroïdienne

TRH : Hormone thyrotrope

TSA : Antigènes spécifiques des tissus

TSH : Hormone thyroestimulante

TTR : Transthyrétine

UV : Rayonnement ultraviolet

VDBP : Vitamin D binding protein

VDR : Récepteur de la vitamine D

VDRE : Vitamin D response element

VDRm : Récepteur de la vitamine D membranaire

Introduction

Les maladies auto-immunes sont des atteintes pathologiques qui apparaissent secondaires à un dysfonctionnement du système immunitaire. Elles se caractérisent par une perte de tolérance vis-à-vis des antigènes du soi. Elles sont classées sous deux catégories : les maladies auto-immunes spécifiques d'organes (Sclérose en plaque, diabète type 1, thyroïdite d'Hashimoto...), et celles non spécifiques d'organes, dites systémiques (lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde... etc.) (**Conrad et al., 2011**).

La thyroïdite d'Hashimoto (HT) est la plus prévalente des maladies auto-immunes touchant environ 2-20% de la population générale (**Kravchenko et al., 2021**). Elle se manifeste suite à une rupture de tolérance vis-à-vis des autoantigènes thyroïdiens. Elle se caractérise par une infiltration lymphocytaire et par une augmentation des autoanticorps sériques, anti-thyroperoxydase (anti-TPO) et anti-thyroglobuline (anti-Tg), perturbant ainsi la fonction de la glande thyroïde. Cette perturbation est significativement associée à l'hypothyroïdie. Cependant, environ 79,3 % des patients présentent un statut euthyroïdien au moment du diagnostic et peuvent maintenir une fonction thyroïdienne normale pendant de nombreuses années. Ce trouble de fonction immunitaire présente des étiologies différentes dont celles qui sont connues et d'autres qui ne sont pas bien comprises. Des facteurs endogènes comme la prédisposition génétique et le sexe ainsi que d'autres facteurs exogènes ont été rapportés comme étant des causes potentielles (**McLeod et Cooper, 2012 ; Caturegli et al., 2014 ; Valdes et al., 2017 ; Cai et al., 2018**).

La vitamine D est une hormone sécostréoroïde indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. Elle est classiquement connue pour son rôle de régulation des taux de calcium et phosphore. Grâce à son action endocrine, elle a une influence sur une variété de maladies endocriniennes, telles que le diabète de type 2, les maladies surrénales, le syndrome des ovaires polykystiques (**Plum et DeLuca, 2010 ; Wacker et Holick, 2013**). Son action est beaucoup plus étendue dont elle présente également une association à la fonction thyroïdienne (**Amiri, 2020**). Un regain d'intérêt sur son action est établi suite à la découverte du rôle pléiotropique de son récepteur sur les différents tissus et systèmes, y compris le système immunitaire (**Norman, 2008**). Son action modulatrice sur le système inné et adaptative soumet l'hypothèse qu'un manque en cette molécule pourrait affecter les fonctions du système immunitaire ce qui pourrait probablement provoquer des atteintes auto-immunes. En outre, des données indiquent que la vitamine D joue un rôle important dans la réduction de l'incidence des maladies auto-immunes (**Mackawy et al., 2013**).

Le déficit en vitamine D, correspondant à des valeurs inférieure à 20 ng/ml, est devenu un problème de santé globale. Sa prévalence a augmenté ces dernières décennies et varie selon la population : aux 24% USA, 37% au Canada, et 40% en Europe. Tandis que la prévalence de la carence (<10 ng/ml) est de 5.9% aux USA, 7.4% au Canada, et 13% en Europe (**Amrein et al., 2020**). Plusieurs études ce sont intéressées au déficit et ses conséquences sur la santé. Chez les humains, il a été associé avec un plus grand risque de maladies cardiovasculaires, de diabète, de cancer, de maladies inflammatoires et auto-immunes (Lupus érythémateux, sclérose en plaque, diabète type 1, polyarthrite rhumatoïde et d'autres) (**Pilz et al., 2011 ; Agmon-Levin et al., 2013 ; Feldman et al., 2014**). L'impact de l'hypovitaminose D sur l'incidence de l'HT a été examiné par les chercheurs dont certains ont donné des résultats qui indiquent l'existence d'un lien positif, tandis que d'autres étaient contradictoires (**Kivity et al., 2011 ; Mackawy et al., 2013 ; Yasmeh et al., 2016**). Compte tenu de ces résultats contradictoires, notre étude s'est également intéressée à cette relation et elle a pour objectifs :

- Evaluer le statut de la vitamine D des patients atteints de l'HT.
- Examiner le rapport entre la déficience en vitamine D et l'HT.
- Etudier la relation, si existante, entre les concentrations sériques de la vitamine D et la production d'autoanticorps anti-TPO et anti-Tg.
- Etudier la relation entre les taux sériques de la vitamine D, la fonction thyroïdienne et la sévérité de la maladie.

I- Partie

Bibliographique

Chapitre I : Généralités sur la glande thyroïde

I.1. Structure et localisation

La thyroïde est une glande endocrine de taille volumineuse et abondamment vascularisée. Située à la base de la gorge, la glande comporte deux lobes reliés par une masse centrale, l'isthme (**Figure 1.A**) et entourés d'une capsule de tissu conjonctif (**Schwegler et Lucius, 2013**). Au niveau tissulaire, la glande est formée de lobules glandulaires contenant des follicules sphériques (**Figure 1.B**). Chaque follicule est constitué d'un épithélium simple qui renferme une substance protéique, la colloïde (**Hillary et Balasubramanian, 2017**). Son composant majeur est la thyroglobuline, une glycoprotéine, qui représente la forme de stockage des hormones thyroïdiennes. D'autres cellules constituent le tissu, ce sont les cellules parafolliculaires (cellules C). Elles sont retrouvées en amas entre les follicules et parfois dispersés dans leurs parois (**Ross et Pawlina, 2011**).

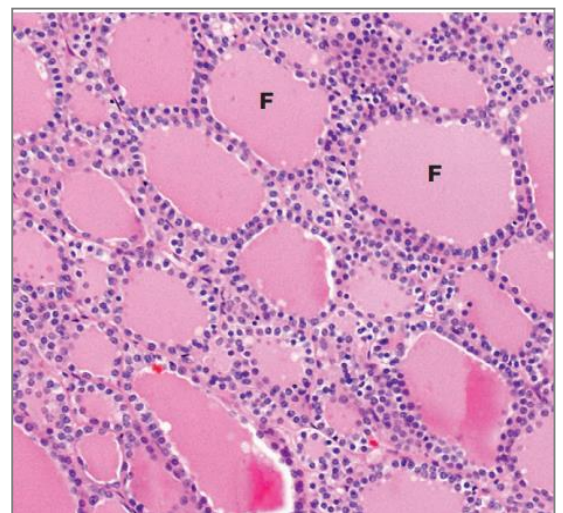
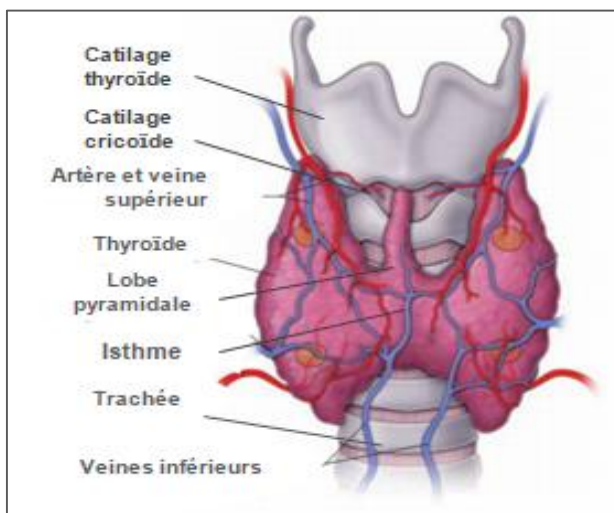


Figure 1.A: Structure et localisation de la glande thyroïde (**Ross et Pawlina, 2016**).

Figure 1.B: Coupe histologique de la glande F : follicule thyroïdien (**Young et al., 2014**).

I.2. Fonction

La thyroïde assure la fonction de production de deux principales hormones : les hormones thyroïdiennes T3, T4 produites par les thyrocytes et la calcitonine produite par les cellules C. Les follicules thyroïdiens sont l'unité fonctionnelle de la glande. L'épithélium folliculaire dans son état inactif, est de forme plate avec les vésicules remplies de colloïde. En état actif, il est de forme cubique (**Young et al., 2014**).

La synthèse et la libération des hormones thyroïdiennes T3, T4 est principalement régulée par la thyrotropine (TSH) hypophysaire, qui est elle-même régulée par deux éléments majeurs : le feedback négatif de la T3, T4 et le contrôle neuroendocrinien par le biais de la TRH (**Figure 2**). La libération de la calcitonine, quant à elle, dépend du taux de calcium sanguin (**Melmed et al., 2020**).

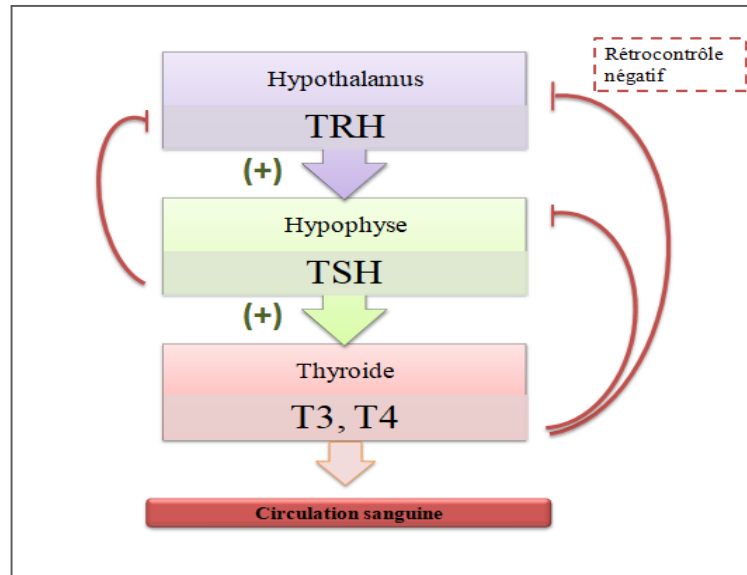


Figure 2 : Schéma récapitulatif du contrôle de l'activité sécrétoire de la glande thyroïde.

I.3. Les hormones thyroïdiennes

I.3.1. Les hormones T3 et T4

I.3.1.1. Biosynthèse

La biosynthèse, le stockage et la sécrétion des hormones T3, T4 nécessitent une série d'étapes hautement régulée par la TSH et dépendante de l'iode (**Figure 3.A**). L'iodure (I^-) sérique est d'abord activement transporté dans le thyrocyte puis libéré dans la lumière du follicule. Du côté luminal, l' I^- est oxydé par la peroxydase thyroïdienne (TPO) en présence d' H_2O_2 pour former l'iode organique (I_2) utilisé dans la synthèse des hormones.

La thyroglobuline, présente dans la colloïde, sert de matrice pour la synthèse de la T4 et T3. Ses résidus tyrosyl seront iodés par la TPO, il en résulte la formation de mono et diiodotyrosine (MIT, DIT). La TPO intervient plus tard dans le processus de couplage, où deux diiodotyrosines sont liées pour former soit la tétraiodothyronine T4 (avec 4 atomes d'iode) ou la triiodothyronine T3 (avec 3 atomes d'iode). En réponse à un stimulus de sécrétion par la TSH,

la thyroglobuline iodée sera internalisée dans le thyrocyte et dégradée pour ensuite libérer la T3 ($\approx 20\%$) et la T4 ($\approx 80\%$) dans la circulation sanguine (**Braverman *et al.*, 2020**).

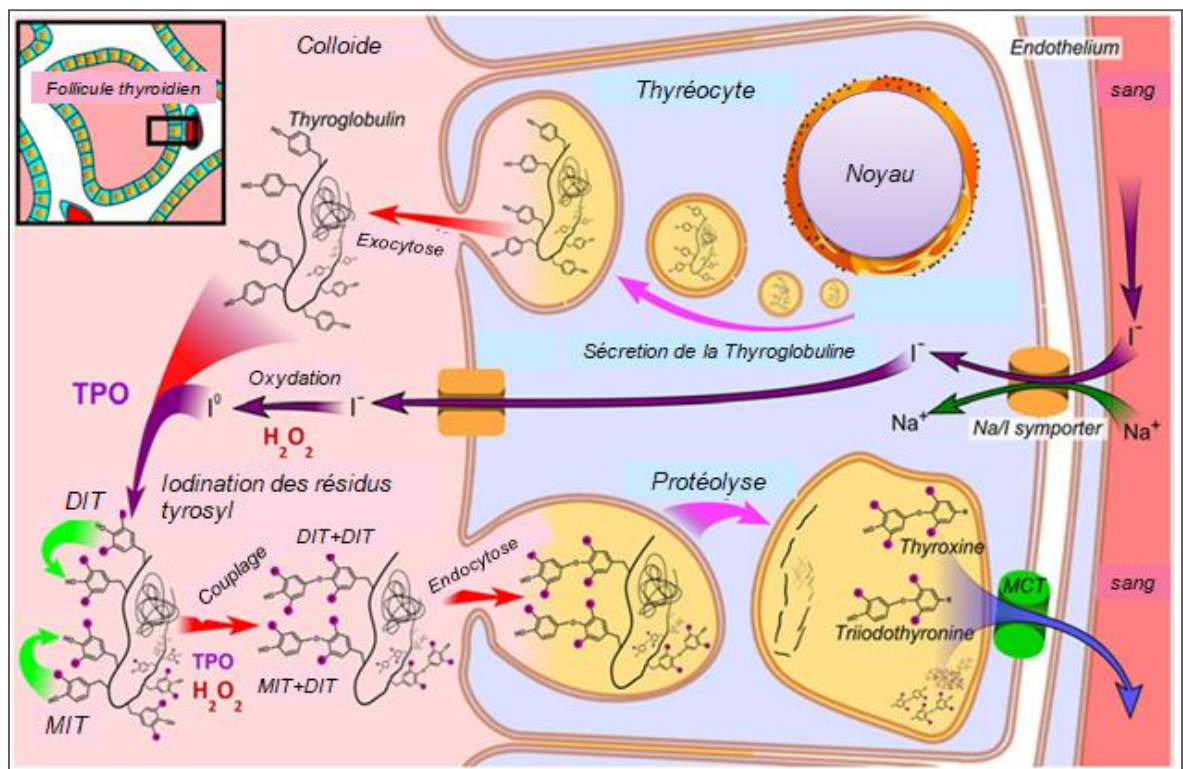


Figure 3.A : Processus de synthèse de la T3 et la T4 (**Rayman, 2019**).

La T3 et T4 (**Figure 3.B**) seront liées à des protéines de transport telles que (l'albumine, la prealbumine 'TTR' et la globuline 'TBG') et livrées à leurs tissus cibles. Après l'action des hormones, la MIT et la DIT sont désiodées par l'iodotyrosine déshalogénase et l'iodure est libéré et recyclé pour une nouvelle synthèse (**Braverman *et al.*, 2020**).

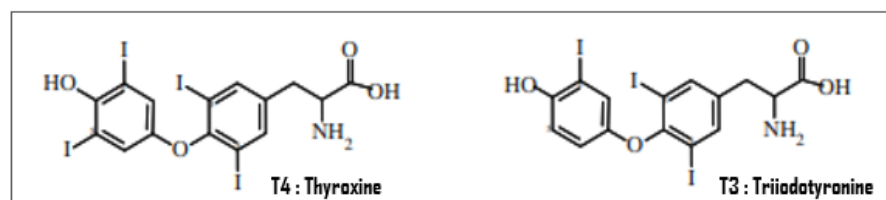


Figure 3.B : Formule structurale de la thyroxine T4 et la triiodothyronine T3 (**Kleine et Rossmanith, 2016**).

I. 3.1.2. Actions biologiques

La T3 et T4, produisent leurs effets cellulaires par l'intermédiaire du récepteur TR exprimé dans divers tissus. Selon la localisation et le type du récepteur, elles peuvent induire des actions génomique et d'autres non-génomique (**Anyetei-Anum et al., 2018**). La T4 se transforme en T3 dans le cytoplasme pour donner la forme active de l'hormone (**Figure 3.C**).

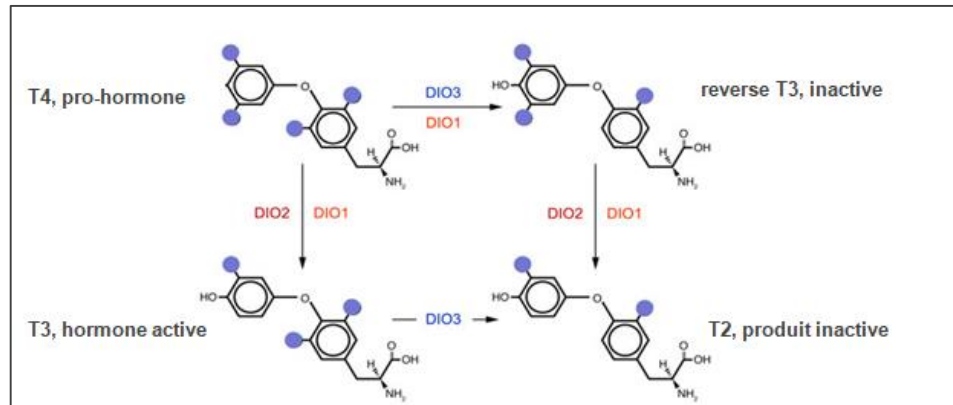


Figure 3.C : Action des iodothyronine déiodinases, DIO1, DIO2 et DIO3, pour produire les formes actives et inactives des hormones thyroïdiennes (**Rayman, 2019**).

Les effets les plus importants à mentionner sont résumés comme suit :

► Sur le Métabolisme

Les hormones T3, T4 accélèrent le rythme du métabolisme basal. Ceci est exprimé par une augmentation des dépenses en énergie et la production de chaleur. Cette action calorigène est importante dans la régulation de la température du corps (**Melmed et al., 2020**).

Ce sont d'importants modulateurs du métabolisme lipidique. Elles inhibent la synthèse hépatique du cholestérol et stimulent la dégradation des lipides (**Sinha et al., 2018**). Elles ont un effet hypolipédémiant (**Cordeiro et al., 2013**).

Elles majorent l'absorption intestinale de glucose et favorisent le métabolisme glucidique (**Melmed et al., 2012**). Elles stimulent la néoglucogénèse, la glycogénolyse et la sensibilité des cellules hépatiques vis-à-vis de l'insuline (**Mullur et al., 2014**).

Elles possèdent une action sur le métabolisme de l'eau et des électrolytes, en modifiant le flux sanguin rénal, le débit de filtration glomérulaire et la réabsorption tubulaire (**Melmed et al., 2020**).

► Sur la croissance et le développement

Elles affectent le développement, la maturation et la fonction du système nerveux centrale (**Schroeder et Privalsky, 2014**). Elles exercent une action sur l'entretien et la croissance de l'os, ainsi que sur la fonction de reproduction et le développement sexuel chez les deux sexes (**Mintziori et al., 2012 ; Wojcicka et al., 2013**). Elles favorisent la sécrétion de l'hormone de croissance et potentialise les effets de l'IGF-1 (**Iglesias et al., 2001**).

► Sur le cœur, le système circulatoire et les catécholamines

Elles exercent un contrôle sur la fréquence cardiaque, la pression artérielle, le volume sanguin et la contractilité myocardique (**Vargas et Morales, 2015**). Elles augmentent la sensibilité des tissus aux catécholamines, essentiellement par la stimulation de synthèse des récepteurs β adrénergique (**Prygiel, 2012**).

I.3.2. La calcitonine

I.3.2.1. Biosynthèse

La calcitonine est un polypeptide dont la synthèse et la libération dépendent du taux de calcium sérique. Le produit de synthèse est stocké dans des granules osmiophiles qui seront stimulés lors d'une élévation de concentration du calcium. Elle est aussi stimulée par les hormones gastro-intestinales, entre autres, la gastrine (**Felsenfeld et Levine, 2015 ; Kleine et Rossmann, 2016**). La détection des variations du calcium est faite via le récepteur à sensibilité calcique retrouvé également dans les cellules parathyroïdes sécrétrices de PTH. Le mécanisme moléculaire de sa synthèse est néanmoins peu connu (**Nordin et al., 2014**).

I.3.2.2. Actions biologiques

Depuis sa découverte, la calcitonine n'a pas encore fait preuve d'une fonction physiologique importante chez les humains (**Daveyl et Findlay, 2013**). Des travaux réalisés sur des modèles animaux ont montré néanmoins quelques rôles éventuels de cette hormone.

La calcitonine cible les tissus via son récepteur, le CTR, présent dans la membrane des cellules effectrices. Elle a un effet hypocalcémiant qui résulte, principalement, de l'inhibition de la résorption osseuse et la diminution de l'activité des ostéoclastes (**Xie et al., 2020**). Dans un modèle murin, elle intervient dans la régulation du métabolisme calcique durant la grossesse et la période de lactation où les demandes en calcium sont importantes. L'hormone protège, dans ce cas, l'os contre une résorption excessive (**Clarke et al., 2015**).

Au niveau rénal elle stimule la production de la 1,25 (OH)₂ vitamine D dans le tube proximal, module le trafic des aquaporines et augmente l'osmolarité urinaire (**Bouley et al., 2011 ; Felsenfeld et Levine, 2015**).

I.4. Pathologies

Les pathologies touchant la thyroïde peuvent provoquer un déséquilibre de production qui affectera, en conséquence, sa fonction. Ce déséquilibre se manifeste, en général, par une hypothyroïdie, une hyperthyroïdie ou une euthyroïdie.

Dans l'hyperthyroïdie, la glande est en hyperfonctionnement. Il s'agit de syndrome de thyrotoxicose qui se manifeste par un ensemble de troubles liés à l'excès d'hormones thyroïdiennes, auquel s'associent des complications variées selon l'étiologie (**Bahn Chair et al., 2011**). Sa cause est souvent une affection auto-immune due à des anticorps stimulant le récepteur de la TSH (Maladie de Basedow). Celle-ci présente des formes typiques (goitre d'importance variable, diffus et dur) et des manifestations oculaires spécifiques (exophtalmie) (**Krull and Brändle, 2013**). Elle peut être secondaire à un goitre multi nodulaire toxique, à une affection d'origine virale qui se traduit par un état inflammatoire initial (Thyroïdite Subaiguë de Quervain) ou à une tumeur (**Kravets, 2016**).

