



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieure  
et de la Recherche Scientifique  
Université de Tissemsilt



Faculté des Sciences et de la Technologie  
Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme

De Master académique en

Filière : **Sciences Biologiques**

Spécialité : **Biochimie Appliquée**

Présenté par : *M<sup>elle</sup> ABDELALI Nesrine*

*M<sup>elle</sup> OUAR Marwa*

*Thème*

---

## **La relation entre la vitamine D et l'hypothyroïdie chez les femmes enceintes**

---

Soutenu le, 21 juin 2022

**Devant le Jury**

Mr. BEGHALIA Med	Professeur	Président	Univ-Tissemsilt
Mr. DRIS Ibrahim	M.C.B	Examineur	Univ-Tissemsilt
Mr. BEKADA Ahmed	Professeur	Encadrant	Univ-Tissemsilt

**Année universitaire: 2021-2022**

## *Résumé*

La thyroïde est une glande endocrine indispensable pour notre organisme, elle est responsable de la synthèse des hormones thyroïdiennes, qui jouent un rôle très important dans la régulation de plusieurs fonctions dans le corps.

La vitamine D joue un rôle bien plus ubiquitaire dans le métabolisme. Sa principale fonction est d'augmenter les concentrations de calcium et de phosphore dans le sang.

L'insuffisance en vitamine D, devenue un problème mondial de santé, a été observée dans certains troubles auto-immuns préconisant un rôle de l'hypovitaminose D dans l'apparition et la progression de ces maladies auto-immunes. Par ailleurs, il a été rapporté que les patients atteints d'hypothyroïdie, avaient des niveaux de vitamine D plus faibles.

L'objectif de notre étude est de déterminer l'interrelation entre l'apparition de l'hypothyroïdie et la carence en vitamine D notamment chez la femme enceinte.

Nos résultats ont montré qu'un taux sérique inférieur en vitamine D provoque une hypothyroïdie qui peut causer les effets de l'élévation de la TSH chez la femme enceinte conduisant à des risques sur la grossesse, risques périnataux et risques sur le développement neurocognitif du fœtus.

D'autre part, on a constaté dans notre cas, que les patients les plus touchés d'hypothyroïdie sont les sujets âgés et les femmes enceintes.

La prédominance de l'hypovitaminose D pourrait s'expliquer par une faible exposition au soleil, des apports alimentaires moindres en vitamine D et en calcium, les besoins journaliers sont parfois supérieurs aux apports quotidiens recommandés.

**Mots clés :** Vitamine D, Thyroïde, Hypothyroïdie, Hypovitaminose D, TSH.

## *Abstract*

The thyroid gland is an essential endocrine gland for our body, it is responsible for the synthesis of thyroid hormones, which play a very important role in the regulation of several functions in the body.

Vitamin D plays a much more ubiquitous role in metabolism. Its main function is to increase the concentrations of calcium and phosphorus in the blood.

Vitamin D deficiency, which has become a global health problem, has been observed in some autoimmune disorders advocating a role of hypovitaminosis D in the onset and progression of these autoimmune diseases. In addition, it has been reported that patients with hypothyroidism have lower levels of vitamin D.

The objective of our study is to determine the interrelationship between the onset of hypothyroidism and vitamin D deficiency especially in pregnant women.

Our results have shown that a lower serum vitamin D level causes hypothyroidism which can cause the effects of elevated TSH in pregnant women leading to risks on pregnancy, perinatal risks and risks to the neurocognitive development of the fetus.

On the other hand, we found that the patients most affected by hypothyroidism are the elderly and pregnant women.

The predominance of hypovitaminosis D could be explained by low sun exposure, lower dietary intakes of vitamin D and calcium, daily needs are sometimes higher than the recommended daily intakes.

**Keywords:** Vitamin D, Thyroid, Hypothyroidism, Hypovitaminosis D, TSH

## ملخص

الغدة الدرقية هي غدة صماء أساسية لأجسامنا، وهي مسؤولة عن تصنيع هرمونات الغدة الدرقية، والتي تلعب دورًا مهمًا للغاية في تنظيم العديد من الوظائف في الجسم.

يلعب فيتامين د دورًا أكثر انتشارًا في التمثيل الغذائي. وظيفته الرئيسية هي زيادة تركيزات الكالسيوم والفسفور في الدم. لوحظ نقص فيتامين د، الذي أصبح مشكلة صحية عالمية، في بعض اضطرابات المناعة الذاتية التي تدعو إلى دور نقص في ظهور وتطور أمراض المناعة الذاتية هذه. بالإضافة إلى ذلك، تم الإبلاغ عن أن المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية لديهم مستويات أقل من فيتامين د.

الهدف من دراستنا هو تحديد العلاقة المتبادلة بين بداية قصور الغدة الدرقية ونقص فيتامين د خاصة عند النساء الحوامل. أظهرت نتائجنا أن انخفاض مستوى فيتامين د في المصل بسبب قصور الغدة الدرقية الذي يمكن أن يسبب آثار ارتفاع هرمون TSH لدى النساء الحوامل مما يؤدي إلى مخاطر على الحمل ومخاطر ما حول الولادة ومخاطر على النمو العصبي المعرفي للجنين.

من ناحية أخرى، وجدنا أن المرضى الأكثر تضررًا من قصور الغدة الدرقية هم كبار السن والنساء الحوامل. يمكن تفسير هيمنة نقص الفيتامينات D من خلال انخفاض التعرض لأشعة الشمس، وانخفاض المدخول الغذائي من فيتامين D والكالسيوم، فإن الاحتياجات اليومية تكون أحيانًا أعلى من المدخول اليومي الموصى به.