L'hypothyroïdie est caractérisée par une fonction thyroïdienne insuffisante, suivie par une diminution du rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de TSH. Ses causes peuvent varier : auto-immunité (Thyroïdite d'Hashimoto), carence ou surcharge en iode, chirurgies ou d'autres thérapies, certaines maladies congénitales ou infiltratives (**Gaitonde et al., 2012**). D'autres troubles de la thyroïde se manifestent par un goitre. Il correspond à une augmentation du volume de la glande pour combler un manque de production. Le goitre est causé principalement par un manque d'iode alimentaire. Il peut tout de même être la conséquence d'une tumeur (tumeurs bénignes, cancer de la thyroïde) (**Marco et Palazzo, 2017**).

Dans les syndromes euthyroïdien, la glande fonctionne normalement mais les hormones produites ne peuvent pas exercer leurs actions. Il ne s'agit pas d'une maladie thyroïdienne réelle car ce syndrome est souvent observé chez les personnes qui présentent une autre maladie grave affectant le transport, le métabolisme, la fonction des récepteurs ou autres (**Luster et al., 2019 ; Jerome, 2020**).

Chapitre II : La thyroïdite d'Hashimoto

II.1. Généralités

Les maladies thyroïdiennes auto-immunes (AITD) sont les plus courantes des maladies auto-immunes spécifiques d'organe (**Eleonore et Richard, 2017**). Elles ont une étiologie multifactorielle résultante d'une combinaison de prédispositions génétiques, de facteurs nutritionnels, de troubles immunitaires et de déclencheurs environnementaux (**Effraimidis et Wiersinga, 2014**). Elles incluent plusieurs maladies inflammatoires de la thyroïde dont la maladie de Graves (GD) et la thyroïdite d'Hashimoto (HT) sont les formes les plus fréquentes (**Margaret, 2019**). Les deux sont caractérisées par une infiltration lymphocytaire du parenchyme thyroïdien et par la production d'anticorps spécifiques de la thyroïde (**McLeod et Cooper, 2012**).

II.2. Histoire et statistiques

La première description de la thyroïdite auto-immune chronique remonte à 1912, lorsque le chirurgien Hakaru Hashimoto a décrit quatre cas de femmes qui souffrent d'un trouble chronique représenté par une infiltration lymphocytaire diffuse de la glande thyroïde et une atrophie parenchymateuse. Il a appelé la condition struma lymphomatosa (**Caturegli et al., 2014**). Cela a été suivi par les travaux de Rose et de Witebsky en 1956, qui ont prouvé pour la première fois que l'HT était causé par une réponse auto-immune à la thyroglobuline. Dans la même année, Roitt et Doniach ont également prouvé qu'il y avait de fortes concentrations sériques d'anticorps dirigés contre cette dernière (**Donna, 2008**). En 1957, la thyroperoxidase a été identifiée comme deuxième autoantigène thyroïdien. Par la suite les chercheurs ont concentré leur intérêt sur l'auto-immunité comme étant la cause réelle de la maladie (**Tagoe et al., 2019**).

L'HT touche environ 5% de la population générale (**Siriweera et al., 2010**). Elle représente la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie (**Makariou et al., 2011**). À cause des variations apparentes de l'HT, les données épidémiologiques sont toutefois rares (**Plum et DeLuca, 2010**). À l'échelle mondiale, l'HT affecte de manière significative beaucoup plus de femmes que d'hommes dont on rapporte que le ratio femmes/hommes est d'environ 18:1, avec une fréquence maximale au cours de la quatrième décennie de la vie (**Dohee, 2017**). Son incidence a une fourchette estimée de 0,3 à 1,5 cas/1 000 personnes (**Latina et al., 2013**). Ce

taux augmente avec l'âge ou en cas d'anomalies chromosomiques (**Chao *et al.*, 2020 ; Jerome, 2020**).

II.3. Définition

La thyroïdite d'Hashimoto (HT) est une maladie auto-immune chronique spécifique d'organe caractérisée par un goitre diffus et par la présence de concentrations élevées d'auto-anticorps dans le sérum : anticorps anti-thyroïde peroxydase (anti-TPO) et/ou anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg) (**McLeod et Cooper, 2012 ; Caturegli *et al.*, 2014**). Le développement de ces anticorps thyroïdiens conduit à une production inadéquate d'hormones thyroïdiennes causant un degré variable d'hypofonction thyroïdienne significativement associée à l'hypothyroïdie (**Dohee, 2017 ; Valdes *et al.*, 2017**). Elle s'accompagne d'une réponse immunitaire cellulaire et humorale impliquant une forte infiltration lymphocytaire intrathyroïdienne T et B, ce qui peut entraîner la destruction du tissu thyroïdien et la perte de la colloïde (**Figure 4.A**). Par conséquent, la thyroïde perd sa couleur rouge et sa texture molle (**Figure 4.B**) ce qui aboutit à un changement dans son aspect (**Ehlers *et al.*, 2014**).

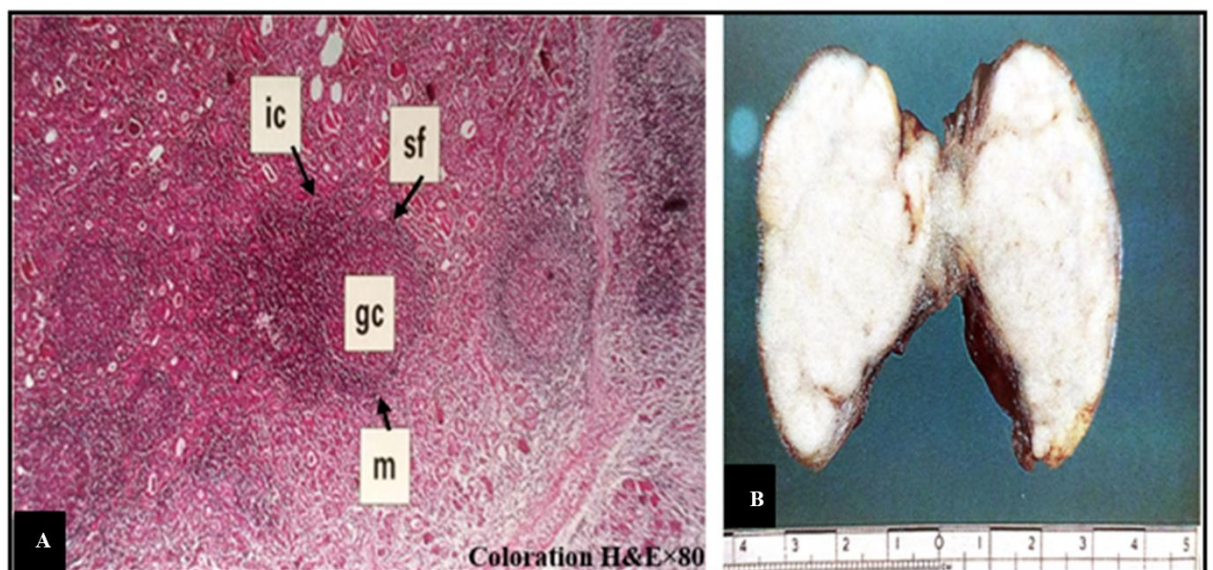


Figure 4 : **A**. Observation microscopique d'une coupe histologique qui représente l'architecture de la glande thyroïde atteinte d'HT. (ic) : cellules de l'infiltrat qui remplacent la partie détruite ; (sf) : follicule lymphoïde secondaire ; (gc):centre germinatif ; (m) : Manteau de petits lymphocytes (**Woolf, 1998**). **B**. Une thyroïde humaine atteinte d'HT de couleur pâle et d'aspect ferme (**David *et al.*, 2007**).

II.4. Physiopathologie

L'HT se manifeste par différentes actions et mécanismes qui provoquent une rupture de la tolérance centrale et périphérique du tissu thyroïdien. Les LT CD4⁺ autoréactives reconnaissent les autoantigènes présentés par les CPA dans la périphérie (**Mikos *et al.*, 2014**). Les LT régulatrices reconnaissent une diminution dans leur nombre et fonction ce qui provoque la prédominance des Th1 (**Pyzik *et al.*, 2015**). Ceci entraîne une réaction auto-immune à médiation cellulaire Th1 avec la destruction des thyrocytes (**Fountoulakis et Tsatsoulis, 2004**).

L'ADN libéré par les noyaux des thyrocytes endommagés s'introduit dans les cellules voisines. Il sera reconnu par l'histone extra-chromosomique (H2B) et induit la libération des cytokines pro-inflammatoires par translocation du facteur de transcription régulateur de l'interféron et du facteur nucléaire (NFκB) des cellules B activées dans le noyau. Sous l'action des cytokines et chimiokines sécrétées les thyrocytes expriment les molécules de CMH et l'infiltration lymphocytaire aura lieu (**Ajjan et Weetman, 2015**).

Les lymphocytes T, B activées et l'apoptose médiée par HLA-DR déclenchent et perpétuent la réaction auto-immune. L'apoptose des thyrocytes se fait suite à l'action des cytokines sécrétées par les cellules Th1 (IFN- γ et IL-12) qui induisent l'action de TNF- α , IL-1 β , IL-2 et CD40L. Les cellules T CD4⁺ autoréactives recrutent les LT CD8⁺ cytotoxiques et induisent la sécrétion des anticorps par les LB qui causent la mort des thyrocytes (**Kawashima *et al.*, 2011**) (**Figure 5**). Cette dernière peut également être causée de façon paracrine par l'expression des récepteurs de la mort cellulaire (Fas, protéine apoptose 1, CD95) et des ligands (FasL, CD95L) (**De Luca *et al.*, 2013**).

Au fur et à mesure de la progression de la maladie elle passe par l'euthyroïdisme qui se traduit par des taux normaux du TSH et des hormones thyroïdiennes dont les anticorps anti-TPO ne bloquent pas l'activité du TPO. Ensuite, c'est la manifestation de l'hypothyroïdisme infraclinique. Il est connu par un taux élevé du TSH est des taux normaux des hormones thyroïdiennes (**Hiromatsu *et al.*, 2013**). Lorsque la glande thyroïde est plus détruite ça provoque la manifestation de l'hypothyroïdisme (**Ates *et al.*, 2016**). En revanche, à ce stade, les anticorps anti-TPO endommagent les thyrocytes et inhibent l'activité enzymatique. Il est concevable que la progression d'un stade euthyroïdien d'HT vers un stade de maladie à part

entière est une question de temps (Staii *et al.*, 2010). En outre, on peut trouver également des anticorps anti-TSHR chez les patients atteints d'Hashimoto (De Carvalho *et al.*, 2013).

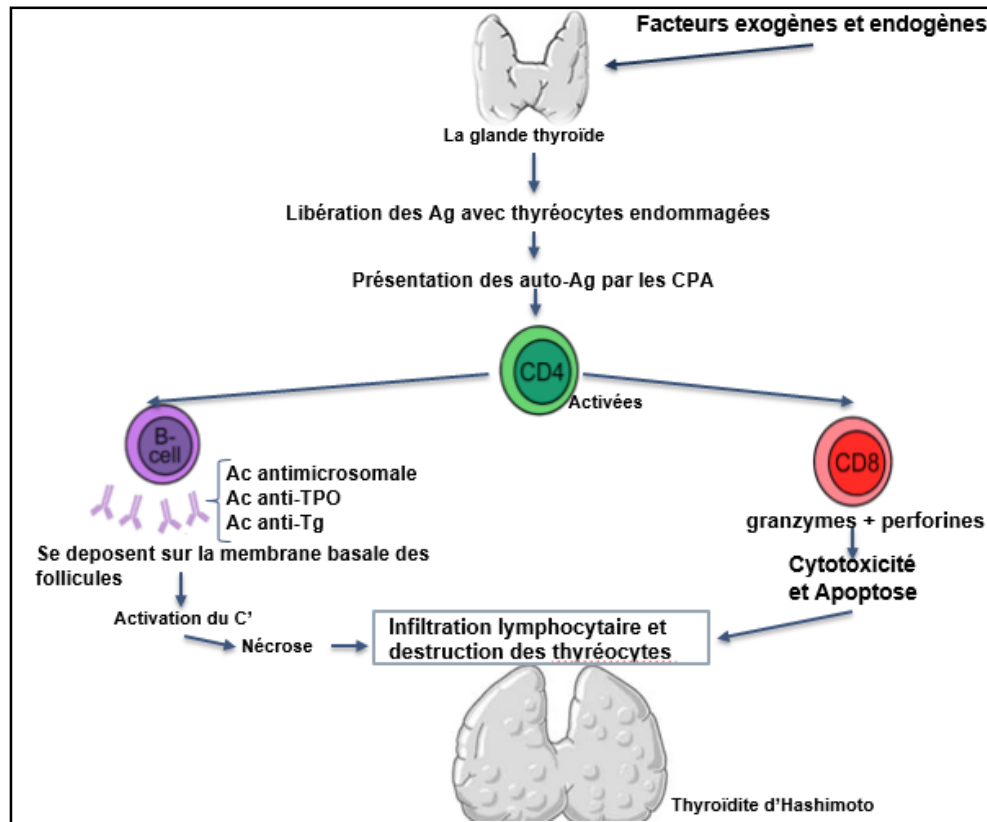


Figure 5 : Schéma représentatif de l'action des LT CD8+ et des LB induite dans la physiopathologie de la thyroïdite d'Hashimoto. Adapté de (Cogni et Chiovato, 2013 ; Effraimidis et Wiersinga, 2014 ; Tomer, 2014).

II.5. Etiologie

L'HT est le résultat de l'action combinée de certains facteurs exogènes et endogènes qui contribuent au risque de développer cette pathologie. Les principaux facteurs de causalité exogènes sont les infections, l'ingestion de substances particulières et les radiations (Eleonore et Richard, 2017). Certains facteurs peuvent affecter le niveau d'autoanticorps tels que l'apport en sélénium. La carence en sélénium affecte à la fois la fonction immunitaire et le taux de nécrose des cellules thyroïdiennes (Wichman *et al.*, 2016). Il a été montré que d'autres facteurs peuvent améliorer les fonctions immunologiques tels que les suppléments de la vitamine D (Weetman et DeGroot, 2016).

Les facteurs endogènes sont principalement le sexe et la prédisposition génétique (**Eleonore et Richard, 2017**). La prédisposition génétique de la survenue d'HT a été identifiée sur différentes régions de génome. Certains allèles HLA ont une plus grande affinité pour les peptides thyroïdiens autoantigéniques que d'autres dont divers ont été rapportés tels que DR3, DR5, DQ7, DQB1, DQw7. Plusieurs polymorphismes du gène CTLA4 ont été identifiés dont la majorité sont des polymorphismes mononucléotidique (SNP). Certains de ces polymorphismes entraînent une plus grande prolifération des LT. Les SNP sont également associés à la production d'anticorps (**Zaletel et Gaberscek, 2011**). D'autres SNP ont été identifiés dans les gènes de Tg, le récepteur de la vitamine D, IL-4, TGF- β , FoxP3, TNF- α (**Tomer, 2014**). Le gène qui code pour la Tg est lié au développement de l'HT et les polymorphismes de ce gène présentent un mécanisme important pour provoquer la réponse immunitaire (**Paroder-Belenitsky et al., 2011 ; Hasham et Tomer, 2012**). Il est important de mentionner que les personnes atteintes de maladies auto-immunes ont la susceptibilité de développer l'HT que d'autres (**Garber et al., 2012**).

La majorité des patients atteints d'HT sont des femmes. Cette prépondérance est due à la détection d'une inactivation asymétrique des chromosomes X qui entraîne une insuffisance d'Ag spécifiques pour induire une auto-tolérance. Cette dernière a une forte corrélation avec le niveau d'anticorps TPO. De plus, une susceptibilité accrue de développer l'HT chez les femmes est due à la transmission dominante du gène porteur d'AC antithyroïdiens (**Effraimidis et Wiersinga, 2014**). En outre, elles ont une production d'anticorps plus élevée malgré le nombre similaire des LB que les hommes. Elles ont une forte réponse immunitaire secondaire humorale et cellulaire avec un taux plus élevé des LT CD4+ (**Fairweather et al., 2008**). Ça peut être expliqué notamment par les effets modulateurs immunitaires prééminents des œstrogènes, testostérone et la progestérone dont ils exercent leur action via leurs récepteurs qui se trouvent sur les cellules immunitaires (**Zandman-Goddard et al., 2007**).

II.6. Symptômes

Les sujets atteints de l'HT peuvent présenter une forme thyroïdienne hypertrophique indolore qui est moins fréquente que la forme atrophique. Pour la forme hypertrophique on retrouve à l'examen un goitre ferme, lisse ou nodulaire. De nombreux patients présentent des symptômes d'hypothyroïdie. Ils ressentent la fatigue et une difficulté à se concentrer, éprouvent une prise de poids, une sensibilité accrue au froid, une sécheresse de peau, des ongles,

et des cheveux, une constipation, une somnolence, souffrent des douleurs musculaires et d'une augmentation du débit d'écoulement menstruel (**Garber *et al.*, 2012**).

Cependant, certains patients qui ont une thyroïde hyperactive présentent des symptômes d'hyperthyroïdie : palpitations, nervosité et intolérance à la chaleur. Ceci peut être associé à un autre type de thyroïdite préalablement présenté chez ces sujets (**Jerome, 2020**). Il est important de mentionner que quelques patients hypothyroïdiens peuvent devenir hyperthyroïdiens et vis versa (**Staii *et al.*, 2010**). Autres patients atteints d'HT peuvent être asymptomatiques (**Sonali *et al.*, 2018**).

II.7. Diagnostic

Il est avantageux de faire un diagnostic précoce d'HT d'une part pour prévoir les dysfonctionnements thyroïdiens car il est de plus en plus évident que l'hypothyroïdie non reconnue est délétère et d'autre part pour empêcher son association avec un lymphome ou un carcinome thyroïdiens (**Staii *et al.*, 2010 ; Maitra, 2014**). Pour cela plusieurs types de diagnostic s'exercent pour évaluer les différents aspects d'HT.

Parmi plusieurs examens utilisés, le diagnostic clinique s'effectue grâce aux signes révélant à partir des symptômes typiques de la maladie présentés par les sujets atteints. On utilise aussi les tests biologiques qui sont fondés sur le dosage des anticorps antithyroïdiens. Ces derniers se retrouvent chez 90-95% de patients et sont considérés comme marqueurs sensibles (**Peng *et al.*, 2019**). Les anticorps anti-TPO sont plus fréquents et plus indicatifs que les anticorps anti-Tg car l'enzyme TPO est liée à la membrane et n'est pas sécrétée dans la circulation sanguine (**Balucan *et al.*, 2013 ; Iyer *et al.*, 2018**).

Un autre examen est réalisé c'est le test de la fonction thyroïdienne (TFT). Il se fait à partir d'examens complémentaires qui comprennent le dosage de la TSH et des hormones thyroïdiennes T3, T4. En cas d'hypothyroïdie, la TSH est élevée tandis que le taux de T3 et T4 est bas (**Peng *et al.*, 2019**). Cependant, en cas d'euthyroïdie les patients peuvent présenter une fonction thyroïdienne normale et peuvent être euthyroïdiens pendant de nombreuses années (**Cai *et al.*, 2018**). Ainsi dans ce cas-là un examen de la cytologie d'aspiration à l'aiguille fine (FNAC) peut être réalisé. La cytologie positive de Hashimoto représente clairement un état dans lequel l'inflammation de l'épithélium thyroïdien peut conduire au remodelage des tissus.

En cas d'existence de nodules palpables une échographie thyroïdienne est réalisée. Elle est utile et non invasive (Cooper *et al.*, 2010). Elle permet de calculer précisément les dimensions de la glande thyroïde: la vascularisation tissulaire et le flux sanguin. L'évaluation peut être qualitative et quantitative (Ota *et al.*, 2007). L'échostructure du tissu thyroïdien est souvent hypoécogène (Figure 6).

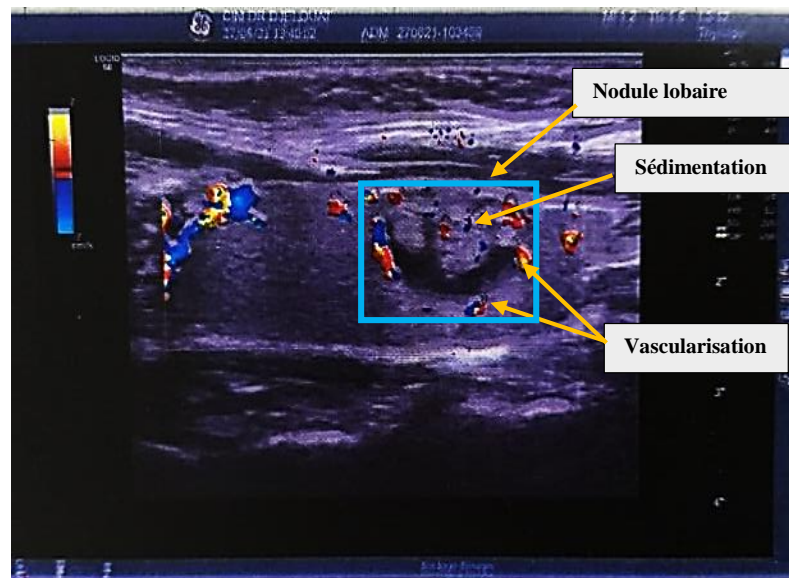


Figure 6 : Une image échographique d'une patiente âgée de 44 ans représente un nodule anéchogène associé à une sédimentation tissulaire partielle sur un fond de thyroïdite chronique type Hashimoto (Clinique El-Wafa El-Khroub, 2021).

La scintigraphie thyroïdienne joue un rôle important dans la détermination des diverses causes de la thyrotoxicose clinique et infraclinique en mesurant l'état fonctionnel de la glande. Elle est réalisée pour diagnostiquer l'HT en utilisant un traceur radioactif (Vitti *et al.*, 2014). Au début de la maladie, il y a une absorption élevée du radioiodure (RAIU) ainsi qu'une augmentation diffuse de l'activité des radionucléides dans toute la thyroïde (Figure 7.A). Lorsque certains follicules réagissent à la stimulation élevée de TSH, il en résulte des zones d'activité accrue avec des zones d'activité réduite et le RAIU peut rester élevée (Figure 7.B). Plus tard, lorsque l'hypothyroïdie infraclinique est atteinte, elle entraîne une diminution non uniforme de l'absorption à divers degrés dans toute la thyroïde (Figure 7.C) (Charles *et al.*, 2001). Les résultats de la scintigraphie doivent être comparés à l'échographie et aux valeurs de TSH et des hormones T3 et T4 (Cooper *et al.*, 2010).

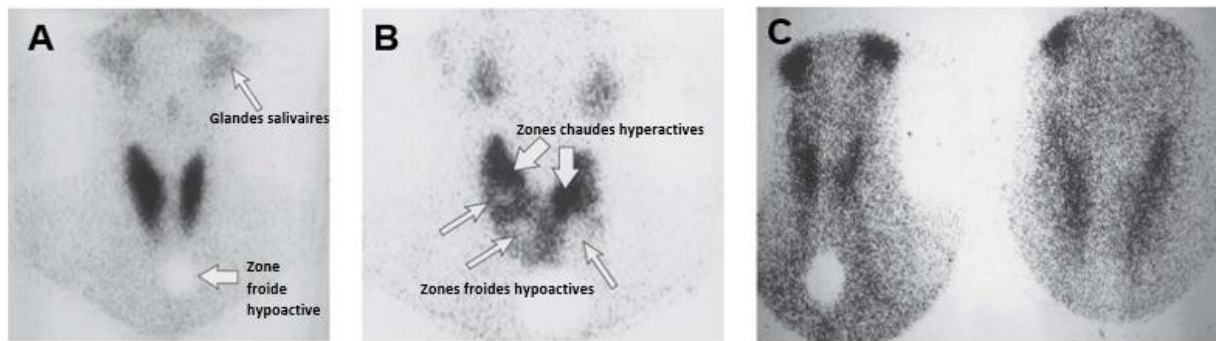


Figure 7: Le scintigramme montre les différentes absorptions de radiotraceurs qui ont un rapport avec l'activité thyroïdienne dans la thyroïdite d'Hashimoto (**Charles *et al.*, 2001**).

II.8. Traitement

Dans le cas d'une fonction thyroïdienne normale, le patient peut être surveillé sans traitement (**Peng *et al.*, 2019**). Le patient à hypothyroïdie légère peut ne pas avoir besoin de médicaments et devrait avoir des tests répétés après 3 à 6 mois. Une fois l'hypothyroïdie se manifeste, elle est traitée avec de la lévothyroxine qui représente les hormones thyroïdiennes synthétiques, et qui est administrées par voie orale (**Wiersinga *et al.*, 2012**). Le traitement reste symptomatique. La dose thérapeutique prescrite du médicament s'adapte à chaque patient en fonction des valeurs de la TSH, T4 et T3. La plupart des patients auront besoin d'un traitement à vie (**Benjamens *et al.*, 2017**).

Le traitement dépend aussi du volume du goitre. Si le goitre est suffisamment grand pour provoquer une compression significative des structures cervicales environnantes, la chirurgie est donc pratiquée. Elle peut aussi avoir lieu lorsque certaines zones de la glande thyroïde imitent les caractéristiques d'un nodule dont la cytologie ne peut être établie comme bénigne (**Freitas *et al.*, 2000**). L'HT demeure une maladie complexe qui a besoin de nouvelles formes de traitement.

Chapitre III : La vitamine D

III.1. Définition

La vitamine D est une molécule liposoluble stéroïde. Dans l'organisme, elle est considérée comme pro-hormone (Johnson, 2020). La 1,25-Dihydroxyvitamin D (calcitriol) est la forme hormonale active de la vitamine D, porteuse de trois groupes hydroxyle, ayant une structure proche des hormones stéroïdes. Elle exerce une action hormonale sur plusieurs parties de l'organisme. Elle est responsable de la régulation d'expression d'un grand nombre de gènes (Kleine et Rossmanith, 2016 ; Makariou *et al.*, 2011).

III.2. Sources, Métabolisme et régulation

III.2.1. Sources

Il existe deux formes de vitamine D. La première forme qui est d'origine exogène uniquement est l'ergocalciférol (D2). Elle est produite par les plantes et les champignons (Bikle, 2014). La deuxième forme est le cholécalciférol (D3). Elle peut être obtenue à partir de sources alimentaires d'origine animale (Tableau 1) mais elle est principalement synthétisée de façon endogène (Priehl *et al.*, 2013).

Tableau 1 : les sources alimentaires principales de la vitamine D₃ (en µg pour 100 g) (Apfelbaum M. *et al.*, 2020)

Aliments	Teneur en vitamine D3 (en µg pour 100 g)
Huile de foie de morue	200 µg
Espadon	15 à 25 µg
Saumon	8 à 15 µg
Thon, truite, hareng	6 à 12 µg
Sardine	5 µg
Champignons séchés	3 à 4 µg
Œuf	1,5 µg
Foie de veau, foie de bœuf	1 à 1,20 µg
Beurre	1 µg
Lait	moins 1 µg (pour une tasse de 25 cl)

III.2.2. Métabolisme et régulation

La synthèse du cholécalciférol se fait initialement dans la peau ensuite il se lie immédiatement aux protéines de liaison de la vitamine D ou à l'albumine et passe dans le flux sanguin et atteint par la suite le foie. Au niveau du foie, les deux formes de la vitamine D (D3/D2) se transforment en 25-hydroxycholécalciférol, non actif, qui se déplace vers les reins. Au niveau des reins, le 25(OH)D se transforme en 1,25-hydroxycholécalciférol qui représente la forme active de vitamine D (**Figure 8**). Cependant, autres types cellulaires, y compris les cellules immunitaires, qui expriment également la 1- α -hydroxylase ont la capacité de transformer le 25(OH)D inactif en 1,25(OH)₂D actif de manière autocrine ou paracrine sans rétrocontrôle négatif (**Priehl et al., 2013**). La régulation du calcitriol se fait principalement par la calcitonine et la parathormone (**Kleine et Rossmanith, 2016**).

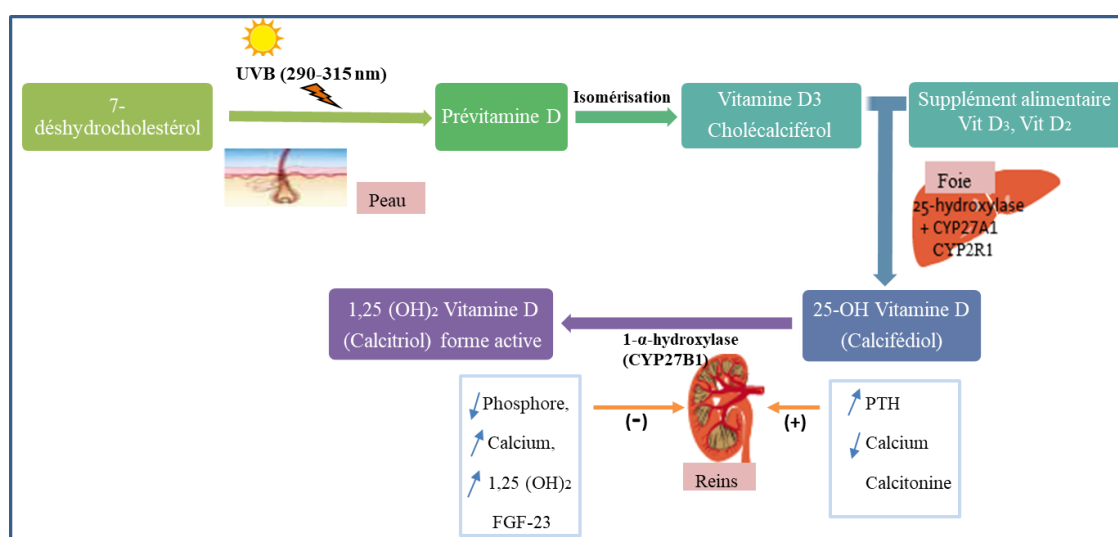


Figure 8 : Synthèse endogène de la Vitamine D et les principaux facteurs influençant. Schéma adapté de (**Tsiaras et Weinstock, 2011**; **Mallet, 2013** ; **Urena-Torres et Souberbielle, 2014**).

Le calcifédiol est la principale forme circulante et stockée de vitamine D. Ce stockage aura lieu essentiellement dans les tissus adipeux et musculaires. Le calcifédiol a une demi-vie de 15 jours, pouvant s'étendre à plus (**Tsiaras et Weinstock, 2011**). Cependant, le calcitriol a une demi-vie sérique plutôt courte, allant de 3 à 21 heures. Pour cela, la 25(OH)D représente le paramètre le plus fiable pour définir le statut de la vitamine D (**Heaney, 2012**). Le catabolisme de la vitamine D aura lieu essentiellement dans les reins. Elle subit une transformation en acide calcitroïque. Cette transformation est initiée par l'action de la 24-hydroxylase (CYP24A1) qui est stimulée par le FGF23 et le calcitriol lui-même (**Tissandière et al., 2006** ; **Schlingmann et al., 2011**).

III.3. Action de la vitamine D

La vitamine D exerce son action via son récepteur VDR qui est un récepteur intracellulaire. Sa forme active se lie directement à son récepteur ce qui provoque son hétérodimérisation avec le récepteur de l'acide rétinoïque RXR formant ainsi le complexe (1,25D-VDR-RXR) (Kmieć et Sworczak, 2015). Ce complexe se lie aux éléments activateurs spécifiques VDRE et agit sur la région promotrice des gènes cibles (Figure 9). Ce processus est sous contrôle de la régulation de l'activité transcriptionnelle des gènes cibles ou l'activation des seconds messagers intracellulaires (Donato *et al.*, 2009). Il existe également le VDR lié à la membrane (1,25 D3-MARRS) autrement connu par le VDRm. Il a pour but de médier les actions immédiates non génomiques du 1,25(OH)₂D (Wacker et Holick, 2013 ; Hii et Ferrante, 2016).

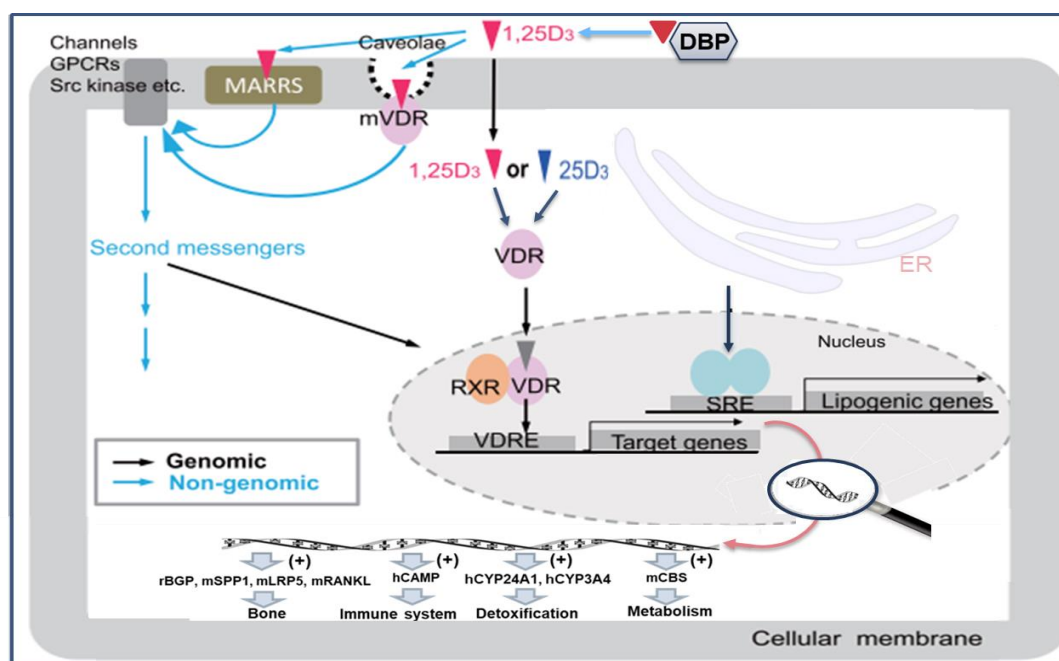


Figure 9 : Schéma représentatif du mode d'action de la vitamine D via son récepteur VDR
GPCRs : G protein-coupled receptors; MARRS : membrane-associated, rapid response steroid-binding receptor; SRE : sterol regulatory element. Adapté de (Haussler *et al.*, 2012 ; Nishikawa *et al.*, 2020).

III.3.1. Actions classiques

Son rôle principal est le maintien de l'homéostasie osseuse et la régulation du métabolisme phosphocalcique dont elle agit essentiellement, suite à une réponse hypocalcémiant, sur trois niveaux (Figure 10).

Au niveau des intestins, elle permet une absorption intestinale accrue du calcium alimentaire et secondairement du phosphate (Makariou *et al.*, 2011 ; Christakos *et al.*, 2014). Au niveau des Os, elle participe avec la PTH à la mobilisation du calcium osseux. Elle active de façon directe la résorption osseuse en favorisant l'activité ostéoclastique. Au niveau des reins, elle augmente par action directe la réabsorption tubulaire du calcium (Djennane et Souberbielle, 2015).

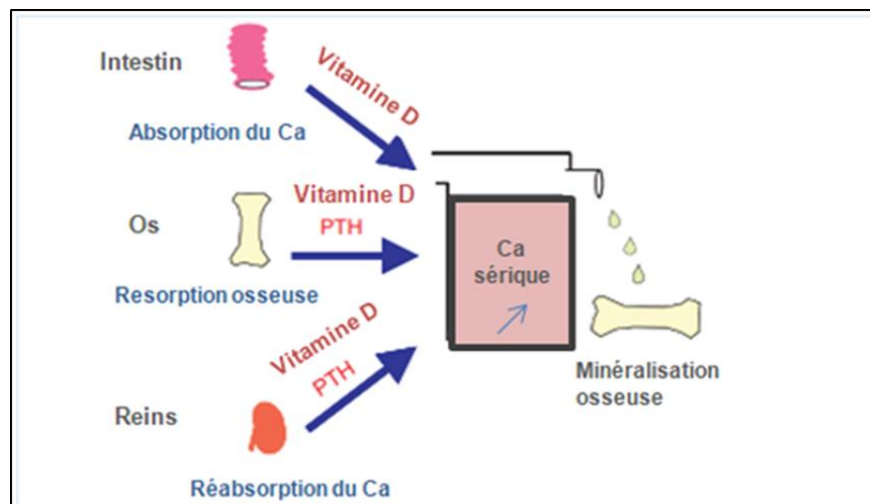


Figure 10 : Effets classiques de la vitamine D au niveau de l'intestin, de l'os et des reins (Takahashi *et al.*, 2014).

III.3.2. Actions non classiques

Récemment, il a été démontré qu'elle a également un rôle pléiotropique dû à l'expression répandue de son récepteur et à la présence des enzymes responsables de son métabolisme dans la plupart des cellules et tissus du corps : le cerveau, la prostate, le sein, le pancréas, les cellules parathyroïdes, les tissus du côlon ainsi que les cellules immunitaires (Norman, 2008 ; Muscogiuri *et al.*, 2014 ; Kim, 2017).

Elle contrôle l'expression des gènes responsables de la régulation, la prolifération cellulaire, la différenciation et l'apoptose (Mansournia *et al.*, 2014). Il est de plus en plus évident qu'elle est impliquée aussi dans la fonction du cœur et du système circulatoire en observant sa forte liaison avec les maladies cardiovasculaires (Zittermann et Gummert, 2010). Un contrôle sur le système rénine angiotensine et sur la contractilité des vaisseaux sanguins a été rapporté (Zhou *et al.*, 2008 ; Ni *et al.*, 2014). Elle peut être impliquée dans la prévention de l'insulino-résistance à des doses optimales. Mais cet effet demeure à nos jours controversé (Niroomand *et al.*, 2019). Son rôle dans le système nerveux central est

principalement lié au contrôle de production de certains facteurs neurotrophiques tels que le NGF et le GDNF (**Wrzosekl et al., 2013**).

III.4. La vitamine D et le système immunitaire

La vitamine D a des propriétés immunitaires modulatrices. Elle exerce une importante régulation sur le système immunitaire inné et adaptatif via son récepteur VDR qui est présent sur presque toutes les cellules immunitaires y compris les macrophages, les neutrophiles, les lymphocytes T et B et les cellules dendritiques (**Nikolic et Roep, 2013**).

La réponse innée médiée par la vitamine D se traduit par une stimulation de l'activité des macrophages, ce qui augmente leurs capacités chimiotactique et phagocytaire. Les macrophages ont eux aussi un rôle dans l'activation intracrine de cette hormone. Cette activation suit la liaison des PAMPS (TLR) avec leurs ligands bactériens, ce qui induit une forte expression du VDR et du CYP27B1. Une fois activée elle agit à son tour sur la production de cathelicidines doté d'activité antibactérienne (**Hewison, 2012**).

Dans l'immunité adaptative, la vitamine D exerce une modulation sur les réponses excessives. Les cellules dendritiques représentent une cible primaire de l'activité immunomodulatoire de la vitamine D. Les différents résultats de la présentation de l'antigène aux cellules T par les cellules dendritiques matures et immatures, conduisant à la réponse immunitaire (**A**) ou la tolérance (**B**), respectivement (**Figure 11**) (**Aranow, 2011**). Les cellules dendritiques matures expriment plus l'enzyme 1- α -hydroxylase et moins de VDR mais synthétisent 1,25(OH)₂D, qui agit de façon paracrine sur les cellules dendritiques immatures et empêche leur prolifération excessive (**Hewison, 2010**). La 1,25(OH)₂D inhibe la maturation des cellules dendritiques, maintenant un phénotype plus tolérant (**Kamen et Tangpricha, 2010 ; Mathieu, 2011**).

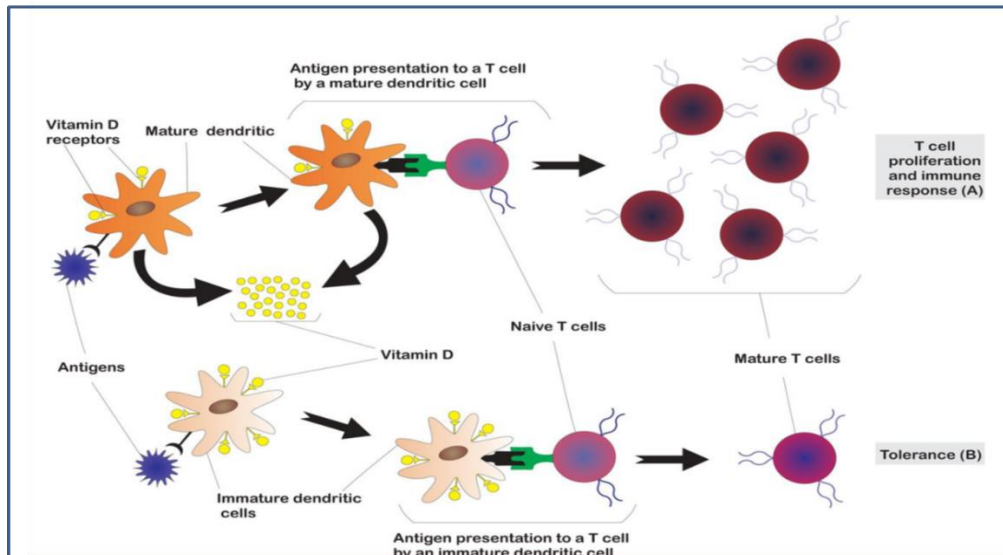


Figure 11 : L'action de la vitamine D dans l'activation de l'immunité adaptative (Aranow, 2011).

Les lymphocytes T et B ont une faible expression du VDR au repos mais elle est plus élevée lorsqu'elles sont activées (Kamen et Tangpricha, 2010). La 1,25(OH)₂D inhibe la différenciation des LB et la production d'immunoglobulines. En outre, elle réduit la production des cytokines par les LT CD8⁺ et régule leur prolifération après des stimuli spécifiques (Hewison, 2010). Il a été montré que les LT CD4⁺ qui expriment le VDR, une fois activées, suppriment l'activité Th1 et favorisent le phénotype Th2 générant ainsi des effets anti-inflammatoires et immunorégulateurs (Kivity *et al.*, 2011). Le calcitriol inhibe la prolifération du Th17. Cependant il participe à l'induction des cellules T régulatrices (Figure 12) qui ont un rôle suppressif dans la prolifération des LT (Siklar, 2016).

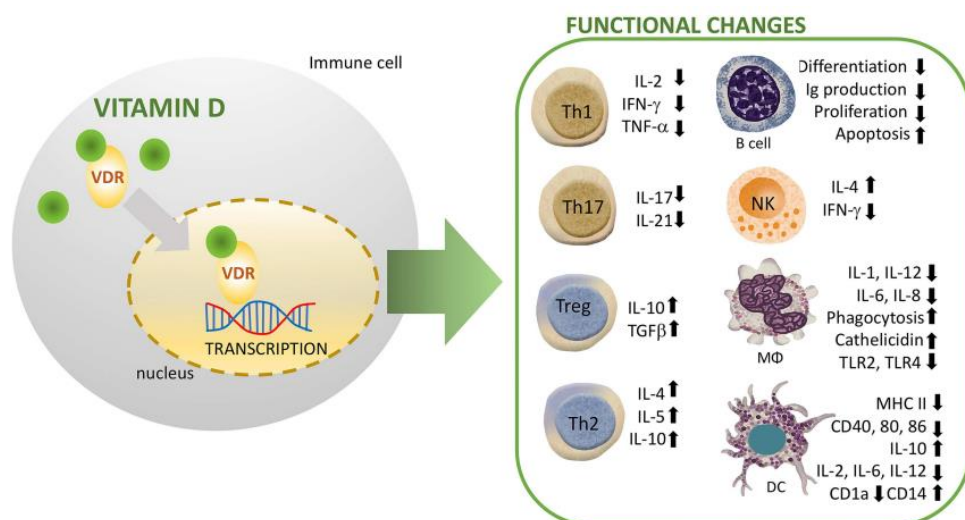


Figure 12 : Les effets immunomodulateurs de la vitamine D sur plusieurs lignées cellulaires immunitaires (Cyprian *et al.*, 2019).