**الكلمات الرئيسية:** فيتامين د، الغدة الدرقية، قصور الغدة الدرقية، نقص فيتامين د، TSH

# Remerciements



Enfin, nous y sommes! C'était vraiment un très long parcours!

♥ Nous sommes reconnaissantes à Allah pour la bonne santé et le bien-être qui ont été nécessaires pour compléter ce travail.

♥ La rédaction de ce mémoire nous a donné l'occasion d'adresser tous nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont ainsi contribué à l'élaboration de ce mémoire pour valider notre master.

Nous tenons à sincèrement remercier :

♥ Notre encadrant « Mr BEKADA AHMED » Professeur à l'université de Tissemsilt, de nous avoir fait l'honneur d'encadrer ce mémoire de fin d'études. Nous le remercions également pour ses conseils, son aide précieuse et pour le temps qu'il nous a consacré. Qu'il trouve ici nos sincères reconnaissances.

♥ Nous remercions « Mr BEGHALIA MOHAMED» Professeur à l'université de Tissemsilt, de nous faire l'honneur de présider le jury de ce travail.

♥ Nous remercions « Dr DRIS IBRAHIM », M.C.B, à l'université de Tissemsilt, d'avoir accepté d'examiner notre travail, c'est pour nous un immense honneur.

♥ Nous remercions « Dr ZEMOUR KAMEL », pour sa bienveillance et son aide précieuse.

♥ Nous remercions « Dr CHAHBAR MOHAMED», pour sa disponibilité et pour le temps qu'il nous a consacré pour l'amélioration de notre travail

♥ Nous tenons à remercier également **ABDELALI SARA**, qui nous a toujours encouragées et incitées à persévérer pour bien réaliser ce travail.

♥ Enfin, nous adressons nos vifs remerciements à nos chères familles, nos amis et camarades qui ont également beaucoup apporté durant tout notre cursus universitaire.



## *Dédicace*

*Je dédie ce cet humble travail ....*

*À moi-même, pour affronter toutes les difficultés pour y arriver ou je suis aujourd'hui,*

*À mes très chers parents.*

*Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont ils ne cessent de me combler. Que dieu leur procure bonne santé et longue vie,*

*À ma très chère sœur DHEKRA, que je remercie de tout mon cœur, pour m'avoir accompagnée, encouragée, aidée et surtout soutenue moralement pendant la réalisation de ce mémoire, qu'elle trouve ici ma profonde reconnaissance et amour,*

*À mes frères MOHAMED et YAAKOUB, avec toute mon affection et ma tendresse*

*À ma chère cousine Dalel , qui a été toujours là pour moi , ainsi que toutes mes cousines,*

*À mes tantes et mes oncles,*

*À mes chères amies MALAK, SILIA, MAHA, MEROUA et SAMIRA,*

*À mon cher binôme NESRINE, qui a été vraiment une source d'énergie positive et de motivation,*

*Je vous dis merci, ce travail est le vôtre.*

**MARWA**



## *Dédicaces*

*J'ai le plaisir de dédier ce modeste travail :*

*À mes deux tendres grands-mères Khadidja et Rouqaya, je sais que vous vouliez toujours me voir réussir et de m'accompagner jusqu'à la fin de mon parcours universitaire, me voici, diplômée, je vous envoie des prières, que Dieu votre miséricorde paix à votre âme.*

### *À MES CHERS PARENTS Aboubakr et Fouzia*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien-être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitte jamais assez puisse Dieu, le très haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.*

### *À MES CHERS FRÈRES*

*Abdelmalek et Abdellah pour leur présence, soutien et encouragements, je vous souhaite de tout cœur beaucoup de réussites, et ensemble on va lever très haut la tête de nos parents.*

### *À MA SŒUR*

*Chahira, que je remercie de tout mon cœur, pour m'avoir accompagnée, encouragée, et soutenue.*

### *À MES TANTES ET À TOUTES LEURS FAMILLES*

*Aicha et Zahira, qui ont toujours été là pour moi.*

### *À MES CHERS ONCLES ET À TOUTES LEURS FAMILLES*

*Abd elmadjide, Said, Mohamed, Ilyas, Mustapha qui m'ont donné le courage pour continuer.*

### *À MES TRÈS CHERS COUSINS*

*Wasila, Sara, Nabila, Manel, Najwa, Marwa, Kenza.*

### *À MON CHER BINÔME*

*Marwa Je te remercie pour ta patience et ta compréhension. Tu resteras toujours ma sœur d'amour.*