III.5. Déficiences de la vitamine D

La croissance de la prévalence d'hypovitaminose D donne lieu à un problème de santé publique émergent. La déficience en vitamine D peut être due au manque d'UV, à un problème d'absorption de graisses au niveau de la bile et l'intestin, à des atteintes rénales ou hépatiques, à l'obésité ou au régime alimentaire (Tsiaras et Weinstock, 2011). Certains facteurs peuvent inhiber l'action de la vitamine D tels qu'une réduction de la biosynthèse, un manque d'hydroxylases de vitamine D dans les cellules et une teneur réduite en VDR. La carence en vitamine D cliniquement significative peut varier d'une population à une autre dont les taux sériques sont dépendants de l'âge, du sexe et de l'IMC et leurs variations sont saisonnières (Holick et Binkley, 2011 ; Haussler *et al.*, 2012). La carence et l'insuffisance ont de multiples incidences sur l'organisme : fatigue, faiblesse musculaire, risque d'ostéoporose, maladies respiratoires infectieuses ou pathologies plus lourdes. La surexpression peut résulter en augmentation du calcium, dépression du système nerveux et contractions abdominales (Apfelbaum *et al.*, 2020).

III.6. La vitamine D et les maladies auto-immunes

Les mécanismes qui sous-tendent le rôle de la vitamine D dans l'auto-immunité ne sont pas complètement compris (Rosen *et al.*, 2012). Cependant, des taux faibles de vitamine D ont été observés dans plusieurs maladies auto-immunes, comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique, la sclérose systémique, le diabète sucré de type 1, la sclérose en plaques, les maladies inflammatoires de l'intestin, la gastrite auto-immune et les maladies auto-immunes de la thyroïde comme la thyroïdite d'Hashimoto (Hyppönen *et al.*, 2001 ; Merlino *et al.*, 2004 ; Kamen *et al.*, 2006 ; Kivity *et al.*, 2011 ; Runia *et al.*, 2012 ; Agmon-Levin *et al.*, 2013).

Au niveau génétique, une association entre la susceptibilité d'un individu à l'auto-immunité et les polymorphismes géniques dans plusieurs protéines et enzymes associées à la fonction de la vitamine D a été démontrée, y compris : le VDR, la DBP, la 1- α -hydroxylase et la 25-hydroxylase (Kivity *et al.*, 2011). Plusieurs polymorphismes mononucléotidiques du gène VDR étudiés qui ont présenté cette association peuvent augmenter le risque du développement des maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux et l'arthrite rhumatoïde (Xiong *et al.*, 2014 ; Mosaad *et al.*, 2014 ; D'Aurizio *et al.*, 2015).

III.7. La vitamine D et la thyroïdite d'Hashimoto

La vitamine D module l'expression des maladies auto-immunes thyroïdiennes par stimulation de l'immunité innée et la régulation de l'immunité acquise. Une forte homologie a été trouvée entre la structure moléculaire du VDR et du récepteur des hormones thyroïdiennes à cause de deux régions qu'ils ont en commun (**Feng *et al.*, 2013**). In vitro, Il a été montré que le calcitriol inhibe l'absorption d'iodure stimulée par la TSH, en fonction de doses, ce qui indique qu'il a un effet physiologique sur les cellules folliculaires thyroïdiennes (**Muscogiuri *et al.*, 2014**).

Une forte association a été rapportée entre l'hypovitaminose D et la survenue de l'HT (**Choi *et al.*, 2014**). Dans l'HT, la production des cytokines inflammatoires des Th1 favorise la cytotoxicité à médiation cellulaire menant à la destruction de la thyroïde. Théoriquement, le calcitriol peut prévenir cette destruction en provoquant la diminution des cytokines inflammatoires du Th1 (IL-2, IFN- γ , TNF) et l'augmentation de la production des cytokines du Th2 (**Kivity *et al.*, 2011**). Il régule également l'expression du CMH II sur les cellules dendritiques ce qui diminue leur présentation d'autoantigènes. En outre, des taux élevés d'anticorps anti-TPO ont été associés à des taux faibles de 25(OH)D chez des sujets atteints d'HT par rapport aux sujets sains (**Shin *et al.*, 2014**). Cette association reste tout de même controversée, dûe aux résultats contradictoires retrouvés dans la littérature. Des recherches supplémentaires doivent être suivies pour mieux éclairer cette ambiguïté.

II- Patients et Méthodes

I. Etude épidémiologique

L'objectif principal de cette étude est de chercher des liens d'association entre la déficience en vitamine D et la thyroïdite auto-immune d'Hashimoto et voir si cette déficience représente un facteur de risque ou de protection pour cette atteinte auto-immune.

I.1. Description de l'étude

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective à visée étiologique dont 45 cas atteints de la Thyroïdite chronique d'Hashimoto ont été étudiés pour évaluer leur statut de Vitamine D. Notre étude a été effectuée au niveau du laboratoire de Biochimie et d'Immunologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire Abdelali Benbaatouche (HMRUC) de Constantine, et au centre de consultation spécialisée (CCS) de la 5^{ème} région, Constantine.

La population étudiée regroupe des sujets atteints de la thyroïdite d'Hashimoto diagnostiqués entre 2017 et 2020, ainsi que des sujets nouvellement diagnostiqués en 2021.

I.2. Critères de sélection

I.2.1. Critères d'inclusion

Les patients inclus sont :

- Les sujets adultes atteints d'une Thyroïdite d'Hashimoto confirmée.

I.2.2. Critères d'exclusion

- Les patients traités par fortifiants ou ampoules à base de Vitamine D, avec un délai de moins de 40 jours avant de faire le dosage.
- Les patients souffrants d'une pathologie causant une mal absorption intestinale (maladie Cœliaque, Crohn...).
- Les patients souffrants de maladies au niveau du foie (Cirrhose, hépatite,...) ou prenant des médicaments pouvant influencer la fonction hépatique.
- Patients souffrants de pathologies rénales.

I.3. Recueil des données

Le recueil des données a été établi, d'une part, suite à l'accès aux dossiers des patients qui nous a permis de faire une collecte d'informations et d'autre part par la réalisation d'un questionnaire couvrant les différents critères de sélection. Ceci nous a permis d'enregistrer toutes les informations nécessaires à fin d'établir notre investigation. Ce recueil comprend :

- L'indice de la masse corporelle (IMC)
- Les données cliniques
- Les données biologiques (TSH, AC anti-TPO, AC anti-Tg)
- Les maladies associées si présentes
- Le statut de la vitamine D s'il est déjà existant

II. Etude biologique

L'étude biologique consiste à établir des tests biologiques pour pouvoir confirmer le diagnostic primaire des patients de l'année 2021. Les sujets en question sont ceux qui ont présentés des signes typiques de la maladie ou qui ont fait une échographie ou scintigraphie thyroïdienne reflétant une hypofonction de la glande thyroïde. Ces tests sont fondés sur le dosage des anticorps antithyroïdiens afin de confirmer l'existence de ces derniers dans leur sérum. Des dosages des hormones thyroïdiennes et de la TSH ont été réalisés également pour évaluer le stade du développement de la maladie. Un dosage de la vitamine D et par la suite établi pour les sujets dont leur atteinte a été confirmée. Les techniques appliquées pour faire ces tests sont les suivantes.

II.1. Technique d'ELISA direct

II.1.1. Principe

C'est une technique immuno-enzymatique dont le principe est la visualisation de la réaction des anticorps anti-peroxydase / anti-thyroglobuline présents dans le sérum des patients qui s'unissent aux antigènes peroxydase / thyroglobuline respectivement. Ces anticorps spécifiques sont conjugués avec un anti-IgG humain et marqués par le substrat de l'enzyme ajouté, ce qui va induire la réaction colorée. Une fois la réaction enzymatique est arrêtée, le produit formé sera par la suite mesuré quantitativement.

I1.1.2. Matériel et réactifs

► Matériel

- Pipettes (100 µl ; 1000 µl)
- Pointes
- Microplaques : contiennent 12 modules de 8 puits chacun recouvert d'antigène très purifié.
- Barrettes
- Tubes à essai

► Réactifs (Figure 13)

- Tampon de lavage (wash buffer)
- Diluant d'échantillons (Sample buffer)
- Contrôle positif (Positive control)
- Contrôle négatif (Negative control)
- Conjugué
- Substrat (3,3', 5,5'- tétraméthylbenzidine « TMB » / H₂O₂)
- Solution d'arrêt (Stop solution)
- Les étalons (Cal-1, 2,3)

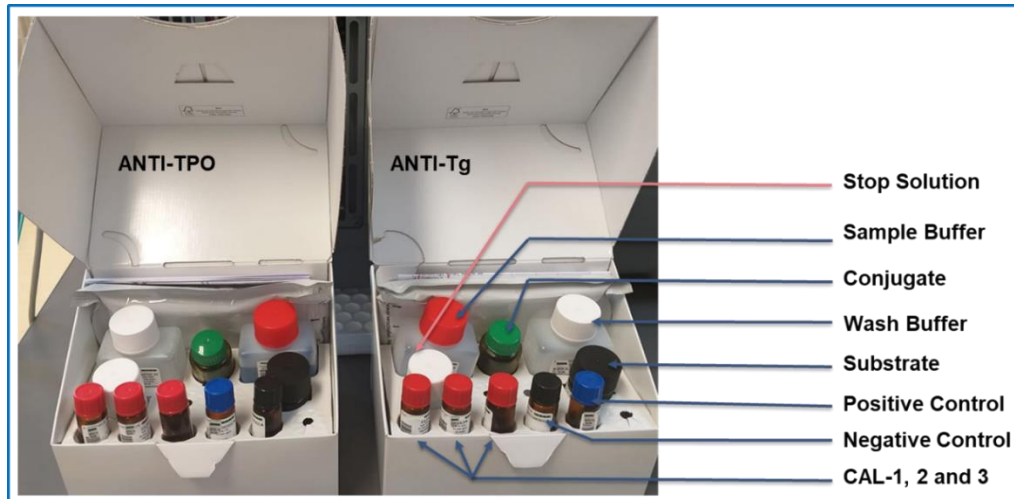


Figure 13 : Les réactifs et tampons utilisés dans la technique d'ELISA.

II.1.3. Méthodologie

► Echantillons

- Le sérum ou plasma des patients sont collectés par des procédures standards.
- L'échantillon doit être dilué à 1/100 avec le diluant d'échantillons (**Figure 14**) ; (990µl de diluant avec 10µl de sérum).
- Le sérum dilué doit être bien mélangé avec un agitateur type Vortex.

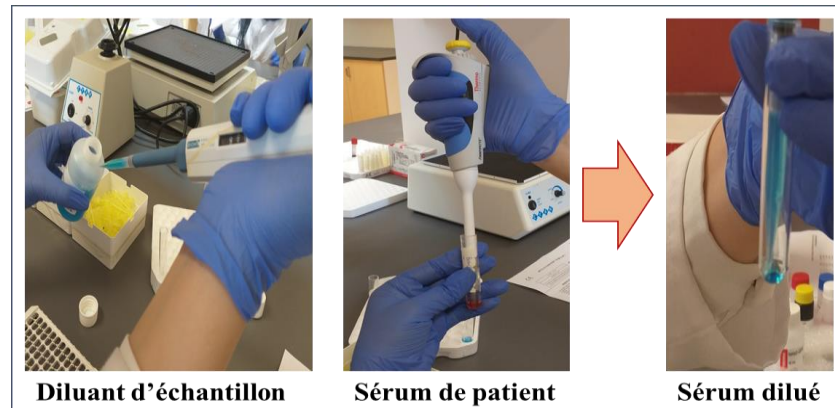


Figure 14 : Etapes de dilution des échantillons.

► Procédure

- Pipetage de 100µl de chaque étalon (Cal-1, 2, 3), de contrôle positif (+), de contrôle négatif (-) et d'échantillon dilué dans les différents puits.
- La mise des puits dans une chambre humide et les incubés pendant 30 minutes à température ambiante (+18°C à +25°C) (**Figure 15**).



Figure 15 : Incubation des échantillons.

- Aspiration du contenu et lavage avec 400µl de tampon de lavage qui doit être dilué avec de l'eau distillée (1 part tampon avec 9 parts d'eau distillée). Cette étape est effectuée 3 fois pendant au moins 30 secondes pour chaque cycle, en utilisant l'automate **Biotek ELx50 (Figure 16)**.
- Elimination de tout le résiduel de lavage de la microplaque en tapotant sur du papier absorbant avec les ouvertures tournées vers le bas.



Figure 16 : Lavage effectué par l'automate **Biotek ELx50**.

- Pipetage de 100 µl de conjugué (anti-IgG humain) dans tous les puits.
- La mise des puits dans une chambre humide et les incubés pendant 30 minutes à température ambiante (**Figure 17**).

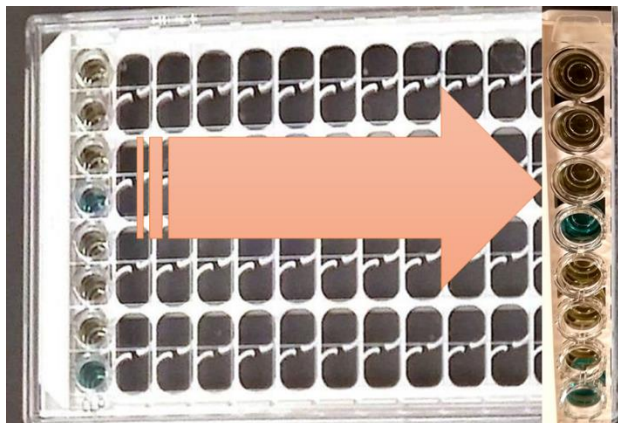


Figure 17 : La coloration obtenue après la 2^{ème} incubation.

- Aspiration du contenu et lavage des puits comme lors de l'étape précédente.
- Pipetage de 100 µl de substrat dans tous les puits.
- La mise des puits dans une chambre humide à l'obscurité et les incubés pendant 15 minutes à température ambiante.

- Pipetage de 100 μl de la solution d'arrêt et le rajouté dans tous les puits lorsque le virage de couleur commence à être observé (**Figure 18**).
- Incubation pendant 5 minutes à température ambiante.
- Lecture et mesure de l'absorbance du contenu de chaque puits à 450 nm dans les premières 30 minutes après l'ajout de la solution d'arrêt (**Figure 19**).

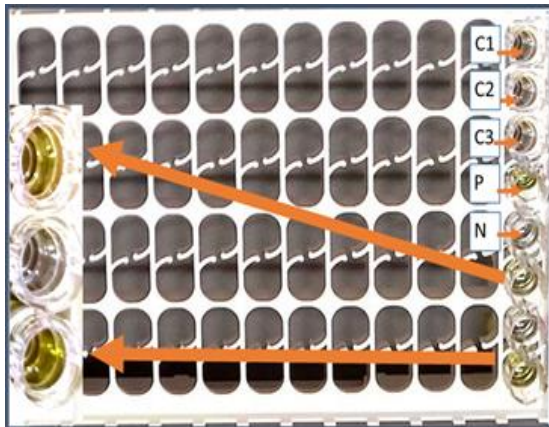


Figure 18 : Formation d'un produit jaune.

Figure 19 : Mesure effectuée par **TECAN F50**.

- Les valeurs d'absorbance de chaque étalon sont représentées graphiquement par rapport aux concentrations d'anti-Tg et d'anti-TPO (**Figure 20**). La concentration des anticorps présents dans l'échantillon est obtenue par interpolation de l'absorbance sur la courbe d'étalonnage.

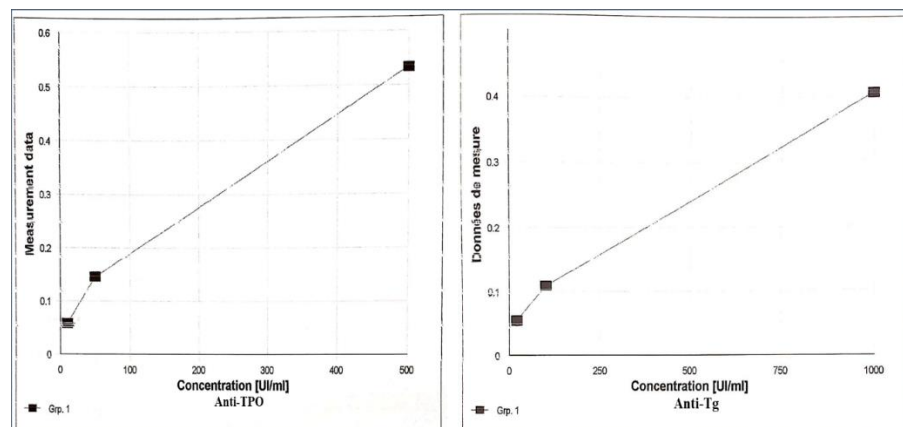


Figure 20 : Courbes graphiques standards qui représentent les concentrations des anti-TPO et anti-Tg en fonction de l'absorbance en utilisant « point to point plotting ».

Les valeurs de référence des anti-TPO :

- Les concentrations ≥ 50 IU/ml sont considérées positives.
- Les concentrations < 50 IU/ml sont considérées négatives.

Les valeurs de référence des anti-Tg :

- Les concentrations ≥ 100 IU/ml sont considérées positives.
- Les concentrations < 100 IU/ml sont considérées négatives.

II.2. Dosage de la vitamine D, des hormones thyroïdiennes et de la TSH

Ces dosages ont été réalisés avec l'analyseur **Cobas e 411** (Figure 21). C'est un analyseur entièrement automatisé. Il repose sur la technologie brevetée de l'électrochimiluminescence (ECL) qui permet d'avoir des mesures quantitatives pour but d'évaluer les taux sériques des hormones thyroïdiennes ainsi de la 25(OH) D. L'utilisation des embouts et cuvettes jetables permet d'éliminer tout risque de rémanence.

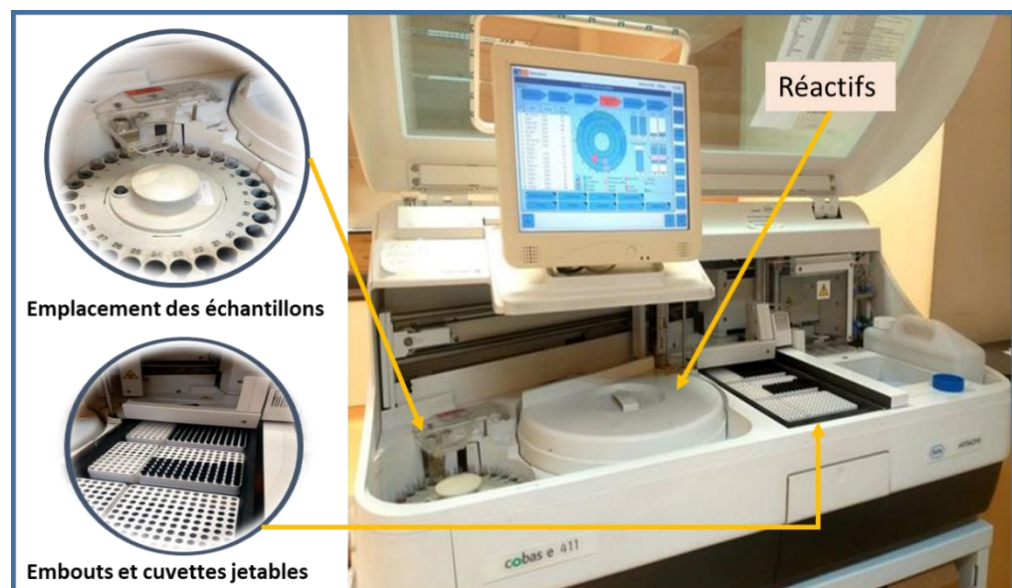


Figure 21 : Analyseur **Cobas e 411** et ses compartiments.

II.2.1. Dosage de la TSH

- Ce dosage se fait par l'utilisation des anticorps monoclonaux spécifiquement dirigés contre la TSH humaine.
- Le processus commence par le pipetage de 50 μ l du sérum du patient et le mettre dans une cuvette.

- Dans la première incubation, le premier anticorps monoclonal spécifique à la TSH est marqué par la biotine tandis que le deuxième est marqué par le ruthénium.
- Une fois ajoutés au sérum, ces anticorps marqués forment un complexe sandwich avec la TSH présente dans l'échantillon.
- Dans la deuxième incubation, des microparticules recouvertes de streptavidine sont additionnées. L'interaction de la biotine avec la streptavidine leur permet de se lier au complexe formé préalablement.
- Ce mélange réactionnel est aspiré dans la cellule de mesure où les microparticules seront captées magnétiquement à la surface de l'électrode.
- Les substances non liées sont ensuite éliminées par l'action de la solution ajoutée (ProCell/ProCell M).
- L'application d'une tension de voltage à l'électrode induit alors l'émission chimiluminescente qui est mesurée par un photomultiplicateur en unités relatives de lumière dont la quantité est proportionnelle à la quantité de la TSH présente dans l'échantillon.

Valeurs usuelles de la TSH :

- Valeur élevée : $V \geq 4,20 \text{ UI/ml}$
- Valeur normale : $0,27 \leq V \leq 4,20 \text{ UI/ml}$
- Valeur abaissée : $V \leq 0,27 \text{ UI/m}$

II.2.2. Dosage des hormones Thyroïdiennes

La T4 est la seule hormone qui a été dosée à cause du manque de réactif de T3. Le principe dans ce dosage est la compétition dont le processus est le suivant :

- Le processus commence par le pipetage de 15 μl du sérum du patient et le mettre dans une cuvette.
- Dans la première incubation, une quantité bien définie d'anticorps spécifiques à la T4 marqués par le ruthénium est rajoutée avec l'échantillon.
- Dans la deuxième incubation, une quantité bien définie de la T4 biotinylé (synthétique) et les microparticules recouvertes de streptavidine sont additionnées ce qui provoque une compétition entre la T4 présente dans l'échantillon et le ligand synthétique pour la liaison aux anticorps marqués.