*À toute personne que j'aime et à toute personne qui m'aime.*

*Nesrine*

## *Liste des abréviations*

**7-DHC:** 7-déshydrocholestérol.

**25(OH) D :** 25-hydroxyvitamine D ou calcidiol.

**AC :** Anticorps.

**ADN :** Acide désoxyribonucléique

**AJR :** Apport recommandé journalier.

**ANREF :** Les apports nutritionnels et de référence.

**ARNm:** Acide ribonucléique messenger.

**ATC :** Le carcinome anaplasique de la thyroïde.

**ATPase:** Adenosine-triphosphatase.

**CEH :** L'hypothyroïdie centrale.

**CLIA :** ChemiLuminescence.

**CMIA :** Chemiluminescent Microparticle.

**CPBA:** competitive protein-binding assays.

**CT :** cancer de la thyroïde.

**CYP:** Cytochrome P450.

**CYP3A4:** Cytochrome P450 3A4.

**CYP27A1:** 25 hydroxylase.

**CYP27B1:** 25-hydroxyvitamine D 1-alpha-hydroxylase

**D2:** Ergocalciférol.

**D3:** Cholécalficérol.

**DBP:** Vitamin D binding protein.

**DEHAL1:** Iodotyrosine déshalogenase.

**DIT:** Diiodothyrosine.

**ELISA:** Enzyme-Linked immune Sorbent Assay.

**EPH:** Etablissement public hospitalier.

**FGF23:** Fibroblast Growth Factor 23 (facteur de croissance fibroblastique).

**FT3 :** T3 libre.

**FT4 :** Thyroxine libre.

**FTC :** Le cancer folliculaire de la thyroïde.

**g :** Gramme.

**GT:** glande thyroïde.

**H2O2:** peroxyde d'hydrogène.

**HaT :** La thyroïdite de Hashimoto.

**HCG :** l'hormone chorionique gonadotrophique

**HIV :** Virus de l'immunodéficience humaine.

**HTA** : Hypertension artérielle.

**HT**: Hormone thyroïdienne

**I° ou I-** : Iode.

**I -** : iodure.

**ICMA** : immunochimiluminométrique

**IMA** : immunométrie

**IO3 -** : Iodate.

**K+**: Potassium.

**LT4**: Lévothyroxine.

**MIT**: Monoiodothyrosine

**ml** : Millilitre.

**.NA+/I-**: Sodium/iodure.

**NIS**: Symport sodium iodure.

**OFSP** : Office Fédéral de la Santé Publique.

**P450**: Cytochrome P450

**PPT** : Thyroïdite de post-partum.

**PTC** : Cancer papillaire de la thyroïde.

**PTH**: Parathormone ou hormone parathyroïdienne.

**RIA**: Radio Immuno Assays

**rT3** : 3, 5,3-tri-iodothyronine reverse.

**SGT** : Thyroïdite granulomateuse subaiguë.

**T3** : Triiodothyronine.

**T4** : Tétraiodothyronine ou thyroxine.

**TBG**: Thyroxin Binding Globulin.

**TG ou TGB**: Thyroglobuline.

**TPO**: Thyropéroxydase (Thyroïde peroxydase).

**TRH**: Thyriotropine releasing hormone.

**TSH**: Thyroid stimulating hormone.

**TSI**: Immunoglobuline stimulant la thyroïde.

**TTR**: Transthyrétine.

**UVB** : Rayonnement ultraviolet dont la longueur d'onde va de 315 à 280 nm.

**VDBP** : Vitamine D Binding protein (Protéine de liaison à la Vitamine D).

**VDR**: Vitamin D Receptor.

# *Liste des Figures*

## *Partie I : Etude bibliographique*

<b>Figure 1 :</b> Localisation et morphologie de la glande thyroïde _____	3
<b>Figure 2:</b> Les dimensions des lobes thyroïdiens _____	4
<b>Figure 3:</b> vue antérieure montrant la situation de la glande thyroïde et ses rapports avec les vasculaires du cou _____	5
<b>Figure 4:</b> Coupe histologique de la thyroïde _____	7
<b>Figure 5:</b> Schéma représentatif des follicules thyroïdiens en activité (A) et au repos (B) ____	7
<b>Figure 6:</b> Structure des hormones thyroïdiennes _____	8
<b>Figure 7:</b> Biosynthèse des hormones thyroïdiennes _____	10
<b>Figure 8 :</b> Oxydation de l'iodure et iodation de la thyroglobuline _____	11
<b>Figure 9:</b> Schéma de synthèse des hormones thyroïdiennes _____	12
<b>Figure 10:</b> Catabolisme des hormones thyroïdiennes _____	13
<b>Figure 11:</b> Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes T3 etT4_____	14
<b>Figure 12:</b> Les différentes voies d'action des hormones thyroïdiennes _____	15
<b>Figure 13 :</b> Structures chimiques des vitamines D2 et D3 _____	24
<b>Figure 14:</b> Résumé du métabolisme de la Vit D _____	27
<b>Figure 15 :</b> Schéma du métabolisme de la vitamine D3 _____	28
<b>Figure 16:</b> Rôles physiologiques de la vitamine D3 _____	30
<b>Figure 17 :</b> Les changements physiologiques de la fonction thyroïdienne pendant la grossesse _____	38

---

## **Partie II : Etude Expérimentale**

<b>Figure 01 :</b> Répartition de la population étudiée en fonction du sexe.....	47
<b>Figure 02 :</b> Répartition de la population affectée selon l'âge.....	48
<b>Figure 03 :</b> Répartition de la population selon la situation sanitaire et physiologique.....	48
<b>Figure 04 :</b> Valeurs moyennes de TSH selon l'état sanitaire et physiologique.....	49
<b>Figure 05 :</b> Le taux de la vitamine D chez les différents cas sanitaires et physiologiques...	50
<b>Figure 06 :</b> Variation du poids selon la prise médicamenteuse.....	50
<b>Figure 07 :</b> Le taux de la FT4 chez les différentes situations sanitaires et physiologiques...	51
<b>Figure 08 :</b> Diagramme des résidus de la régression entre TSH et Vit D.....	55