- Les sites de liaison encore libres de l'anticorps marqué deviennent occupés, avec la formation d'un complexe d'anticorps-haptène.
- Le complexe entier se lie aux microparticules grâce à l'interaction de la biotine avec la streptavidine.
- Le mélange réactionnel est aspiré dans la cellule de mesure où les microparticules seront captées magnétiquement sur la surface de l'électrode.
- Les substances non liées sont ensuite éliminées par l'action de la solution ajoutée (ProCell/ProCell M).
- L'application d'une tension à l'électrode induit alors une émission chimiluminescente qui est mesurée par un photomultiplicateur en unités relatives de lumière dont la quantité est inversement proportionnelle à la quantité de la T4 présente dans l'échantillon.

Valeurs usuelles de la T4 :

- Valeur élevée : $V \geq 22 \text{ pmol/l}$
- Valeur normale : $12 \leq V \leq 22 \text{ pmol/l}$
- Valeur abaissée : $V \leq 12 \text{ pmol/l}$

II.2.3. Dosage de la 25(OH) vitamine D

Le principe dans ce dosage est la compétition dont le processus est le suivant :

- Le processus commence par le pipetage de 20 μl du sérum du patient et le mettre dans une cuvette.
- Dans la première incubation, les réactifs de prétraitement 1 et 2 sont rajoutés à l'échantillon dans le but de libérer la 25-hydroxyvitamine D liée au VDBP.
- Dans la deuxième incubation, une protéine de liaison de la vitamine D marquée au ruthénium est rajoutée avec l'échantillon prétraité ce qui va induire la formation d'un complexe entre la 25-hydroxyvitamine D et le VDBP ruthéniylé.
- L'ajout d'un anticorps non marqué spécifique qui va se lier à la 24,25-dihydroxyvitamine D présente dans l'échantillon dans le but d'inhiber la réactivité croisée à ce métabolite de la vitamine D.
- Dans la troisième incubation, une quantité bien définie de la vitamine D marquée au ruthénium et les microparticules recouvertes de streptavidine sont additionnées ce qui provoque une compétition entre la 25-hydroxyvitamine D présente dans l'échantillon et le ligand synthétique pour la liaison aux VDBP ruthéniylés.

- Les protéines de liaison de la vitamine D non liées et marquées au ruthénium deviennent occupées.
- Un complexe composé de la protéine de liaison de la vitamine D ruthéniylée et de la 25-hydroxyvitamine D biotinylée est formé et se lie aux microparticules grâce à l'interaction de la biotine avec la streptavidine.
- Le mélange réactionnel est aspiré dans la cellule de mesure où les microparticules seront captées magnétiquement sur la surface de l'électrode.
- Les substances non liées sont ensuite éliminées par l'action de la solution ajoutée (ProCell/ProCell M).
- L'application d'une tension à l'électrode induit alors une émission chimiluminescente qui est mesurée par un photomultiplicateur en unités relatives de lumière dont la quantité est inversement proportionnelle à la quantité de la 25-hydroxyvitamine D présente dans l'échantillon.

Valeurs usuelles de la 25-hydroxyvitamine D :

Statut normal : $V \geq 30 \text{ ng/ml}$

Insuffisance : $20 \leq V \leq 30 \text{ ng/ml}$

Déficit : $10 \leq V \leq 20 \text{ ng/ml}$

Carence : $V < 10 \text{ ng/ml}$

Toxicité : $>100 \text{ ng/ml}$

- Les dosages du précurseur de la vitamine D (25(OH) D) ont été faits au laboratoire de Biochimie et d'Immunologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire Abdelali Benbaatouche et dans les laboratoires privés par les patients eux-mêmes au niveau de la Wilaya de Constantine.

III- Résultats et discussion

1. Sexe des patients

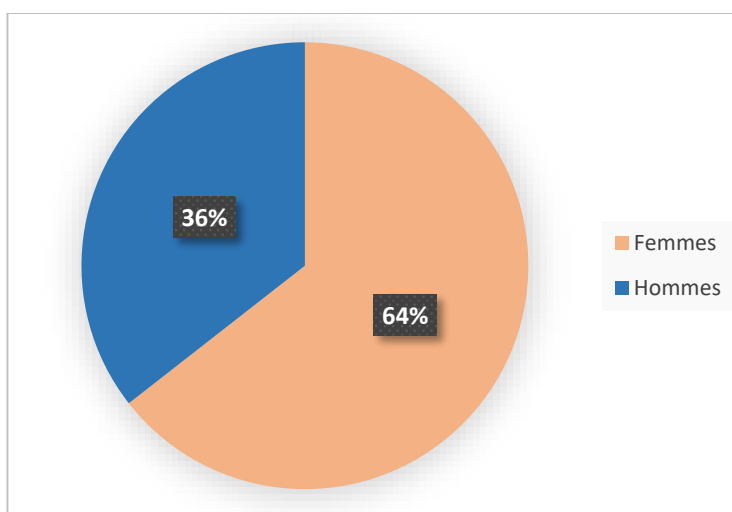


Figure 22 : Répartition des cas selon le sexe.

Une différence entre les deux sexes a été constatée par rapport au développement de la maladie. Le sexe majoritaire est bien le sexe féminin, représentant 64 % du total (soit 29 cas). Le sexe ratio du groupe étudié était environ 0,55 (16/29). Cette différence d'atteinte a été rapportée dès lors dans la littérature dans les études de **Gleicher et Barad (2007)**; **Ngo et al., (2014)** ; **Boufaïda et al., (2017)**. Elle peut être expliquée par la différence des réponses immunitaires, dont les femmes présentent une augmentation de l'incidence et/ou de la sévérité des maladies auto-immunes par rapport aux hommes **Guéry (2010)**. Le système hormonal semble être l'un des facteurs étiologiques proposés dans l'explication de ce phénomène. Cette prépondérance du sexe féminin est due à l'action directe des hormones sexuelles sur le système immunitaire. Les hormones sexuelles modulent les réponses immunitaires et participent à l'initiation et à la progression des maladies auto-immunes comme l'HT. Ceci est grâce à l'expression de leurs récepteurs par les cellules immunitaires tels que l'ESR1 et l'ESR2 (récepteur d'œstrogène) **Aubart (2018)**.

Les œstrogènes, peuvent induire une baisse de l'expression de la protéine AIRE dans les cellules thymiques humaines. Cette protéine module le taux des antigènes spécifiques des tissus (TSA) exprimés aux lymphocytes comme ceux de la thyroïde. Par conséquent, les lymphocytes apprennent à reconnaître le soi et ne pas l'attaquer. Cette baisse d'expression entraîne une réduction des TSA de la thyroïde et induit une rupture de tolérance et l'apparition des lymphocytes autoréactifs. Par la suite, le développement d'une réponse immunitaire contre le soi aura lieu et provoque la destruction des thyrocytes **Dragin et al., (2016)**. En outre, les œstrogènes semblent augmenter le risque de l'HT en ciblant la différenciation des LT CD4+ et

la survie des lymphocytes B autoréactifs conduisant à la destruction du tissu thyroïdien surtout chez les femmes génétiquement prédisposées **Le Guern (2020)**. Cependant, chez les hommes, les androgènes diminuent le risque de l'atteinte par l'HT **Aubart (2018)**.

Des troubles génétiques liés à l'inactivation asymétrique du chromosome X et des facteurs environnementaux liés au sexe ont été rapportés comme d'autres causes potentielles. Tout de même, les rapports concernant ces derniers restent contradictoires et continuent à être débattus **Selmi et al., (2012)**.

2. Age des patients

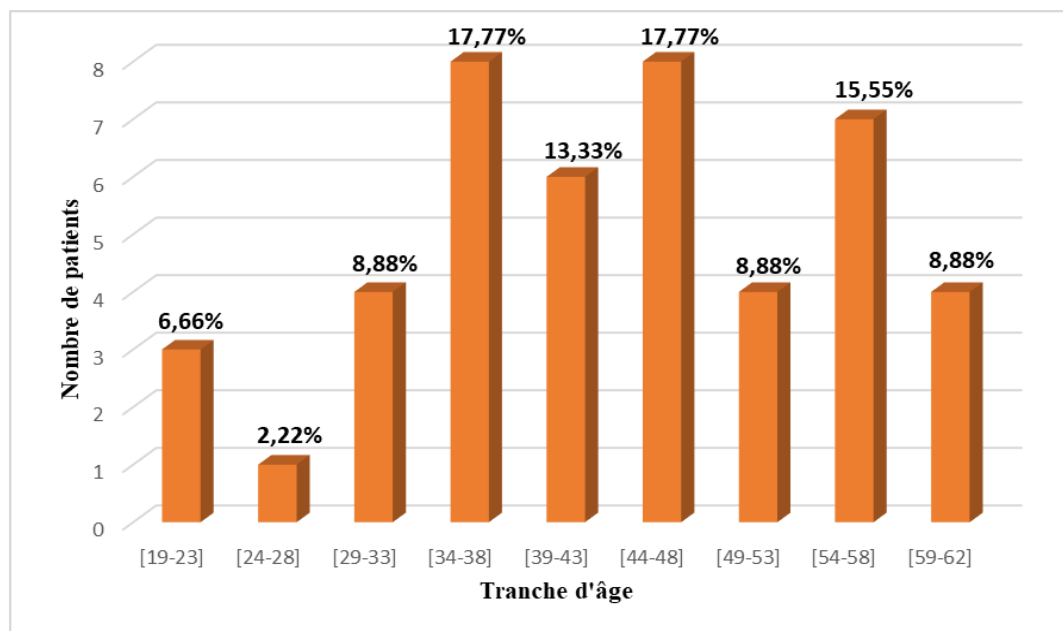


Figure 23 : Répartition des cas selon les tranches d'âge.

Les cas ont été répartis en tranches d'âge d'un intervalle de 5 ans avec un âge moyen de $43,22 \pm 11,24$ ans. La tranche d'âge la moins touchée est comprise entre 24 et 28 ans dont elle représente 2,22% de la population d'étude. Les tranches d'âge les plus touchées par la pathologie sont celles de [34-38] et [44-48] dont elles représentent 17,77%. Nos résultats rejoignent ceux des études antérieures dont celles de **Boufaida et al., (2017)** ; **Abdesselem et al., (2018)** ; **Guanqun (2020)**. Il a été rapporté que le système immunitaire s'affaiblit avec l'âge dans les études de **Agarwal et Busse (2010)** ; **Shaw et al., (2010)**. Cet affaiblissement concerne les réponses contre les agents étrangers et s'accompagne avec une perte de tolérance contre les antigènes du soi **Gruver et al., (2007)** ; **Duggal et al., (2013)**. L'âge est donc un risque important pour le développement d'une atteinte auto-immune. La tranche d'âge comprise

entre 49 et 62 ans représente 33,33% de la population d'étude. Cette tranche d'âge se caractérise par une prédominance de femmes qui représentent 66,66%. Les femmes dans cette période d'âge présentent des symptômes communs entre la ménopause et l'HT. Par conséquent, ces signes confondus peuvent masquer l'hypofonction thyroïdienne. Les patientes par la suite ne consultent pas ce qui retarde le diagnostic de l'HT chez elles **Zechmann et Haufe, (2012) ; Herold, (2017)**.

3. Pathologies associées

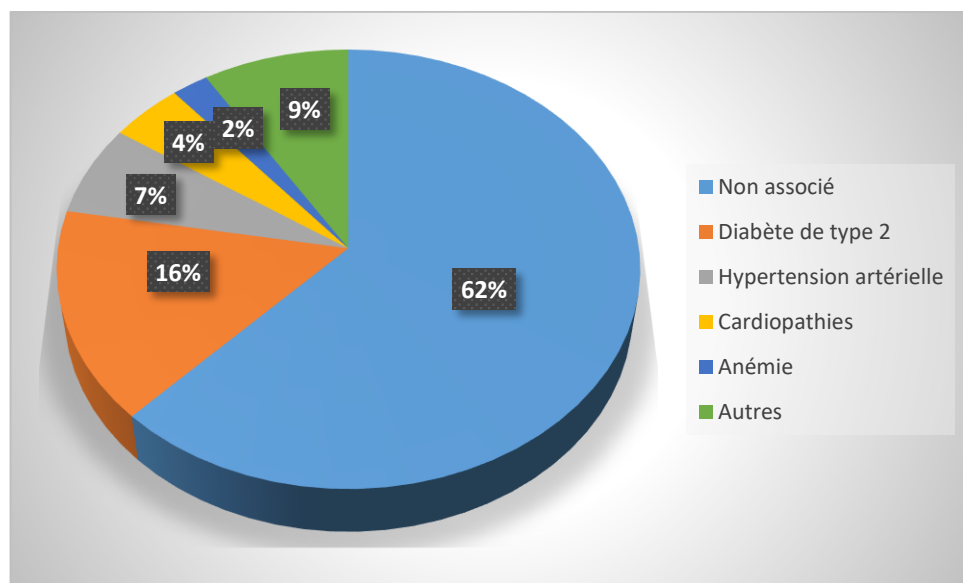


Figure 24 : Répartition des cas selon les maladies associées au statut pathologique des patients.

Les cas de thyroïdite recueillis ont été classés suivant leur statut pathologique (associé ou non à d'autres pathologies). Les cas atteints uniquement de thyroïdite (statut non associé) représentent la majorité (environ 62%). Les pathologies rencontrées dans le groupe étudié sont le diabète de type 2 « DNID » (7 cas), l'hypertension artérielle « HTA » (3 cas), des cardiopathies (2 cas), l'anémie (1 cas), l'allergie (2 cas), l'arthrose (1 cas) et l'insuffisance surrénalienne (1 cas).

L'atteinte des patients par le DNID précède leur atteinte par l'HT chez les 7 cas. Ces résultats concordent avec ceux de **Al-Geffari et al., (2013)**. Une présence d'autoanticorps anti-TPO et anti-Tg a été observée chez des patients atteints de DNID (22 % et 3,5 % respectivement) **Kochkar, (2008)**. Dans l'étude de **Parlițeanu et Cheta, (2021)**, l'atteinte par

l'HT était significativement plus élevée dans une population atteinte de DNID composée de 5064 patients.

L'association de l'hypertension artérielle à l'HT peut être expliquée par l'influence de la baisse du taux des hormones thyroïdiennes dont ces dernières jouent un rôle important dans la régulation de la pression artérielle. Il a été démontré que l'hypertension artérielle est fréquente dans l'hypothyroïdie dans les études de **Kotsis *et al.*, (2007)** ; **Cai *et al.*, (2011)**. Des études ont démontré que l'HT peut être un facteur de risque au développement des pathologies susmentionnées sauf l'allergie **Singh *et al.*, (2008)** ; **Ochs *et al.*, (2008)** ; **Bouabdellaoui *et al.*, (2018)** ; **Braunstein, (2020)** ; **Jerome (2020)** ; **Romdhane *et al.*, (2020)** ; **Khamal Doghri, (2020)**. Par manque de détails sur les pathologies associées que nous avons citées, on ne peut déduire leur relation avec l'HT.

4. Statut de la TSH

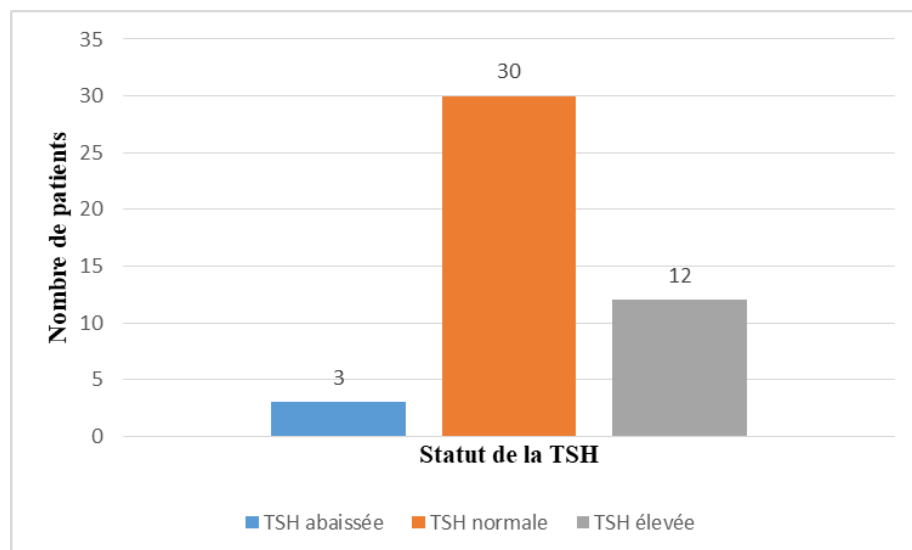


Figure 25 : Le statut de la TSH présenté chez les patients d'HT.

Les patients avec des taux normaux de TSH étaient au nombre de 30. Les cas avec des taux élevés étaient au nombre de 12 et seulement 3 avaient des taux faibles. Les rapports en TSH et les taux d'hormones thyroïdiennes mesurées nous ont permis de déterminer le stade d'avancement de l'HT chez les patients. En outre, le statut de la TSH chez certains patients a été influencé par le traitement de lévothyroxine qui régule le taux de la thyroxine insuffisamment sécrétée par la thyroïde.

5. Stades d'HT chez les patients

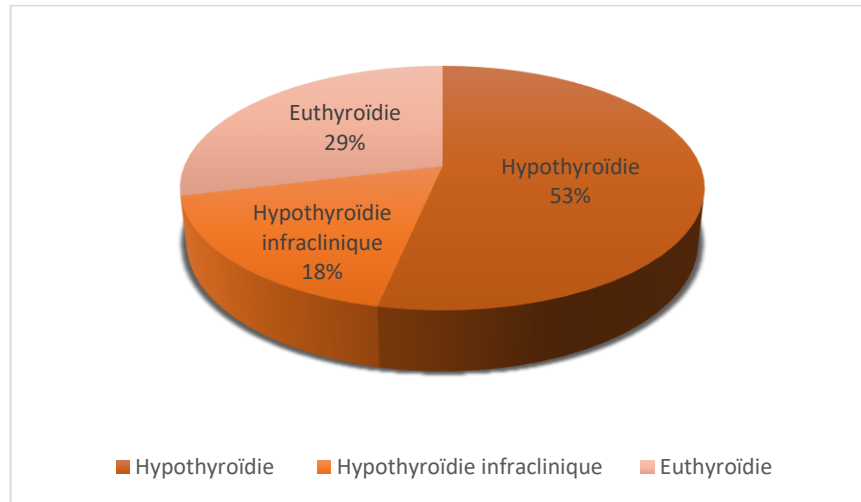


Figure 26 : Les différents stades de l'HT chez les patients.

Les patients avec un statut euthyroïdien représentent 29 % du total. Les patients avec une hypothyroïdie infraclinique représentent 18 %, et la majorité des patients, soit 53%, ont présentés une hypothyroïdie avec 1 patient présentant une hyperthyroïdie transformée en hypothyroïdie avec le temps. Ces résultats sont en accord avec l'étude de **Boufaïda *et al.*, (2017)**.

6. Indice de Masse Corporelle (IMC)

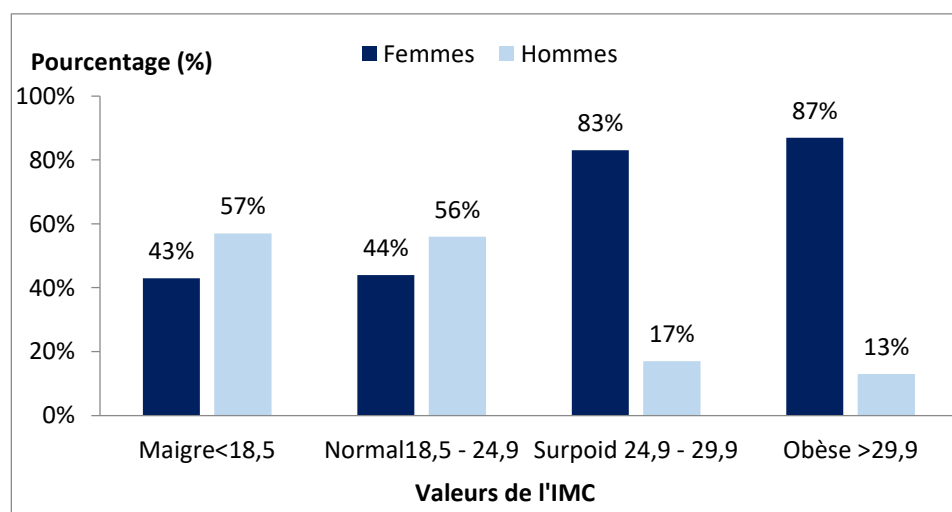


Figure 27 : Répartition des cas suivant l'indice de masse corporelle (IMC).

Notre population d'étude avait un IMC variable avec peu de cas ayant un IMC inférieur à la normale. Dans ce dernier groupe représentant 15,55% du totale, les patients étaient de deux catégories, ceux nouvellement diagnostiqués avec un statut euthyroïdien et ceux déjà malade et sous traitement. Les cas avec un IMC dans les normes représentent 40 %. Dans ce groupe existe ceux avec un statut thyroïdien normal (euthyroïdie ou fonction thyroïdienne traitée) et ceux avec une hypothyroïdie infraclinique. Les personnes en surpoids et obèses étaient majoritairement des femmes. Le groupe des personnes en surpoids représente 26,66% et le groupe des obèses 17,77%. On a observé que les cas de ce dernier groupe avait en moyenne une fonction thyroïdienne perturbée, sauf pour certains. Nos résultats rapportent que l'IMC peut être influencé par le statut thyroïdien et rejoignent ceux de **Reinehr *et al.*, (2008) ; Poplawska *et al.*, (2014) ; Valea *et al.*, (2018).**

L'hypothyroïdisme s'accompagne avec une réduction du rythme métabolique, des réactions thermogènes et des dépenses énergétiques. Il a été associé à un plus grand risque d'obésité. Des changements dans les taux d'hormones thyroïdiennes ont des conséquences importantes sur la masse corporelle des individus **Knudsen *et al.*, (2005)**. Les traitements substitutifs, comme la levothyroxine, ont un effet important dans la prévention des effets de l'hypothyroïdie sur le poids. Ceci reste tout de même dépendant de la bonne dose à prescrire **Sanyal et Raychaudhuri, (2016)**.