## *Liste des tableaux*

### *Partie I : Etude bibliographique*

<b>Tableau 01 :</b> les besoins d'iode quotidien selon les tranches d'âge _____	9
<b>Tableau 02 :</b> Valeurs de références des hormones thyroïdiennes libres _____	21
<b>Tableau 03 :</b> Apports recommandés en vitamine D _____	25
<b>Tableau 04 :</b> Valeurs limites de vitamine D et retombées cliniques correspondantes _____	33
<b>Tableau 05 :</b> Etiologies et facteurs de risque de l'hypovitaminose D _____	34

### *Partie II : Etude Expérimentale*

<b>Tableau 01 :</b> Répartition de la population selon le sexe.....	47
<b>Tableau 02 :</b> Répartition de la population selon la situation sanitaire et physiologique.....	48
<b>Tableau 03 :</b> Groupement des situations homogènes pour la TSH.....	52
<b>Tableau 04 :</b> Groupement des situations homogènes pour la vitamine D.....	53
<b>Tableau 05 :</b> Groupement des situations homogènes pour le poids.....	53
<b>Tableau 06 :</b> Tableau des corrélations.....	54

*Résumé*

*Remerciements*

*Dédicace*

*Liste des abréviations*

*Liste des figures*

*Liste des tableaux*

## ***Sommaire***

***Introduction*** ..... ***1 et 2***

### ***Partie I : Etude bibliographique***

#### ***Chapitre I : la thyroïde***

<b>1. Aperçu sur la glande thyroïdienne</b> .....	<b>3</b>
<b>2. Anatomie de la glande thyroïdienne</b> .....	<b>3</b>
2.1. Localisation générale.....	3
2.2. Morphologie de la glande thyroïde .....	3
2.3. Poids et dimensions de la glande thyroïdienne .....	4
2.4. Vascularisation de la thyroïde.....	4
2.4.1. Les artères thyroïdiennes.....	4
2.4.2. Les veines thyroïdiennes .....	5
2.5. Innervation .....	5
<b>3. Embryologie de la thyroïde</b> .....	<b>6</b>
<b>4. Histologie de la glande thyroïdienne</b> .....	<b>6</b>
4.1. Les cellules folliculaires ou thyrocytes.....	6
4.2. Les cellules para folliculaires ou cellules C .....	8
<b>5. Physiologie de la glande thyroïdienne</b> .....	<b>8</b>
5.1. Structure des hormones thyroïdiennes .....	8
5.2. Biosynthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes .....	8
5.2.1. Les molécules mises en jeu dans la biosynthèse des HT .....	9
5.2.2. Les étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	10
5.2.3. Libération des hormones thyroïdiennes .....	12
5.2.4. Catabolisme des hormones thyroïdiennes .....	12
<b>6. Régulation de la fonction thyroïdienne</b> .....	<b>13</b>

6.1. Axe Hypothalamo-Hypophyso-Thyréotrope .....	13
6.2. Rôle de l'iodure.....	14
<b>7. Mode d'action et effet des hormones thyroïdiennes .....</b>	<b>14</b>
<b>8. Troubles thyroïdiennes.....</b>	<b>15</b>
8.1. L'hypothyroïdie .....	15
8.1.1. Etiologies de l'hypothyroïdie .....	16
8.1.2. Facteurs de risques d'hypothyroïdie .....	17
8.1.3. Traitement .....	17
8.2. L'hyperthyroïdie .....	17
8.2.1. Etiologie .....	18
8.2.2. Les symptômes de l'hyperthyroïdie.....	18
8.2.3. Les causes de l'hyperthyroïdie .....	18
8.2.4. Traitement .....	19
<b>9. Exploration Biochimique de la thyroïde .....</b>	<b>19</b>
9.1. Bilan hormonal.....	19
9.1.1. Dosage de la thyroïdostimuline (TSH) .....	19
9.1.2. Dosage de la thyroxine (T4) et de la triiodothyronine (T3) .....	20
9.2. Bilan immunologique .....	22
9.2.1. Dosage des anticorps antithyroïdiens.....	22

## *Chapitre II : Vitamine D*

<b>1. Historique sur la vitamine D .....</b>	<b>23</b>
<b>2. Structure, types et propriétés physicochimiques de la vitamine D .....</b>	<b>23</b>
2.1. Structure.....	23
2.2. Types .....	24
2.3. Propriétés physicochimiques .....	24
<b>3. Origines de la vitamine D .....</b>	<b>24</b>
3.1. Origine exogène .....	25
3.1.1. Sources de la vitamine D.....	25
3.1.2. Apports recommandés en vitamine D.....	25
3.2. Origine endogène .....	26
<b>4. Métabolisme de la vitamine D3 .....</b>	<b>26</b>
4.1. Biosynthèse de la vitamine D3 .....	27

<b>5. Régulation du métabolisme de la vitamine D .....</b>	<b>29</b>
<b>6. Mode d'action de la vitamine D.....</b>	<b>29</b>
<b>7. Rôles biologiques de la vitamine D.....</b>	<b>30</b>
<b>8. Dosage de la vitamine .....</b>	<b>31</b>
8.1. La forme à doser .....	31
8.2. Méthodes d'évaluation .....	31
8.3. Les différentes techniques de dosages.....	31
<b>9. Maladies associées au métabolisme de la vitamine D .....</b>	<b>32</b>
9.1. Hypovitaminose D .....	33
9.1.1. Manifestations cliniques et facteurs du risque.....	33
9.1.2. Diagnostic.....	34
9.2. Hypervitaminose D .....	35
9.2.1. Toxicité .....	35

***Chapitre III : La relation entre l'hypothyroïdie, la carence en vitamine D et la grossesse.***

<b>1. Carence en vitamine D et son association avec la maladie thyroïdienne chez les femmes enceintes .....</b>	<b>36</b>
<b>2. Thyroïde et grossesse .....</b>	<b>36</b>
2.1. Modifications de la physiologie thyroïdienne pendant la grossesse .....	37
2.1.1. Métabolisme de l'iode.....	37
2.2. Dosages pendant la grossesse .....	38
2.3. Les troubles thyroïdiens durant la grossesse .....	39
2.4. Hypothyroïdie et grossesse .....	39
2.4.1. Hypothyroïdie et hypothyroxinémie pendant la grossesse.....	39
2.4.2. Traitement et prise en charge .....	39
2.5. Les conséquences d'une carence en hormones thyroïdiennes .....	40
<b>3. Vitamine D et grossesse .....</b>	<b>40</b>
3.1. Métabolisme de la vitamine D pendant la grossesse.....	40
3.2. Carence en vitamine D pendant la grossesse .....	41
3.2.1. Conséquences maternelles associés à la carence de vitamine D .....	41

3.2.2. Conséquences cliniques chez le nourrisson associées à la carence de vitamine D .....	41
3.3. Supplémentation en vitamine D durant la grossesse .....	42

## *Partie II : Etude Expérimentale*

### *Matériels et méthodes*

<b>1. Objectif principal.....</b>	<b>43</b>
<b>2. L'objectif secondaire .....</b>	<b>43</b>
<b>3. Lieu d'étude .....</b>	<b>43</b>
<b>4. Population étudiée .....</b>	<b>43</b>
<b>5. Matériels et méthodes .....</b>	<b>43</b>
5.1. Matériels .....	43
5.2. Paramètres étudiés.....	44
5.3. Méthodes .....	44
5.3.1. Les dosages hormonaux .....	44
5.3.2. Les valeurs usuelles .....	45
<b>6. Étude statistique .....</b>	<b>46</b>

### *Résultats et discussions*

<b>I. Analyse descriptive de la population étudiée .....</b>	<b>47</b>
<b>1. Répartition de la population selon le sexe.....</b>	<b>47</b>
<b>2. Répartition de la population selon l'âge .....</b>	<b>47</b>
<b>3. Répartition de la population selon la situation sanitaire et physiologique .....</b>	<b>48</b>
<b>4. Dosage de TSH <math>\mu</math>UI/ml selon l'état sanitaire et physiologique .....</b>	<b>49</b>
<b>5. Dosage de 25(OH) D ng/ml selon l'état sanitaire et physiologique .....</b>	<b>50</b>
<b>6. Variation du poids selon la prise du traitement.....</b>	<b>50</b>
<b>7. Dosage de FT4 (pmol/l) selon l'état sanitaire et physiologique .....</b>	<b>51</b>
<b>II. Étude statistique .....</b>	<b>52</b>
<b>1. Relation situation sanitaire-TSH.....</b>	<b>52</b>
<b>2. Relation situations sanitaires-Vit D.....</b>	<b>52</b>

<b>3. Relation situation sanitaire-poids.....</b>	<b>53</b>
<b>4. Relation situation sanitaire-FT4.....</b>	<b>53</b>
<b>III. L'étude de corrélation entre les paramètres étudiés.....</b>	<b>54</b>
<b>1. Corrélation multiple .....</b>	<b>54</b>
<b><i>Conclusion générale</i> .....</b>	<b>60</b>
<b><i>Références bibliographiques</i></b>	
<b><i>Annexes</i></b>	

# ***Introduction***

## Introduction

La thyroïde est une petite glande endocrine en forme de papillon, située à la base du larynx et le long de la trachée. Elle produit des hormones thyroïdiennes - la thyroxine (T4) et la triiodothyronine (T3) - qui sont chargées de réguler de nombreuses fonctions critiques dans le corps. Elle régule le rythme respiratoire, le métabolisme et la gestion du poids, la fréquence cardiaque, la croissance et le développement, les fonctions reproductives, le cycle menstruel et même le taux de cholestérol (**Mavromati, 2019**).

Les pathologies thyroïdiennes, dues principalement à la sensibilité accrue de la glande thyroïde aux différentes perturbations internes et externes pouvant interférer avec son fonctionnement normal, s'apparentent le plus souvent à deux complications majeures, en l'occurrence :

- L'hyperthyroïdie qui est un problème où la glande thyroïde surcharge et fabrique plus d'hormones thyroïdiennes que ce dont le corps a besoin.
- L'hypothyroïdie qui un problème dans lequel la glande thyroïde est insuffisante et ne produit pas suffisamment d'hormones thyroïdiennes (**Mavromati, 2019**).

Il est à noter que l'hypothyroïdie est la pathologie hormonale la plus fréquente, surtout dans la population féminine. Les progrès de recherche récents ont permis d'être plus précis dans la prise en charge de cette entité, et plus particulièrement de sa forme infra-clinique chez le patient âgé et la femme enceinte (**Mavromati, 2019**).