La relation entre l'HT et l'IMC n'est pas bien élucidée. En effet, la masse grasseuse à son tour influence la fonction thyroïdienne. Elle influe les taux de TSH en augmentant sa production **Rotondi *et al.*, (2011)**. Il a été démontré que la perte de poids corrélait significativement avec la diminution des taux sérique de TSH et d'fT3 dans l'étude de **Biondi (2010)**. Une augmentation dans cette masse influence également la production de leptine, qui augmente en conséquent. La leptine a été rapportée comme hormone associée à un plus grand risque d'atteinte auto-immune **Tsigalou *et al.*, (2020)**. En effet, une réduction de cette masse s'accompagne avec un statut inflammatoire réduit et une diminution de production de cytokines et d'adipokines dont la leptine **Sanyal et Raychaudhuri, (2016)**. L'obésité est donc bien un facteur de risque pour l'HT tout comme l'HT pour l'obésité **Marzullo *et al.*, (2010)**.

7. Statut de la 25(OH) vitamine D

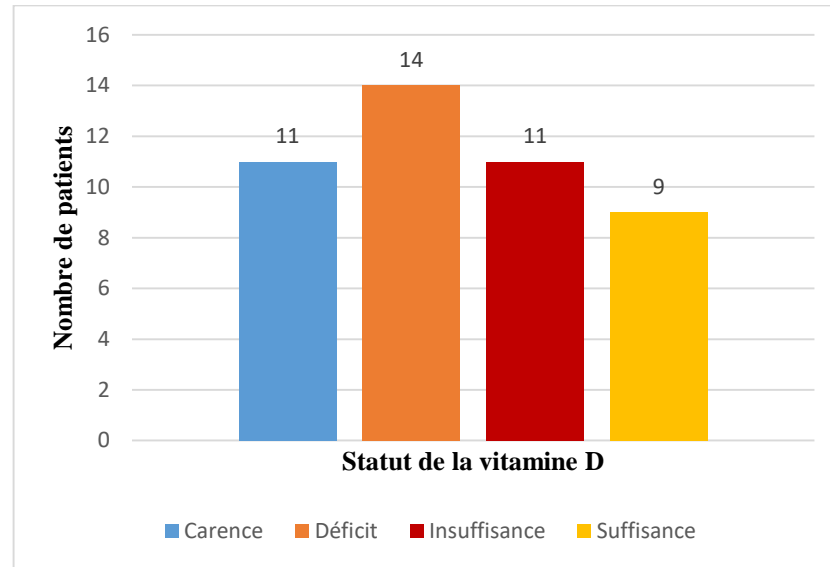


Figure 28 : Statut de la vitamine D chez les patients d'HT.

Les patients avec un statut vitaminique suffisant représente 20 %, dont 3 hommes et 6 femmes. Cependant, le statut hypovitaminique était majoritaire dont 36 patients sur 45 avaient une hypovitaminose D (soit 80%). Dans ce groupe, 31,11% des cas avaient un déficit (14 cas), 24,44 % des patients avaient une carence (11 cas), de même, 24,44 % des cas avaient une insuffisance en vitamine D (11 cas). Ces résultats reflètent, tout de même, une hypovitaminose D chez les cas de HT et sont en accord avec ceux de **Tamer et al., (2011)**; **Mackawy et al., (2013)** ; **Mansournia et al., (2014)** ; **Unal et al., (2014)** ; **Maciejewski et al., (2015)** ; **Kim D et al., (2016)** ; **Ke et al., (2017)** ; **De Pergola et al., (2018)**. Nos résultats sont en désaccord avec ceux de **Goswami et al., (2009)** ; **Effraimidis et al., (2012)** ; **Yasmeh et al., (2016)**, où les études n'ont montré aucune association significative entre les deux traits étudiés.

La possibilité que la déficience en vitamine D soit impliquée dans le développement de l'HT a été rapportée. Cela a été expliqué par le rôle important de la vitamine D dans la régulation des LT CD4+ de type 1 (Th1), Th2 et Th17, et dans la régulation de la sécrétion d'INF- γ , IL-4, IL-17 avec son action immunomodulatrice. Lors d'une atteinte par l'HT, les taux physiologiques normaux de la vitamine D peuvent diminués le nombre des LT CD4+ de type 1 qui ont un rôle fondamental dans la manifestation physiopathologique de la maladie en exerçant un effet inhibiteur sur ces dernières. Cependant, lors d'une déficience dans le statut vitaminique, cet effet protecteur diminue selon **Nalbant et al., (2017)**.

8. Sexe et vitamine D

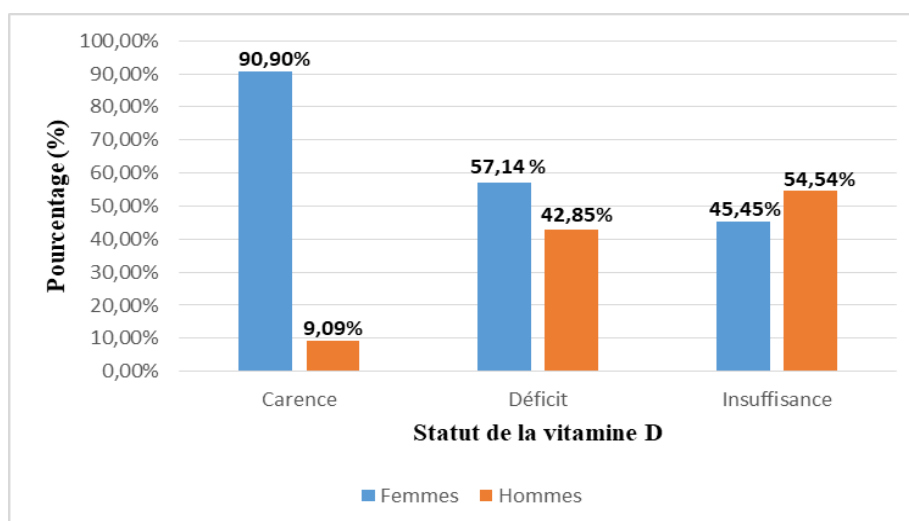


Figure 29 : Statut de la vitamine D selon le sexe.

Une différence entre les deux sexes a été constatée par rapport à l'hypovitaminose D (<30 ng/ml) exprimé par les patients. Les résultats montrent que 90,90% des femmes de la population avaient une carence, 57,14% avaient un déficit alors que 45,45% avaient une insuffisance. La moyenne du statut sérique de la vitamine D dans le groupe des femmes est de $13,98 \pm 14,07$ ng/ml. Tandis que 54,54% des hommes de la population avaient une insuffisance, 42,85% avaient un déficit mais la carence n'est observée que chez 9,09% d'entre eux. La moyenne du statut vitaminique dans le groupe des hommes est de $23,20 \pm 9,96$ ng/ml. Cette différence a été déjà observée dans plusieurs études antérieures comme celles de **Borissova et al., (2013)** ; **Bozkurt et al., (2013)** ; **Handor et al., (2014)** ; **Verdoia et al., (2015)** ; **Al-Horani et al., (2016)**. Peu d'études ont rapporté le contraire **Johnson et al., (2012)** ; **Al Quaiz et al., (2018)**.

L'exposition au soleil est un élément essentiel pour une synthèse vitaminique optimale. Des facteurs minimisant cette exposition variant entre les hommes et les femmes (rythme de vie, sédentarité, port du voile, crème solaire...etc.) pourraient expliquer cette différence observée dans l'étude de **Shaw (2016)**. Une bonne partie des femmes incluses dans notre étude était des femmes au foyer et toutes étaient voilées. Des informations supplémentaires sur leur mode de vie et leur régime alimentaire doivent être complétées pour avoir une meilleure compréhension des faits. Peu d'études se sont portées sur le statut vitaminique des femmes portant le voile ou des vêtements couvrants comparées à celles qui ne le sont pas. Des études comme celles de **Guzel et al., (2001)** ; **Goaziou et al., (2011)** ; **Al-Yatama et al., (2019)** ; ont

déclarées une différence significative et une corrélation positive entre l'exposition au soleil et le statut vitaminique de ces femmes. Or dans celles de **Islam *et al.*, (2006)** ; **Alyahya (2020)**, aucune différence entre les voilées et les non-voilées n'a été observée.

En outre, il a été rapporté que l'effet inhibiteur de la vitamine D exercé sur les LT CD4+ de type 1, expliqué préalablement, est marqué plus chez les femmes que chez les hommes dans l'étude de **Aubart (2018)**. Par conséquent en cas d'hypovitaminose les femmes vont alors présenter un statut vitaminique plus déficient que les hommes.

La masse adipeuse qui peut varier entre les deux sexes pourrait contribuer à expliquer cette différence. Les femmes présentent effectivement une masse grasseuse plus importante que celle des hommes. Comme la vitamine D est une molécule liposoluble, elle a tendance à être absorbée par le tissu adipeux, ce qui diminue sa biodisponibilité dans le sang. En conséquence, plus la masse adipeuse augmente, plus le taux sérique de la vitamine D diminue **Lagunova *et al.*, (2009)** ; **Muscogiuri *et al.*, (2019)**.

9. Age et vitamine D

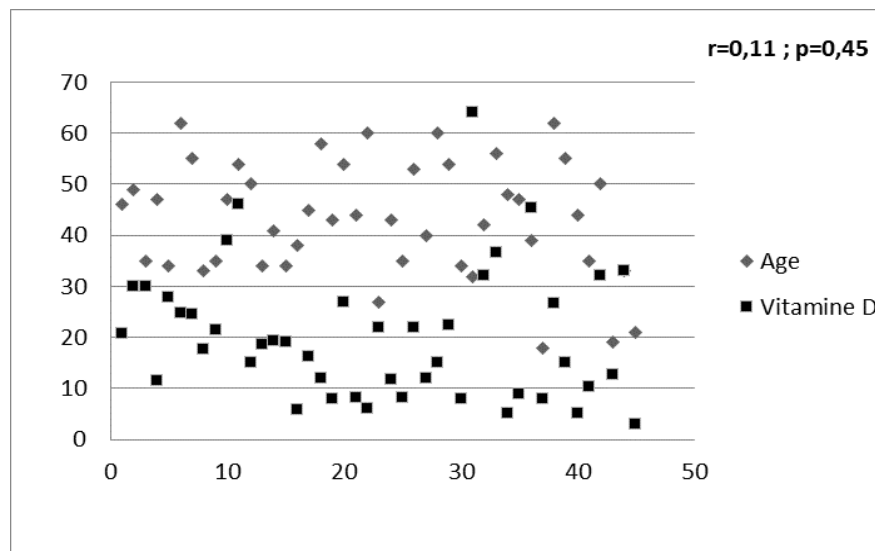


Figure 30 : Corrélation des deux variables âge et statut de la vitamine D.

Les cas les plus carencés avaient un âge moyen de $40,27 \pm 12,96$ ans et un IMC variable. Les patients déficitaires avaient un âge moyen de $40,42 \pm 10,71$ ans alors que l'âge moyen des patients avec une insuffisance était de $47 \pm 12,27$ ans. Le groupe des patients avec un statut normal présentait un âge moins dispersé de $44,66 \pm 8,68$ ans. Les patients en insuffisance et ceux avec une suffisance étaient en moyenne plus âgés.

Dans notre groupe, aucune corrélation n'a été observée entre l'âge et le statut de la vitamine D ($r=0,11$; $p=0,45$). Portée sur la différence de sexe, une légère corrélation positive a été observé chez le groupe des hommes ($r=0,32$) or non significative ($p=0,37$). Dans l'étude de **Annweiler *et al.*, (2016)** une association entre l'âge et la vitamine D a été rapporté. La carence en vitamine D touche toutes les classes d'âge, mais sa prévalence est plus élevée chez les sujets âgés de plus de 65 ans. La baisse des concentrations de 7-déhydrocholestérol dans la peau induisant la diminution de la synthèse cutanée de la vitamine D, la régression de la fonction rénale ainsi que le mode de vie sédentaire de ces sujets sont les causes les plus connues ce qui a été rapporté dans les études de **Bischoff-Ferrari *et al.*, (2008)** ; **Michos (2010)** ; **Nadir (2010)** ; **Maier *et al.*, (2013)** ; **Gallagher, (2013)** ; **Raynaud-Simon *et al.*, (2014)**. Nos résultats montrent qu'il n'existe pas de corrélation linéaire entre l'âge et la vitamine D et que toute catégorie d'âge peut être touchée par une hypovitaminose D. Il est possible qu'une telle corrélation puisse apparaître si elle a été analysée par tranches d'âge. Les résultats de **Lagunova *et al.*, (2009)** ; **Rabenberg *et al.*, (2015)** étaient en accord avec les nôtres.

10. Stades d'HT et vitamine D

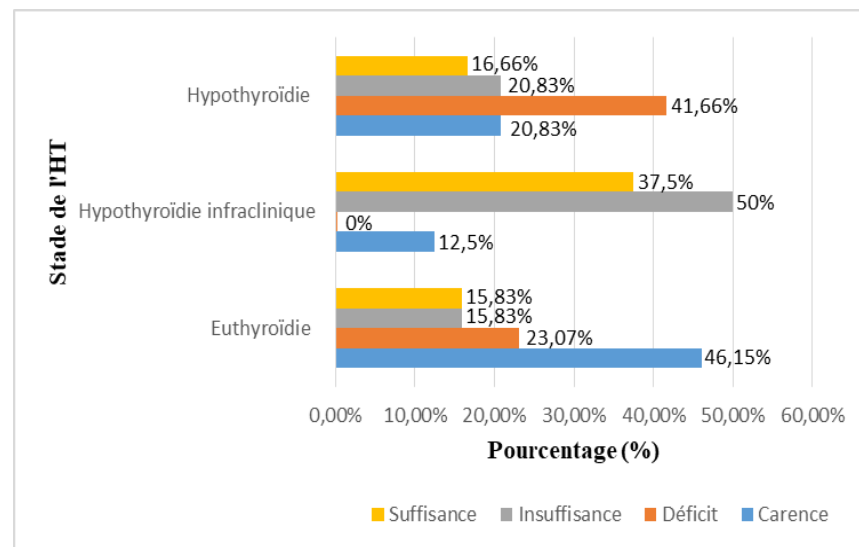


Figure 31 : Le statut de la vitamine D selon les différents stades d'HT.

Les résultats montrent un statut vitaminique variable entre les différents stades de l'HT. Le déficit en vitamine D était observé chez 41,66 % des patients avec un statut hypothyroïdien. Dans le stade d'euthyroïdie, 46,15% des patients avaient une carence en vitamine D, alors que dans le stade de l'hypothyroïdie infraclinique, 50% des patients avaient une insuffisance en vitamine D. Ceci reflète une variation dans le degré de l'hypovitaminose D durant les différents

stades d'HT. Ces résultats sont en accord avec ceux de **Bozkurt *et al.*, (2013)** ; **Mansournia *et al.*, (2014)** ; **Ke *et al.*, (2017)** qui ont démontré une corrélation entre la sévérité de l'hypovitaminose et le degré de l'HT avec une diminution du volume de la glande. Cependant, d'autres études n'ont pas trouvé de différences significatives comme celles de **Tamer *et al.*, (2011)** ; **Unal *et al.*, (2014)**.

11. Autoanticorps et vitamine D

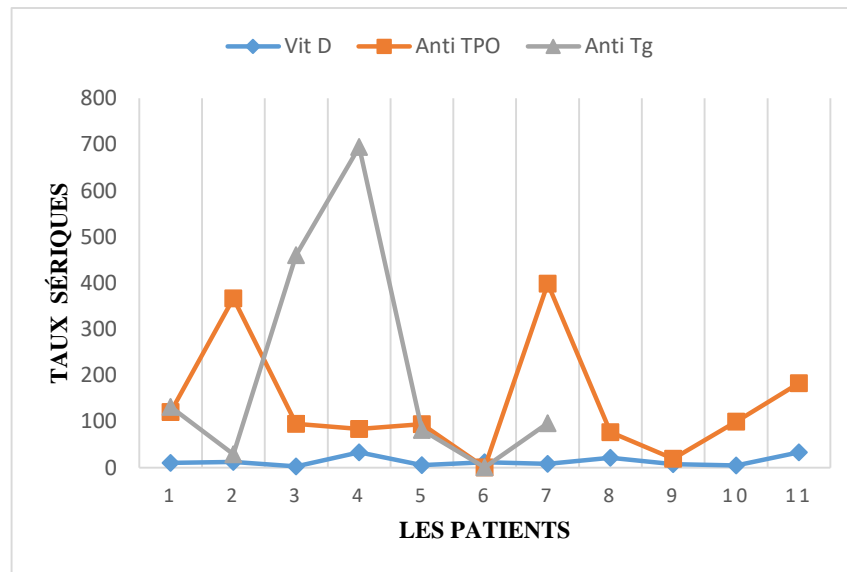


Figure 32 : La comparaison des taux des autoanticorps anti-TPO et anti-Tg avec le taux de la vitamine D mesuré.

Les patients ayant les résultats des taux des autoanticorps anti-TPO, anti-Tg et de la 25(OH)D sont au nombre de 11. Ces derniers sont ceux mesurés en 2021. On remarque selon les courbes que le taux des autoanticorps est élevé par rapport au taux de la 25(OH)D de chaque patient. Ces résultats sont en accord avec ceux de **Kivity *et al.*, (2011)** ; **Tamer *et al.*, (2011)** ; **Bozkurt *et al.*, (2013)** ; **Shin *et al.*, (2014)** ; **Muscogiuri *et al.*, (2016)**. En outre, une présence d'une dysfonction thyroïdienne a été notée. Ces résultats peuvent être expliqués par la diminution de la concentration de la vitamine D dans la pathogénicité d'HT. Tandis que d'autres études n'ont observé aucune corrélation telle que celle de **Mansournia *et al.*, (2014)** ou au contraire, une corrélation positive a été rapporté chez le groupe des hommes dans l'étude de **Yasmeh *et al.*, (2016)**.

D'autres études de **Mazokopakis *et al.*, (2007)** ; **Dizdar *et al.*, (2016)** ont démontré que la supplémentation en vitamine D dans les doses thérapeutiques est associée à une réduction significative des titres d'anticorps anti-TPO chez les patients atteints d'HT.

Conclusion et perspectives

La thyroïdite d'Hashimoto a une prévalence qui varie selon l'âge, le sexe et l'IMC. Elle touche plus les femmes que les hommes et affecte une population adulte, notamment celle comprise entre 30 et 50 ans. Elle peut s'exprimer seule ou associée à d'autres pathologies comme le diabète type 2 et l'hypertension artérielle.

Notre étude a mis en évidence une hypovitaminose D chez les cas de thyroïdite. Elle est plus sévère chez les femmes que chez les hommes et varie avec les différents stades de développement de la maladie. Son implication dans la rupture de tolérance du tissu thyroïdien et son degré de signifiante ne peut être conclut. Cette hypovitaminose D diffère d'un individu à un autre et semble indépendante de l'âge, du statut pathologique ou de l'IMC.

À cause de la crise sanitaire, le temps et moyens limités, les objectifs de cette étude n'ont pas pu être tous concrétisés. Des analyses supplémentaires étaient nécessaires d'une part, pour mieux apprécier le statut vitaminique des patients, d'autres part pour évaluer la relation entre la production d'autoanticorps et le statut de la vitamine D.

Le nombre limité de cas, le manque de données et le groupe témoin non complété étaient des obstacles limitant une bonne déduction du lien entre l'hypovitaminose D et la thyroïdite d'Hashimoto.

Des études explorant d'autres catégories d'âges (enfants, adolescents et sujets âgées) avec un nombre important de sujets seront souhaitables pour mieux caractériser la relation entre l'hypovitaminose D et la survenue de la thyroïdite d'Hashimoto. D'autres évaluant le statut vitaminique D dans la population algérienne sont à envisager.

Références

Bibliographiques

- ❖ Abdesselem H., Jemal M., Kandara H., Kammoun I. et Ben Salem L. (2018). Thyroïdite de Hashimoto : évaluation des connaissances d'un groupe de patientes sur leur maladie *Annales d' Endocrinologie*. 79(4), P: 296-297.
- ❖ Agarwal S. et Busse P.J. (2010). Innate and adaptive immunosenescence. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 104(3), P: 183–190.
- ❖ Agmon-Levin N., Theodor E., Segal R.S., Shoenfeld Y. (2013). Vitamin D in Systemic and Organ-Specific Autoimmune Diseases. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*.45, P: 256–266.
- ❖ Ajjan R.A. et Weetman A.P. (2015). The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis: further developments in our understanding. *Horm Metab Res*. 47, P: 702–710.
- ❖ Al Quaiz A.M., Kazi A., Fouda M. et Alyousefi N. (2018). Age and gender differences in the prevalence and correlates of vitamin D deficiency. *Archives of Osteoporosis*. 13(1), P: 1-11.
- ❖ Alyahya K. O. (2020). Poor dietary consumption and limited sun exposure are risk factors for vitamin D deficiency in premenopausal Kuwaiti women: A cross-sectional study. *Qatar Medical Journal*, 2020(1).
- ❖ Al-Geffari, M., Ahmad, N. A., Al-Sharqawi, A. H., Youssef, A. M., AlNaqeb, D., & Al-Rubeaan, K. (2013). Risk Factors for Thyroid Dysfunction among Type 2 Diabetic Patients in a Highly Diabetes Mellitus Prevalent Society. *International Journal of Endocrinology*. 2013, P :1–6.
- ❖ Al-Horani H., Abu Dayyih W., Mallah E., Hamad M., Mima M., Awad R., et Arafat T. (2016). Nationality, Gender, Age, and Body Mass Index Influences on Vitamin D Concentration among Elderly Patients and Young Iraqi and Jordanian in Jordan. *Biochemistry Research International*. 2016, P:1–8.
- ❖ Al-Yatama F. I., AlOtaibi F., Al-Bader M. D., et Al-Shoumer K. A. (2019). The Effect of Clothing on Vitamin D Status, Bone Turnover Markers, and Bone Mineral Density in Young Kuwaiti Females. *International Journal of Endocrinology*. 2019, P :1–10.
- ❖ Amiri S. (2020). La carence en vitamine D touche une grande partie de la population. Mais que sait-on de son lien avec les troubles de la thyroïde ? *Nutrients*. 12(3): 789.
- ❖ Amrein K., Scherkl M. et Malle O. (2020). Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *European Journal of Clinical Nutrition*. 74, P: 1498–1513.
- ❖ Annweiler C., Drouet M., Duval G.T., Paré P.Y., Leruez S., Dinomais M., Milea D. (2016). Circulating vitamin D concentration and age-related macular degeneration: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 88, P: 101-12.

- ❖ Anyetei-Anum C.S., Roggero V.R. et Allison L.A. (2018). Thyroid hormone receptor localization in target tissues. In *Journal of Endocrinology*. 237(1), P: R19–R34.
- ❖ Apfelbaum M., Romon M., Dubus. (2020). Les dix meilleures sources de vitamine D. *Dictionnaire de diététique et de nutrition*. Editeur : Masson. 2009.
- ❖ Aranow C. (2011). Vitamin D and the immune system. *J. Investig. Med.* 59, P: 881–886.
- ❖ Ates I., Altay M., Yilmaz F. M., Topcuoglu C., Yilmaz N., Berker D., et Guler S. (2016). The impact of levothyroxine sodium treatment on oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis. *European Journal of Endocrinology*, 174(6), P: 727–734.
- ❖ Aubart F.C. (2018). Hormones et système immunitaire. Sorbonne Université-Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Hôpital de Pitié-Salpêtrière. CIMI-UMRS.1135.
- ❖ Bahn Chair R.S., Burch H.B., Cooper D.S., *et al.* (2011). Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. 21(6), P : 593-646.
- ❖ Balucan F.S., Morshed S.A. et Davies T.F. (2013). Thyroid autoantibodies in pregnancy: their role, regulation and clinical relevance. *J Thyroid Res.* 291, P: 228-238.
- ❖ Benjamens S., Dullaart R. P. F., Sluiter W. J., Rienstra M., Van Gelder I. C., et Links, T. P. (2017). The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment. *European Journal of Endocrinology*. 177(1), P: 9–14.
- ❖ Bikle D.D. (2014). Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem. Biol.* 21, P: 319–329.
- ❖ Biondi B. (2010). Thyroid and Obesity: An Intriguing Relationship. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(8), P : 3614–3617.
- ❖ Bischoff-Ferrari H.A., Can U., Staehelin H.B., *et al.* (2008). Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients. *Bone*. 42(3), P:597–602.
- ❖ Borissova A.-M. ., Shinkov A., Vlahov J., Dakovska L., Todorov T., Svinarov D., et Kassabova L. (2013). Vitamin D status in Bulgaria—winter data. *Archives of Osteoporosis*. 8(1-2).
- ❖ Bouabdellaoui L., Lazar N., Salhi H., et El Ouahabi H. (2018). Insuffisance surrénalienne primitive de l'adulte à propos de 8 cas. *Annales D'Endocrinologie*. 79(4), P : 404.
- ❖ Boufaïda N., Marhari H., El Ouahabi H. (2017). Thyroïdite d'Hashimoto : à propos de 106 cas. *Annales d'Endocrinologie*. 78 (4) ; P 265.

- ❖ Bouley R., Lu H. A.J., Nunes P., Silva N. Da, McLaughlin M., Chen Y., et Brown D. (2011). Calcitonin Has a Vasopressin-like Effect on Aquaporin-2 Trafficking and Urinary Concentration. *Journal of the American Society of Nephrology*. 22, P: 59–72.
- ❖ Bozkurt N.C. Karber B. Ucan B. Sahin M. Cakal E. Ozbek M. Delibasi T. (2013). The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocr. Pract.* 19, P: 479–484.
- ❖ Braunstein E.M. (2020). *Évaluation d'une anémie. Édition Professionnelle Du Manuel MSD*. 2021.
- ❖ Braverman L.E., Cooper D.S. et Kopp P.A. (2020). *Werner and Ingbar's the Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 11 Ed. Philadelphie. P : 48-74.
- ❖ Cai Y., Ren Y. et Shi, J. (2011). Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data. *Hypertension Research*, 34(10), P : 1098–1105.
- ❖ Cai Y.-J., Wang F., Chen Z.-X., Li L., Fan H., Wu Z.-B., Ge J.-F., Hu W., Wang Q.-N., et Zhu, D.-F. (2018). Hashimoto's thyroiditis induces neuroinflammation and emotional alterations in euthyroid mice. *Journal of Neuroinflammation*. 15(1).
- ❖ Caturegli P., De Remigis A. et Rose N.R. (2014). Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 13(4–5), P: 391–397.
- ❖ Carvalho G. A. de, Perez C. L. S., et Ward L. S. (2013). Utilização dos testes de função tireoidiana na prática clínica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 57(3), P : 193–204.
- ❖ Chao G., Zhu Y., et Fang L. (2020). Correlation Between Hashimoto's Thyroiditis-Related Thyroid Hormone Levels and 25-Hydroxyvitamin D. *Frontiers in Endocrinology*, 11. Department of General Practice, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University, Hangzhou, China.
- ❖ Charles M.I., David M.C., Serge J., Kim S.M., Ann E. (2001). Scintigraphic Features of Autoimmune Thyroiditis. *De Papp Education Exhibit - Continuing Medical Education*. 21,(4).
- ❖ Choi Y.M., Kim W.G., Kim T.Y., Bae S.J., Kim H.K., Jang E.K. Jeon M.J., Han J.M., Lee S.H., Baek J.H., Shong Y.K. et Kim W.B. (2014). Low levels of serum vitamin D3 are associated with autoimmune thyroid disease in pre-menopausal women. *Thyroid*. 24, P: 655–661.
- ❖ Christakos S., Lieben L., Masuyama R. et Carmeliet G. (2014). Vitamin D endocrine system and the intestine. *Bonekey Rep.* 3: 496.

- ❖ Clarke M.V., Russell P.K., Findlay D.M., Sastra S., Anderson P.H., Skinner J.P., Atkins G.J., Zajac J.D. et Davey R.A. (2015). A Role for the Calcitonin Receptor to Limit Bone Loss During Lactation in Female Mice by Inhibiting Osteocytic Osteolysis. *Endocrinology*. 156 (9), P: 3203–3214.
- ❖ Cogni G., et Chiovato L. (2013). An overview of the pathogenesis of thyroid autoimmunity. *Hormones*, 12(1), P: 19–29.
- ❖ Conrad K., Schöbner W., Hiepe F., Fritzler M.J. (2011). Autoantibodies in Organ Specific Autoimmune Diseases: A Diagnostic Reference. *Autoantigens, Autoantibodies, Autoimmunity*. (8), Berlin. P: 2-3.
- ❖ Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., Hauger B.R., Kloos R.T., Lee S.L., Mandel S.J., Mazzaferri E.L., McIver B., Pacini F., Schlumberger M., Sherman S.I., Steward D.L. et Tuttle R.M. (2010). Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 20, P: 674 – 675.
- ❖ Cordeiro A., Souza L.L., Einicker-Lamas M. et Pazos-Moura C.C. (2013). Non-classic thyroid hormone signalling involved in hepatic lipid metabolism. *Journal of Endocrinology*. 216 (3), P: R47-R57.
- ❖ Cyprian F., Lefkou E., Varoudi K., et Girardi G. (2019). Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Frontiers in Immunology*, 10.
- ❖ D’Aurizio F., Villalta D., Metus P., Doretto P., Tozzoli R. (2015). Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmun. Rev.* 14(5), P : 363-369.
- ❖ Davey R.A et Findlay D.M. (2013). Calcitonin: Physiology or Fantasy. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28 (5), P : 973–979.
- ❖ David M., Brostoff J., Roth D.B., Roitt I.; *Immunologie; Traduction de la 7^{ème} édition anglaise : Pierre L. Masson ; 2007.*
- ❖ De Carvalho G., Perez C. et Ward L. (2013). The clinical use of thyroid function tests. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 57, P:193–204.
- ❖ De Luca F., Santucci S., Corica D., Pitrolo E., Romeo M., et Aversa T. (2013). Hashimoto’s thyroiditis in childhood: presentation modes and evolution over time. *Italian Journal of Pediatrics*, 39(1), 8.
- ❖ De Pergola G., Triggian, V., Bartolomeo N., Giagulli, V. A., Anelli M., Masiello M., Candita V., De Bellis D., et Silvestris F. (2018). Low 25 Hydroxyvitamin D Levels are Independently Associated with Autoimmune Thyroiditis in a Cohort of Apparently

Healthy Overweight and Obese Subjects. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets (Formerly Current Drug Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 18(6), 646–652.

- ❖ Dizdar O., Simsek Y., Cakir I., Yetmis M., Baspinar O., et Gokay F. (2016). Effects of Vitamin D treatment on thyroid autoimmunity. *Journal of Research in Medical Sciences*. 21(1), 85.
- ❖ Djennane M., et Souberbielle J.-C. (2015). Update on vitamin D. *Batna Journal of Medical Sciences (BJMS)*, 2(1), P: 7–12.
- ❖ Dohee K. (2017). The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. P: 330-714.
- ❖ Donato R., Sorci G., Riuzzi F., Arcuri C., Bianchi R., Brozzi F., Tubaro C., Giambanco I., (2009). S100B's double life: Intracellular regulator and extracellular signal. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 1793(6); P:1008-1022.
- ❖ Donna N. (2008). *The Autoimmune Epidemic*, New York, P 32–35.
- ❖ Dragin N., Bismuth J., Cizeron-Clairac G., Biferi M.G., Berthault C., Serraf A., Nottin R., Klatzmann D., Cumao A., Barkats M., Le Panse R. et Berrih-Aknin S. (2016). Estrogen-mediated downregulation of AIRE influences sexual dimorphism in autoimmune diseases. *J Clin Invest*. 126(4), P: 1525-1537.
- ❖ Duggal N. A., Upton J., Phillips A. C., Sapey E., et Lord J. M. (2013). An age-related numerical and functional deficit in CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi}B cells is associated with an increase in systemic autoimmunity. *Aging Cell*, 12(5), P: 873–881.
- ❖ Effraimidis G., Badenhop K., Tijssen J.G., Wiersinga W.M. (2012). Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity. *European Journal of Endocrinology*. 167, P: 43–48.
- ❖ Effraimidis G. et Wiersinga W.M. (2014). Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *European Journal of Endocrinology*. 170, P: 241–252.
- ❖ Ehlers M. et Schott M. (2014). Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer: are they immunologically linked? *Trends Endocrinol Metab*. 25, P: 656-64.
- ❖ Eleonore F. et Richard W. (2017). Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and extra-Thyroidal Diseases. *Frontiers in Immunology*. 8, P: 150-521.

- ❖ Fairweather D., Frisancho-Kiss S. et Rose N.R. (2008). Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *Am J Pathol.* 173, P: 600–609.
- ❖ Feldman D, Krishnan A.V., Swami S., Giovannucci E, Feldman B.J. (2014). The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nature Reviews Cancer.* 14 (5), P: 342-357.
- ❖ Felsenfeld A.J. et Levine B.S. (2015). Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten? *Clin Kidney Journal.* 8, P: 180–187.
- ❖ Feng M., Li H., Chen S.F., Li W.F. et Zhang F.B. (2013). Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis. *Endocrine.* 43(2). P: 318-26.
- ❖ Fountoulakis S. et Tsatsoulis A. (2004). On the pathogenesis of autoimmune thyroid disease: a unifying hypothesis. *Clin Endocrinol.* 60, P: 397–409.
- ❖ Freitas J.E. (2000). Therapeutic options in the management of toxic and nontoxic nodular goiter. *SeminNucl Med.* 30(2), P: 88-97.
- ❖ Gaitonde D.Y., Rowley K.D. et Sweeney L.B. (2012). Hypothyroidism : an update *South African Family Practice.* 54(5), P: 384-390.
- ❖ Gallagher J.C. (2013). Vitamin D and Aging. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 42(2), P: 319–332.
- ❖ Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., Hennessey J.V., Klein I., Mechanick J.I., *et al.* (2012) Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *EndocrPract.* 18, P: 988–1028.
- ❖ Gleicher N. et Barad D.H. (2007). Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 28, P :1–6.
- ❖ Goaziou M.F.L., Contardo G., Dupraz C., Martin A., Laville M., Schott-Pethelaz A.M. (2011). Risk factors for vitamin D deficiency in women aged 20-50 years consulting in general practice: a cross-sectional study. *European Journal of General Practice.* 17, P:146–152.
- ❖ Goswami R., Marwaha R.K., Gupta N., Tandon N., Vishnubhatla S., Tomar N., Ray D., Kanwar R. et Agarwal R. (2009). Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians : a community based survey. *British Journal of Nutrition.* 102, P: 382-386.
- ❖ Gruver A.L., Hudson L.L., Sempowski G.D. (2007). Immunosenescence of ageing. *J Pathol.* 211(2): P: 144–156.

- ❖ Guanqun C., Yue Z., Lizheng F. (2020). Correlation Between Hashimoto's Thyroiditis-Related Thyroid Hormone Levels and 25-Hydroxyvitamin D. *Frontiers in Endocrinology*, 11. Department of General Practice, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University.
- ❖ Guéry J.C. (2010). Impact des œstrogènes sur le système immunitaire. Le GEMVI dans les congrès. INSERM U563, Centre de Physiopathologie de Toulouse-Purpan (CPTP). CHU Purpan, Toulouse.
- ❖ Guzel R., Kozanoglu E., Guler-Uysal F., Soyupak S., Sarpel T. (2001). Vitamin D Status and Bone Mineral Density of Veiled and Unveiled Turkish Women. *Journal of women's health & gender based medicine*. 1(8), P: 765-769.
- ❖ Handor N., Elalami S. et Chabraoui L. (2014). Dosage de la 25 OH vitamine D: expérience du laboratoire central de biochimie clinique du Centre Hospitalier Ibn Sina. *Pan African Medical Journal*, 17. 17(152), P : 1-4.
- ❖ Hasham H. et Tomer Y. (2012). Genetic and epigenetic mechanisms in thyroid autoimmunity. *Immunologic Research*. 54(1-3), P: 204-213.
- ❖ Haussler M.R., Whitfield G.K., Kaneko I., Haussler C.A. Hsieh D., Hsieh J.C. Et Jurutka, P.W. (2012). Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcified Tissue International*. 92, P: 77-98.
- ❖ Heaney R.P. (2012). Vitamin D-baseline status and effective dose. *New England Journal of Medicine*, 367(1), P: 77-78.
- ❖ Herold G.I.M. (2017). *Hämatologie (Audible Audio Edition)*: Gerd Herold, Birgit Richter, Dr. Simon Grau: Books. (n.d.). [Www.amazon.com](http://www.amazon.com). Retrieved October 12, 2021.
- ❖ Hewison M. (2010). Vitamin D and the Immune System: New Perspectives on an Old Theme. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 39, P: 365-379.
- ❖ Hewison M. (2012). An update on vitamin D and human immunity. *Clinical Endocrinology*. 76, P: 315-325.
- ❖ Hewison M. (2012). Vitamin D and the Immune System: New Perspectives on an Old Theme. *REVIEW ARTICLE*. 38, (1), P: 125-139.
- ❖ Hii C. et Ferrante A. (2016). The Non-Genomic Actions of Vitamin D. *Nutrients*, 8(3), 135.
- ❖ Hillary S., Balasubramanian S.P. (2017). Anatomy of the thyroid, parathyroid, pituitary and adrenal gland. *Surgery*. 35(10), P: 537-541.

- ❖ Hiromatsu Y., Satoh H., Amino N. (2013). Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. *Hormones*. 12, P: 12–8.
- ❖ Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A., Gordon C. M., Hanley D. A., Heaney R. P., Murad M. H., Weaver C. M., et Endocrine Society. (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(7), P: 1911–1930.
- ❖ Hyppönen E., Läärä E., Reunanen A., Järvelin M. R., et Virtanen S. M. (2001). Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet (London, England)*, 358(9292), P : 1500–1503.
- ❖ Iglesias P., Bayon C., Mendez P., Gancedo, P. G., Grande C., et Diez J. J. (2001). Serum insulin-like growth factor type 1, insulin-like growth factor-binding protein-1, and insulin-like growth factor-binding protein-3 concentrations in patients with thyroid dysfunction. *Clinical Research Reports*. 11, P: 1043–1048.
- ❖ Islam Z., Akhtaruzzaman M., et Lamberg-Allardt C. (2006). Hypovitaminosis D is common in both veiled and nonveiled Bangladeshi women. *Asia Pac J Clin Nutr*, 15(1), P: 81–87.
- ❖ Iyer P. C., Cabanillas M. E., Waguespack S. G., Hu M. I., Thosani S., Lavis V. R., Busaidy N. L., Subudhi S. K., Diab A., et Dadu R. (2018). Immune-Related Thyroiditis with Immune Checkpoint Inhibitors. *Thyroid*, 28(10), P: 1243–1251.
- ❖ Jerome M.H.(2020). Thyroïdite d'Hashimoto (Thyroïdite auto-immune; thyroïdite lymphocytaire chronique). David Geffen School of Medicine at UCLA.
- ❖ Johnson L.K., Hofsø D. et Hjelmæsæth J. (2012). Impact of gender on vitamin D deficiency in morbidly obese patients: a cross-sectional study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 66, P: 83–90.
- ❖ Johnson L.E. (2020). Carence et dépendance à la vitamine D (Rachitisme; Ostéomalacie). University of Arkansas for Medical Sciences.
- ❖ Kamen D.L., Cooper G.S., Bouali H., Shaftman S.R., Hollis B.W. et Gilkeson G.S. (2006). Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 5(2), P: 114–7.
- ❖ Kamen D.L. et Tangpricha V. (2010). Vitamin D and molecular actions on the immune system: Modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med*. 88, P: 441–450.

- ❖ Kawashima A., Tanigawa K., Akama T., Yoshihara A., Ishii N. et Suzuki K. (2011). Innate immune activation and thyroid autoimmunity. *J Clin EndocrinolMetab.* 96, P :3661–71.
- ❖ Ke W., Sun T., Zhang Y., He L., Wu Q., Liu J., et Zha B. (2017). 25-Hydroxyvitamin D serum level in Hashimoto’s thyroiditis, but not Graves’ disease is relatively deficient. *Endocrine Journal*, 64(6), P: 581–587.
- ❖ Khamal Doghri S. (2020). Cas clinique : les manifestations rhumatologiques lors de la thyroïdite d’Hashimoto. *Annales D’Endocrinologie*, 81(4), 315.
- ❖ Kim D. (2016). Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto’s thyroiditis. *Hormones.* 15, P: 385–393.
- ❖ Kim D. (2017). The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(9).
- ❖ Kivity S., Agmon-Levin N., Zisappl M., Shapira Y., Nagy E. V., Dankó K., Szekanecz Z., Langevitz P., Shoenfeld Y. (2011). Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cellular & Molecular Immunology.* 8, P: 243–247.
- ❖ Kleine B. et Rossmanith W.G. (2016). *Hormones and the Endocrine System,Textbook of Endocrinology.* Suisse. P: 240-241.
- ❖ Kmieć P. et Sworczak K. (2015). Vitamin D in thyroid disorders. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 123(7), P: 386–93.
- ❖ Knudsen N., Laurberg P., Rasmussen L.B., Bulow I., Perrild H., Ovesen L. et Jorgensen T. (2005). Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metab.* 90(7) P: 4019–4024.
- ❖ Kochkar, R., Nsiri, B., Aouni, Z., Mezigh, C., Machghoul, S., et Ghazouani, E. (2008). Dysthyroïdie auto-immune infraclinique et diabète. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*, 23(6), P : 386–388.
- ❖ Kotsis V., Alevizaki M., Stabouli S., Pitiriga V., Rizos Z., Sion M., et Zakopoulos N. (2007). Hypertension and hypothyroidism: results from an ambulatory blood pressure monitoring study. *Journal of Hypertension*, 25(5), P ; 993–999.
- ❖ Kravchenko V., Tovkay O., Rakov O., et Tronko M. (2021). Epidemiology of Autoimmune Thyroiditis. *International Journal Of Endocrinology.* 17 (2), P: 136-44.
- ❖ Kravets I. (2016). Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 93(5), P: 363-370.

- ❖ Krull I. et Brändle M.(2013). Hyperthyroïdie: diagnostic et traitement. *Forum Med Suisse*. 13(47), P : 954–960.
- ❖ Lagunova Z., Porojnicu A.P, Lindberg F., Hexeberg S. et Moan J. (2009). The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer research*. 29(9), P: 3713-3720.
- ❖ Latina A., Gullo D., Trimarchi F., Benvenga S. (2013). Hashimoto's Thyroiditis: Similar and Dissimilar Characteristics in Neighboring Areas. Possible Implications for the Epidemiology of Thyroid Cancer. *PLoS ONE*. 8(3), P 5-450.
- ❖ Le Guern V. (2020). Hormones sexuelles et auto-immunité. *La Presse Médicale Formation*. 1(1) ; P : 36-21.
- ❖ Luster M., Duntas L.H. et Wartofsky L. (2019). The Thyroid and Its Diseases, In: *Thyroid Hormone Resistance Syndromes*. Springer. P:741-742.
- ❖ Maciejewski A., Wójcicka M., Roszak M., Losy J., et Łącka K. (2015). Assessment of Vitamin D Level in Autoimmune Thyroiditis Patients and a Control Group in the Polish Population. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 24(5), P: 801–806.
- ❖ Mackawy A.M., Al-Ayed B.M., Al-Rashidi B.M. (2013). Vitamin D deficiency and its association with thyroid disease. *Int J Health Sci*. 7, P: 267–275.
- ❖ Maier S., Sidelnikov E., Dawson-Hughes B., *et al.* (2013). Before and after hip fracture, vitamin D deficiency may not be treated sufficiently. *Osteoporos Int*. 24(11), P: 2765–2773.
- ❖ Maitra A. (2014). The endocrine system. In: Kumar V, Abbas. AK, Aster JC, editors. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 9th ed., Vol. II. Philadelphia: Elsevier Saunders. P: 1082-105.
- ❖ Makariou S., Liberopoulos E.N., Elisaf M. et Challa A. (2011). Novel roles of vitamin D in disease: What is new in 2011? *European Journal of Internal Medicine*. 22(4), P: 355–362.
- ❖ Mallet E. (2013). Comment mieux comprendre le métabolisme de la vitamine D ? *Réalités pédiatriques*181. Faculté de Médecine à Rouen,Centre de référence des maladies rares du calcium et du phosphore et CIC INSERM 204, ROUEN.
- ❖ Mansournia N., Mansournia M.A., Saeedi S. et Dehghan J. (2014). The association between serum 25OHD levels and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *J. Endocrinol. Investig*. 37, P: 473–476.
- ❖ Marco A. et Palazzo F. (2017). Thyroid disorders: Goitre and thyroid cancer. *Medicine*. 45(8), P: 517-522.