Par ailleurs, il a été prouvé cliniquement que les personnes atteintes de troubles thyroïdiens, même celles qui prennent des médicaments, ont besoin d'un soutien nutritionnel supplémentaire pour améliorer leurs symptômes. Et la vitamine D est une partie importante de ce mélange nutritionnel, qui comprend également de l'iode, du sélénium, du zinc, du magnésium, de la B12 et autres probiotiques.

Des recherches récentes révèlent également que la vitamine D peut aussi soutenir un large éventail de fonctions et avoir des avantages pour la santé qui vont au-delà de ce rôle classique dans le développement osseux (**Ferrari et al., 2021**).

Elle règle de ce fait l'immunité, soutient les fonctions cardiaques et réduit l'inflammation. Elle contribue en outre à la réduction des risques d'infections des voies respiratoires supérieures, d'asthme et d'allergies chez les adultes et les enfants.

Ainsi, la vitamine D serait fondamentalement nécessaire pour une fonction thyroïdienne optimale notamment que plusieurs recherches pointues ont montré que les personnes ayant des problèmes de thyroïde ont indubitablement un faible statut en vitamine D (Wang et al., 2015).

En outre, la carence en vitamine D est également connue pour augmenter le risque de troubles thyroïdiens auto-immuns telles que la maladie de Hashimoto, la maladie de Grave et la thyroïdite post-partum.

Alors, quel est le lien entre la vitamine D et la santé thyroïdienne? Comment la vitamine D s'intègre-t-elle dans cette équation?

La réponse à cette question constitue la matière de notre présente étude qui essaye de mettre en relation les dysfonctionnements de la glande thyroïde, en particulier l'hypothyroïdie, et l'hypovitaminose D, dans différentes situations sanitaires, y compris chez la femme enceinte.

Notre contribution s'articule autour de trois chapitres interdépendants à savoir :

- Description sommaire du système thyroïdien, son fonctionnement, et ses différentes pathologies.
- Aperçu général sur les différents paramètres biologiques concernant la vitamine D, son métabolisme, ses effets osseux et non-osseux ainsi que les conséquences de sa déficience.
- Effets éventuels ou avérés du fonctionnement de la glande thyroïde sur la santé de la femme enceinte.

Une étude observationnelle et un suivi rigoureux de cas concrets, approche que ne peut aborder, pour des raisons objectives évidentes, notre contribution, par le biais de relevés de valeurs de vitamine D pourraient le cas échéant, jeter les bases d'une réflexion sur l'hypovitaminose D, son étendue, ses impacts supposés ou avérés sur la santé de la femme enceinte dans notre région, et sur l'intérêt d'un dépistage systématique précoce pour parer toute éventualité de complication.

*Partie I :*  
*Étude bibliographique*

# *Chapitre I : la thyroïde*

## Chapitre I : la thyroïde

### 1. Aperçu sur la glande thyroïdienne

Le mot thyroïde vient du grec « thyroëidos », qui signifie thyro : bouclier, eidos : forme. La thyroïde est une glande endocrinienne située à la base du cou. Elle représente la police régulatrice de l'organisme, grâce à la production d'hormones capables de commander à la thyroïde d'agir à distance. Parmi ces hormones ; la tétraïodothyronine T4 et la triiodothyronine T3 sont les plus répandues (Louffar *et al.*, 2020 ; Hershman, 2020).

### 2. Anatomie de la glande thyroïdienne

#### 2.1. Localisation générale

La glande thyroïde se trouve dans la partie antéro-inférieure du cou, au-dessous du larynx et contre la trachée (Figure. 1). Cet organe commence à la ligne oblique du cartilage thyroïde (pomme d'Adam) et s'étend jusqu'au cinquième ou sixième anneau trachéal presque (Syed Khalid et Shamim, 2016).

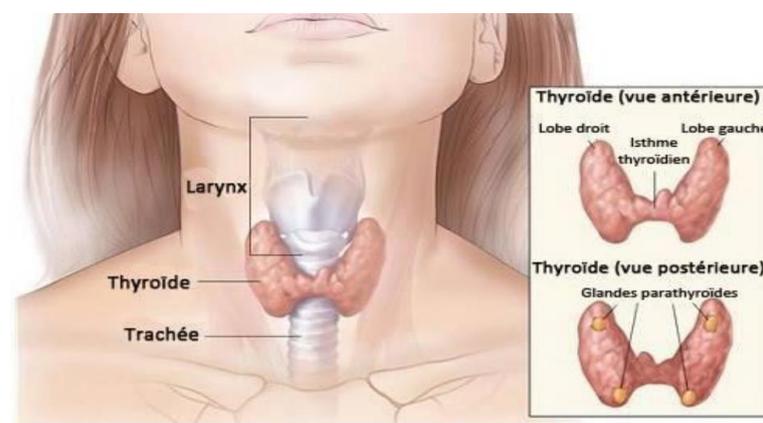


Figure 1 : Localisation et morphologie de la glande thyroïde (Netter et Lamoglia, 2012)

#### 2.2. Morphologie de la glande thyroïde

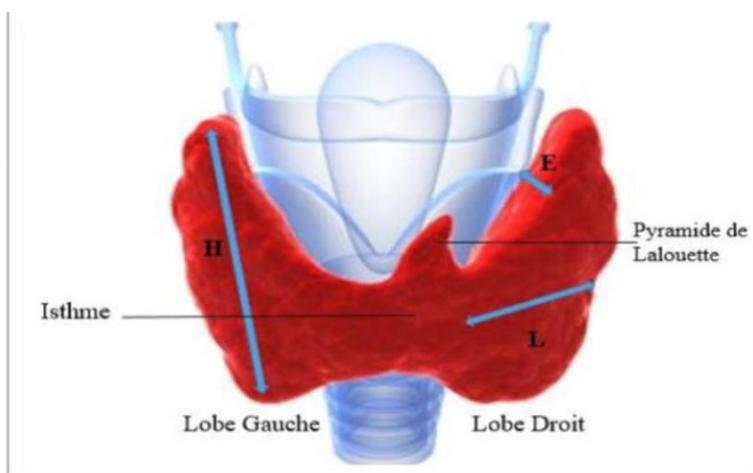
La thyroïde est la plus grande glande endocrine et est rouge brunâtre. Le corps thyroïdien est constitué de deux lobes latéraux asymétriques, réunis par l'isthme, d'où émerge continûment à gauche le lobe pyramidal ou lobe de la luette sous la forme d'un prolongement supérieur légèrement latéral. La forme générale de l'avant est à peu près en forme de H ou de papillon (Ryndak-Swiercz ; 2010 Jerome, 2020).

Il y a généralement quatre glandes parathyroïdes, chacune pesant 40 mg, situées dans, derrière, et sous la thyroïde (**Brown et al., 2017**).

### 2.3. Poids et dimensions de la glande thyroïdienne

Dans des conditions normales (sans stress ; absence de troubles physiologiques...), la thyroïde pèse de 15 à 30 grammes. Son volume est influencé par de grandes différences individuelles liées au morphotype, à l'âge, au sexe et à la charge en iode (**Chernock et Williams, 2021**).

Les deux lobes thyroïdiens ont 3 cm de large, 5 cm de haut et 2 cm d'épaisseur (**Figure. 2**) (**Syed khalid et Shamim, 2016**).



**Figure 2:** Les dimensions des lobes thyroïdiens (**Ecochard, 2011**)

### 2.4. Vascularisation de la thyroïde

La vascularisation de la thyroïde se représente par trois artères et veines thyroïdiennes supérieures, moyennes et inférieures (**Nguyen et Barouina, 2008**) (**Figure. 3**).

#### 2.4.1. Les artères thyroïdiennes

Selon **Chevallier et Bonfils (2017)**, on distingue plusieurs types d'artères thyroïdiennes, parmi lesquelles :

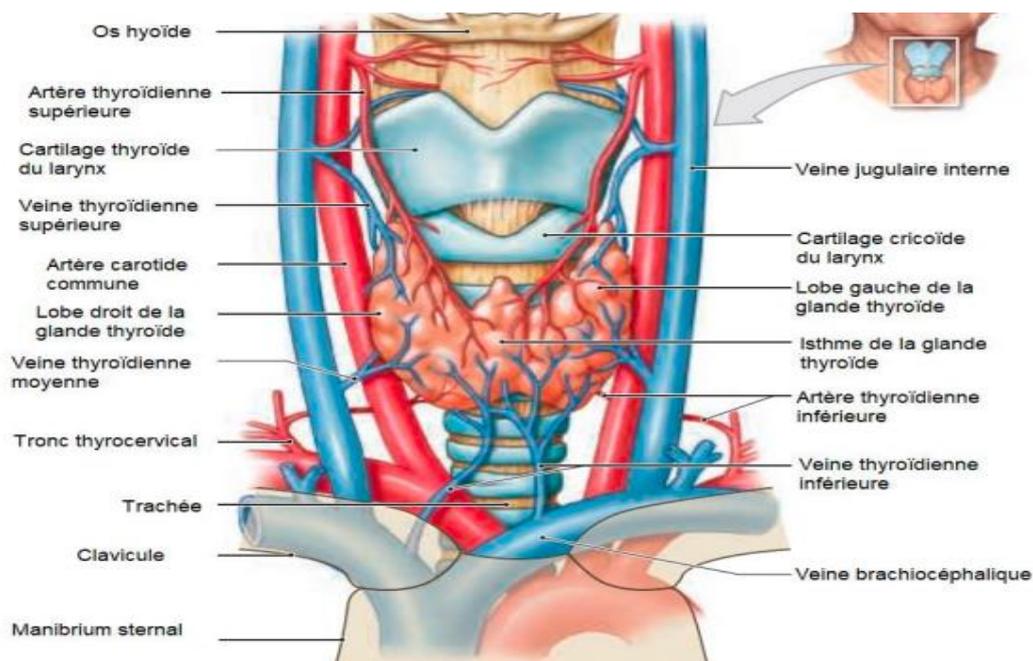
- L'artère thyroïdienne supérieure, la plus grande, se divise en trois branches : interne, postérieure et externe, elle donne parfois naissance à l'artère laryngée.
- L'artère thyroïdienne moyenne accessoire, grêle et inconstante.

- L'artère thyroïdienne inférieure, se divise à la face postérieure du pôle inférieur du lobe latéral en trois branches : inférieure, postérieure et interne.

### 2.4.2. Les veines thyroïdiennes

Elles forment à la surface du corps thyroïde, le plexus thyroïdien. Ce dernier est fait de veines irrégulières, sinueuses sur la convexité de la glande, Ce réseau se déverse par:

- La veine thyroïdienne supérieure, parallèle et postérieure à l'artère.
- La ou les veines thyroïdiennes inférieures.
- La veine thyroïdienne moyenne, inconstante, formée d'une ou de deux branches plus ou moins volumineuses, selon les cas et surtout l'état fonctionnel du lobe. L'ensemble des veines thyroïdiennes, se jette dans la veine jugulaire interne (**Figure. 3**) (**Brahimi, 2019**).