- ❖ Margaret P.R.(2019). Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease.Proceedings of the Nutrition Society ,78, P: 34–44.
- ❖ Marzullo P., Minocci A., Tagliaferri M. A., Guzzaloni G., Di Blasio A., De Medici C., Aimaretti G., et Liuzzi, A. (2010). Investigations of Thyroid Hormones and Antibodies in Obesity: Leptin Levels Are Associated with Thyroid Autoimmunity Independent of Bioanthropometric, Hormonal, and Weight-Related Determinants. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(8), P: 3965–3972.
- ❖ Mathieu C. (2011). Vitamin D and the immune system: getting it right. *IBMS BoneKEy*. 8, P: 178–186.
- ❖ Mazokopakis E. E., Papadakis J. A., Papadomanolaki M. G., Batistakis A. G., Giannakopoulos T. G., Protopapadakis E. E., et Ganotakis E. S. (2007). Effects of 12 Months Treatment with l-Selenomethionine on Serum Anti-TPO Levels in Patients with Hashimoto’s Thyroiditis. *Thyroid*, 17(7), P: 609–612.
- ❖ McLeod D.S. et Cooper D.S. (2012). The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*. 42, P: 252–265.
- ❖ Melmed S. (2012). *Williams Textbook of Endocrinology* | ScienceDirect. (2012). Scimedirect.com.
- ❖ Melmed S., Auchus R.J., Goldfine A.B., Koenig R.J. et Rosen C.J. (2020). *William’s Textbook of Endocrinology*. 14 ème Ed. Canada. P: 338-363.
- ❖ Merlino L.A., Curtis J., Mikuls T.R., Cerhan J.R., Criswell L.A. et Saag K.G. (2004). Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women’s Health Study. *Arthritis Rheum*. 50, P: 72–77.
- ❖ Michos E.D., Reis J.P., Melamed M.L. (2010). Vitamin D status and cardiovascular health: a 2009 update. *Open Clin Chem J*. 3, P: 51-59.
- ❖ Mikos H., Mikos M., Obara-Moszynska M. et Niedziela M. (2014). The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD). *Endokrynol Pol*. 65, P: 150–155.
- ❖ Mintziori G., Anagnostis P., Toulis K.A., Goulis D.G. (2012). Thyroid diseases and female reproduction. *Minerva Med*. 103(1), P :47–62.
- ❖ Mosaad Y.M., Hammad E.M., Fawzy Z., *et al.* (2014). Vitamin D receptor gene polymorphism as possible risk factor in rheumatoid arthritis and rheumatoid related osteoporosis. *Hum Immunol*. 75, P: 452-61.

- ❖ Mullur R., Liu Y., et Brent G.A. (2014). Thyroid Hormone Regulation Of Metabolism. *Physiol Rev.* 94, P: 355–382.
- ❖ Muscogiuri G., Mitri J., Mathieu C., Badenhoop K., Tamer G., Orio F., Mezza T., Vieth R., Colao A. et Pittas A. (2014). Mechanisms in Endocrinology: Vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. *European Journal of Endocrinology.* 171, P: R101–R110.
- ❖ Muscogiuri G., Mari D., Prolo S., Fatti L.M., Cantone M.C., Garagnani P., Arosio B., Di Somma C., Vitale G. (2016). 25 Hydroxyvitamin D deficiency and its relationship to autoimmune thyroid disease in the elderly. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 13(9), 850.
- ❖ Muscogiuri G., Barrea L., Somma C. D., Laudisio D., Salzano C., Pugliese G., de Alteriis G., Colao A., et Savastano S. (2019). Sex Differences of Vitamin D Status across BMI Classes: An Observational Prospective Cohort Study. *Nutrients,* 11(12), 3034. P: 1-12.
- ❖ Nadir M.A., Szwejkowski B.R., Witham M.D. (2010). Vitamin D and cardiovascular prevention. *Cardiovasc Ther.* 28: P: 5-12.
- ❖ Nalbant A., Aydin A., Karacan A., Onmez A., Tamer A., et Cinemre H. (2017). Association of vitamin D insufficiency/deficiency with thyroid artery Doppler ultrasonography in patients with Hashimoto thyroiditis. *Pakistan Journal of Medical Sciences,* 33(2), P: 295–299.
- ❖ Ngo S.T., Steyn F.J. et McCombe P.A. (2014). Gender differences in autoimmune disease. *Frontiers in Neuroendocrinology.* 35, P: 347–369.
- ❖ Ni W., Watts S.W., Ng M., Chen S., Glenn D.J. et Gardner D.G. (2014). Elimination of vitamin D receptor in vascular endothelial cells alters vascular function. *Hypertension.* 64, P: 1290–1298.
- ❖ Nikolic T. et Roep B.O. (2013). Regulatory Multitasking of Tolerogenic Dendritic Cells—Lessons Taken from Vitamin D3-Treated Tolerogenic Dendritic Cells. *Front Immunol.* 4, 113.
- ❖ Niroomand M., Fotouhi A., Irannejad N. et Hosseinpanah F. (2019). Does high-dose vitamin D supplementation impact insulin resistance and risk of development of diabetes in patients with pre-diabetes? A double-blind randomized clinical trial. *Diabetes. Res Clin Pract.* 148, P: 1-9.
- ❖ Nishikawa M., Yasuda K., Takamatsu M., Abe K., Okamoto K., Horibe K., Mano M., Nakagawa K., Tsugawa N, Hirota Y., Horie T., Hinoi E., Okano T., Ikushiro S,

- Toshiyuki S. (2020). Generation of novel genetically modified rats to reveal the molecular mechanisms of vitamin D actions. *Scientific Reports*. 10(1), 5677.
- ❖ Nordin B.E.C., Morris H.A. et Anderson P. (2014). The physiological basis of metabolic bone disease. USA. P: 187-198.
 - ❖ Norman A.W. (2008). From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 88, (2), P491–499.
 - ❖ Ochs, N., Auer, R., Bauer, D. C., Nanchen, D., Gussekloo, J., Cornuz, J., & Rodondi, N. (2008). Meta-analysis: Subclinical Thyroid Dysfunction and the Risk for Coronary Heart Disease and Mortality. *Annals of Internal Medicine*, 148(11), 832.
 - ❖ Ota H., Amino N., Morita S., Kobayashi K., Kubota S., Fukata S., Kamiyama N. et Miyauchi A. (2007). Quantitative measurement of thyroid blood flow for differentiation of painless thyroiditis from Graves' disease. *Clin Endocrinol*. 67, P: 41–45.
 - ❖ Paroder-Belenitsky M., Maestas M.J., Dohn O., Nicola J.P., Reyna-Neyra A., Follenzi A., Dadachova E., Eskandari S., MarioAmzel L. et Carrasco N. (2011). *Proc Natl Acad Sci USA*. 108, P: 17933 – 17938.
 - ❖ Peng C. C.-H., Huai-En Chang R., Pennant M., Huang H.-K., et Munir, K. M. (2019). A Literature Review of Painful Hashimoto Thyroiditis: 70 Published Cases in the Past 70 Years. *Journal of the Endocrine Society*, 4(2).
 - ❖ Pilz S., Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, Cavalier E, Pieber T.R., Lappe J.M., Grant W.B., Holick M.F, Dekker J.M. (2011). Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clinical endocrinology* 75 (5), P: 575-584.
 - ❖ Plum L.A. et DeLuca H.F. (2010). Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 9, P: 941–955.
 - ❖ Popławska-Kita A., Siewko K., Telejko B., Kościuszko-Zdrodowska M., Hryniewicka J., Szelachowska M., Milewski R. et Górska M.(2014). Body mass analysis in patients with Hashimoto thyroiditis. *Prog Health Sci, Body mass gain in autoimmune thyroiditis*. 4(1), P: 18-23.
 - ❖ Prietl B., Treiber G., Pieber T.R., Amrein K. (2013). Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 5(7), P: 2502–2521.
 - ❖ Prygiel O. (2012). *Anatomie et Physiologie*. Belgique. P : 238-240.
 - ❖ Pyzik A., Grywalska E., Matyjaszek-Matuszek B., et Roliński J. (2015). Immune Disorders in Hashimoto's Thyroiditis: What Do We Know So Far? *Journal of Immunology Research*, 2015, P: 1–8.

- ❖ Rabenberg, M., Scheidt-Nave C., Busch M.A. Rieckmann N. Hintzpeter B. et Mensink G.B.M. (2015). Vitamin D status among adults in Germany – results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC Public Health*. 15(641), P: 1-15.
- ❖ Rayman M.P. (2019). Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proceedings of the Nutrition Society*, 78, P: 34–44.
- ❖ Raynaud-Simon A., Rolland Y., et Souberbielle J.C. (2014). Vitamine D chez la personne âgée: pourquoi ? Quand ? Comment ? *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 28 (2), P: 123-129.
- ❖ Reinehr T., Isa A., Soussa G., Dieffenbach R. et Andler W. (2008). Thyroid hormones and their relation to weight status. *Horm Res*. 70(1), P: 51-57.
- ❖ Romdhane W., Baya W., Ben Fredj Ismail F., Ben Hassine I., Anoun J., Mzabi A., Karmani M., Rezgui A., et Laouani Kechrid C. (2020). Association de la thyroïdite de Hashimoto aux maladies auto-immunes dans un service de médecine interne. *Annales D'Endocrinologie*, 81(4), P: 346.
- ❖ Rosen C.J., Adams J.S., Bikle D.D., et al. (2012). The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 33, P: 456–492.
- ❖ Ross M.H. et Pawlina W. (2011). *Histology a text and atlas with correlated cell and molecular biology*. 6ème ed. Philadelphie. P : 755–760.
- ❖ Ross M.H. et Pawlina W. (2016). *Histology a text and atlas with correlated cell and molecular biology*. 7ème ed. Philadelphie. P: 757–762.
- ❖ Rotondi M., Magri F. et Chiovato L. (2011). Thyroid and obesity: not a one-way interaction. *J Clin Endocrinol Metab*. 96, P: 344–346.
- ❖ Runia T. F., Hop W. C. J., De Rijke Y. B., Buljevac D., et Hintzen R. Q. (2012). Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis. *Neurology*, 79(3), P: 261–266.
- ❖ Sanyal D. et Raychaudhuri M. (2016). Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian J Endocr Metab*. 20; P: 554-557.
- ❖ Schlingmann K. P., Kaufmann M., Weber S., Irwin A., Goos C., John U., Misselwitz J., Klaus G., Kuwertz-Bröking E., Fehrenbach H., Wingen A. M., Güran T., Hoenderop, J. G., Bindels R. J., Prosser D. E., Jones G., et Konrad M. (2011). Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *The New England Journal of Medicine*, 365(5), P: 410–421.

- ❖ Schroeder A.C. et Privalsky M.L. (2014). Thyroid hormones, T3 and T4, in the brain. *Frontiers in endocrinology* 5(40).
- ❖ Schwegler J. et Lucius R. (2013). *Le corps humain : anatomie et physiologie*. 5 ème ed. France. P: 82-85.
- ❖ Selmi C., BrunettaE., Raimondo M.G., MeroniP.L. (2012). The X chromosome and the sex ratio of autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. 11, P: A531–A537.
- ❖ Shaw A.C., Joshi S., Greenwood H., Panda A., Lord J.M. (2010). Aging of the innate immune system. *Curr Opin Immunol*. 22(4) P: 507–513.
- ❖ Shaw N. J. (2016). Prevention and treatment of nutritional rickets. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 164, P: 145–147.
- ❖ Shin D.Y. Kim K.J., Kim D., Hwang S., Lee E.J. (2014). Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase antibody in autoimmune thyroiditis. *Yonsei Medical Journal*, 55(2), 476. P: 476–481.
- ❖ Siklar Z., Karata D., Doǵu F., Hacıhamdioǵu G.B., Ikincio G.A. et Berbero G.M. (2016). Regulatory T Cells and Vitamin D Status in Children with Chronic Autoimmune Thyroiditis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 8, P: 276–281.
- ❖ Singh S., Duggal J., Molnar J., Maldonado F., Barsano C. P., et Arora R. (2008). Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: A meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, 125(1), P: 41–48.
- ❖ Sinha R.A., Singh B.K. et Yen P.M. (2018). Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*. 14 (5), P: 259-269.
- ❖ Siriweera E. H., et Ratnatunga N. V. I. (2010). Profile of Hashimoto’s Thyroiditis in Sri Lankans: Is There an Increased Risk of Ancillary Pathologies in Hashimoto’s Thyroiditis? *Journal of Thyroid Research*, 2010, P: 1–5.
- ❖ Sonali Rajesh Saraf, Nitin M. Gadgil, SheetalYadav, Alka D. Kalgutkar. (2018). Importance of combined approach of investigations for detection of asymptomatic Hashimoto Thyroiditis in early stage. *Journal of Laboratory Physicians*, 10(03), P: 294–298.
- ❖ Staii A., Mirocha S., Todorova-Koteva K., Glinberg S. et Jaume J.C. (2010). Hashimoto thyroiditis is more frequent than expected when diagnosed by cytology which uncovers a pre-clinical state. *Thyroid Research*. (3):11.
- ❖ Tagoe C.E., Sheth T., Golub E., Sorensen K. (2019). Rheumatic associations of autoimmune thyroid disease: a systematic review. *Journal ClinRheumatol*. 38(7), P: 1801-1809.

- ❖ Takahashi N., Udagawa N. et Suda T. (2014). Vitamin D Endocrine System and Osteoclasts. *Bonekey Reports*. 3.
- ❖ Tamer G., Arik S., Tamer I., Coksert D. (2011). Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 21(8), P: 891-896.
- ❖ Tissandié E., Guéguen Y., Lobaccaro J.M.A, Aigueperse J., et Souidi M. (2006). Vitamin D: Metabolism, regulation and associated diseases. *Med Sci*. 22, (12). P: 1095-1100.
- ❖ Tomer Y. (2014). Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics. *Annu Rev Pathol*. 9, P: 147–56.
- ❖ Tsiaras W.G et Weinstock M.A. (2011). Factors Influencing Vitamin D Status. *Acta Derm Venereol*. 91, P : 115-124.
- ❖ Tsigalou C., Vallianou N., et Dalamaga M. (2020). “Autoantibody production in obesity: is there evidence for a link between obesity and autoimmunity?” *Current Obesity Reports*. 9(3), P: 245-254.
- ❖ Unal A.D., Tarcin O., Parildar H., Cigerli O., Eroglu H., Demirag N.G. (2014). Vitamin D deficiency is related to thyroid antibodies in autoimmune thyroiditis. *Central-European journal of immunology*. 39(4); P: 493–479.
- ❖ Urena-Torres P., et Souberbielle J. (2014). Pharmacologic Role of Vitamin D Natural Products. *Current Vascular Pharmacology*, 12(2), P: 278–285.
- ❖ Valdes S., Maldonado-Araque C., Lago-Sampedro A., Lillo J.A., Garcia-Fuentes E., Perez Valero V., *et al.* (2017). Population-based national prevalence of thyroid dysfunction in Spain and associated factors: diabetes study. *Thyroid*. 27, P: 156–66.
- ❖ Valea A., Carsote M., Moldovan C. et Georgescu C. (2018). Chronic Autoimmune Thyroiditis And Obesity *Archives of the Balkan Medical Union*. 53(1), P: 64-69.
- ❖ Vargas U. H. et Morales S.E. (2015). Role of Thyroid Hormones in Different Aspects of Cardiovascular System. *Endocrinol Metab Synd*. 4(2).
- ❖ Verdoia M., Schaffer A., Barbieri L., Di Giovine G., Marino P., Suryapranata H., et De Luca G. (2015). Impact of gender difference on vitamin D status and its relationship with the extent of coronary artery disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 25(5), P : 464–470.
- ❖ Vitti M.D., Rago T., Mazzeo S., Brogioni S., Lampis M., De Liperi A., Bartolozzi C., Pinchera A. et Martino E. (2014). Thyroid blood flow evaluation by color-flow dopplersonography distinguishes Graves' disease from Hashimoto's thyroiditis Paolo. *Journal of Endocrinological Investigation* 18, P: 857–861.

- ❖ Wacker M. et Holick M.F. (2013). Vitamin D Effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 5, P : 111–148.
- ❖ Weetman A., De Groot L.J. (2016). Autoimmunity to the thyroid gland. *Thyroid Disease Manager*. Endotext.
- ❖ Wichman J., Winther K. H., Bonnema S. J., et Hegedüs L. (2016). Selenium Supplementation Significantly Reduces Thyroid Autoantibody Levels in Patients with Chronic Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*, 26(12), P: 1681–1692.
- ❖ Wiersinga W.M., Duntas L., Fadeyev V., Nygaard B. et Vanderpump M.P. (2012). ETA guidelines: the use of LT4 + LT3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 1, P: 55-71.
- ❖ Wojcicka A., Duncan Bassett J.H. et Williams G.R. (2013). Mechanisms of action of thyroid hormones in the skeleton. *Biochimica et Biophysica Acta*. 7, P: 3979-3986.
- ❖ Woolf N. (1998). *Pathology basic and systemic*. London : WB Sanders.
- ❖ Wrzosek M., Łukaszkiwicz J., Wrzosek M., Jakubczyk A., Matsumoto H., Pitkiewicz P., Radziwoń-Zaleska M., Wojnar M. et Nowicka G. (2013). Vitamin D and the central nervous system *Pharmacological Reports*. 65, P: 271-278.
- ❖ Wrzosek M., Łukaszkiwicz J., Wrzosek M., Jakubczyk A., Matsumoto H., Pitkiewicz P., Radziwoń-Zaleska M., Wojnar M. et Nowicka G. (2013). Vitamin D and the central nervous system *Pharmacological Reports*. 65, P: 271-278.
- ❖ Xie J., Guo J., Kanwal Z., Wu M., Lv X., Ibrahim N. A., Li P., Buabeid M. A., Arafa E.-S. A., et Sun Q. (2020). Calcitonin and Bone Physiology: In Vitro, In Vivo, and Clinical Investigations. *International Journal of Endocrinology*, 2020, P: 1–20.
- ❖ Xiong J., He Z., Zeng X., Zhang Y. et Hu Z. (2014). Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 32, P: 174-81.
- ❖ Yasmeh J., Farpour F., Rizzo V., Kheradnam S., et Sachmechi, I. (2016). Hashimoto thyroiditis not associated with vitamin d deficiency. *Endocrine Practice: Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 22(7), P: 809–813.
- ❖ Young B., O’Dowd G. et Woodford P. (2014). *Wheater’s Functional Histology A Text and Colour Atlas*. 6 ème ed. USA. P:323-325.
- ❖ Zaletel K., et Gaberscek S. (2011). Hashimotos Thyroiditis: From Genes to the Disease. *Current Genomics*, 12(8), P: 576–588.

- ❖ Zandman-Goddard G., Peeva E. et Shoenfeld Y. (2007). Gender and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 6, P: 366–72.
- ❖ Zechmann C. M. et Haufe S. E. (2012). Nuklearmedizinische und radiologische Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenerkrankungen. *Der Radiologe*, 52(7), P: 661–678.
- ❖ Zhou C., Lu F., Cao K., Xu D., Goltzman D. et Miao D. (2008). Calcium-independent and 1,25(OH)₂ D₃-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1 alpha-hydroxylase knockout mice. *Kidney Int.* 74, P: 170 –179.
- ❖ Zittermann A. et Gummert J.F. (2010). Non classical Vitamin D Actions. *Nutrients.* 2, P: 408-425.

Année universitaire : 2020 - 2021

**Présenté par : BECHIA Camelia Yasmine
BOULKAMH Yousra**

Titre

Exploration de l'hypovitaminose D chez les patients atteints de la thyroïdite d'Hashimoto dans la région de Constantine.

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie Moléculaire et Cellulaire

La thyroïdite d'Hashimoto (HT) est la plus prévalente des maladies auto-immunes. Récemment, des données indiquent qu'il est de plus en plus évident que la vitamine D joue un rôle important dans la réduction de l'incidence des maladies auto-immunes.

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective à visée étiologique dont l'objectif principal était d'étudier la relation entre l'hypovitaminose D et l'HT. Notre étude a été réalisée au laboratoire de Biochimie et d'Immunologie de L'HMRUC et au centre (CCS) de Constantine, pendant une durée de 2 mois. Notre groupe d'étude est composé de 45 patients atteints d'HT. Après la collecte de leurs données, les concentrations sériques de vitamine D (25(OH) vitamine D), de la TSH et des autoanticorps anti-TPO et anti-Tg ont été mesurés chez ces patients.

Nos résultats indiquent que l'HT était plus fréquente chez les femmes représentant 64% du total. Les patients dont la moyenne d'âge est de $40,68 \pm 5,07$ ans sont les plus touchés par l'HT. 53% des patients avaient une hypothyroïdie, 16 % des patients étaient diabétiques (DNID). L'hypovitaminose D était enregistrée chez 80% des patients. Elle est plus marquée chez les femmes que chez les hommes, 31,11% avaient un déficit en vitamine D, 24,44% avaient une carence, de même, 24,44% des patients avaient une insuffisance. La moyenne d'âge des patients présentant une hypovitaminose D étaient de $42,56 \pm 3,84$ ans. Le statut de la vitamine D diffère en fonction de la sévérité de la pathologie.

Une éventuelle relation entre l'hypovitaminose D et l'atteinte par l'HT n'a pas pu être confirmée, une investigation plus approfondie est souhaitable pour caractériser cette relation.

Mots-clefs : Thyroïdite d'Hashimoto, hypovitaminose D, auto-immunité, sexe, âge.

Laboratoires de recherche :

Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire (Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Président : ZERIZER Sakina -Prof. - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Rapporteur : HADDAD Souâd -MA-A - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Co-rapporteur : LAIDOUNI Imene-MC-B- Faculté de médecine, Contantine 3.

Examineur : MECHATI Chahinez-MA-A - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.