**Figure 3:** vue antérieure montrant la situation de la glande thyroïde et ses rapports avec les vasculaires du cou (**Rakhami, 2021**)

### 2.5. Innervation

La thyroïde est innervée à la fois par les systèmes sympathiques et parasympathiques. Les fibres nerveuses viennent du ganglion cervical et du nerf vague, respectivement. Les fibres afférentes passent par les nerfs laryngés et régulent la vasomotricité de la glande, notamment par la modulation du flux sanguin thyroïdien. Ceci conduit à des variations dans

le taux d'absorption de la TSH, de l'iodure et d'autres substrats métaboliques. Les extrémités des fibres adrénergiques se trouvent près de la membrane basale des follicules. La présence de ces récepteurs et l'effet des amines sur le métabolisme de l'iodure suggèrent que le système adrénergique a un impact direct sur le fonctionnement de la thyroïde (**Martin et al., 2017**).

### 3. Embryologie de la thyroïde

La glande thyroïde est la première des glandes endocrines de l'organisme à se développer, à peu près au 24<sup>e</sup> jour de la gestation (**Labied, 2011**). La formation embryologique de la thyroïde commence dès le premier trimestre de la grossesse mais la maturation fonctionnelle est beaucoup plus longue. La thyroïde dérive embryologiquement de la migration et de l'invagination d'une partie de l'endoderme du plancher buccal sur la ligne médiane et de l'extension caudale et bilatérale de la quatrième poche pharyngo-branchiale. À sept semaines de développement, la thyroïde migre jusqu'à sa position finale sur la face antérieure du cou (**Wémeau, 2010**). La synthèse de thyroglobuline débute dès 12 semaines et la maturité structurale de la glande est complète à 18 semaines. La production d'hormones thyroïdiennes est importante entre 20 et 22 semaines, avec une captation d'iode des cellules folliculaires thyroïdiennes qui augmente et la concentration sérique fœtale de T4 qui commence à s'accroître (**Leclère et al., 2001**). Une carence en iode peut causer une hypothyroïdie chez le nouveau né (**Luton et al., 2007**).

### 4. Histologie de la glande thyroïdienne

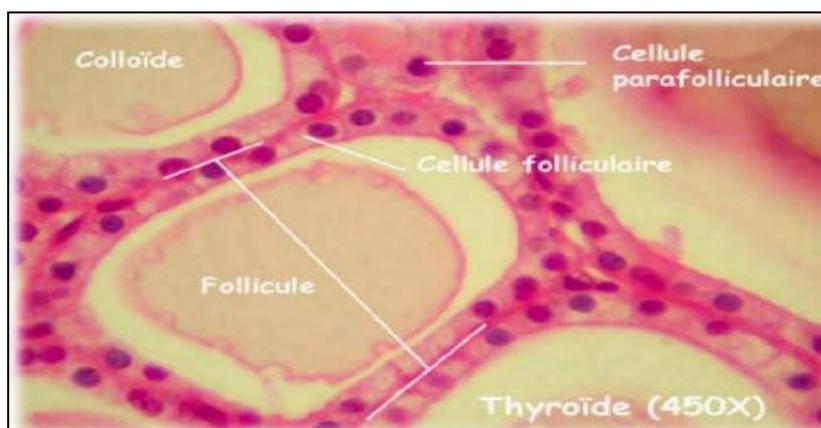
**Berger-Dutrieux (2001)** rappelle que la thyroïde humaine contient à l'intérieur d'une structure morfo fonctionnelle unique, le follicule, deux types de cellules :

#### 4.1. Les cellules folliculaires ou thyrocytes

La thyroïde est organisée en follicules qui sont constitués par un épithélium simple de cellules folliculaires (thyrocytes), délimitant une cavité moyenne de 200 micromètres de diamètre (**Bernard et al., 2005**) et contenant de ce fait le colloïde (**Figure. 4**), substance gélatineuse ou sont stockées les HT (**Wemeau, 2012**).

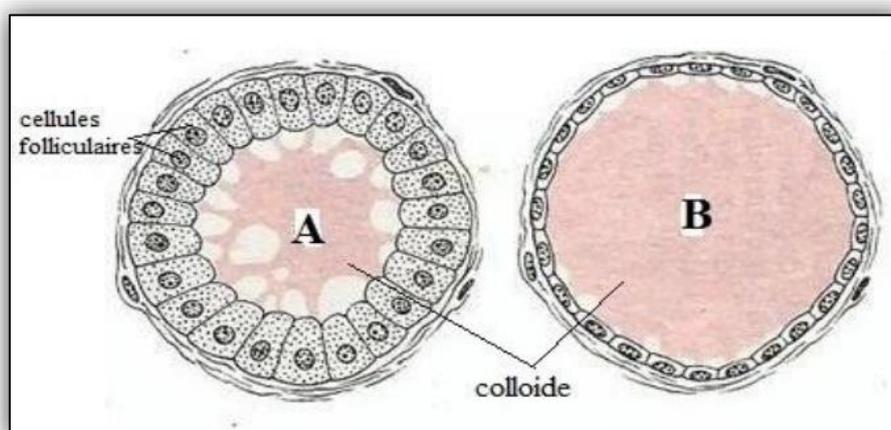
Les thyrocytes constituent la majeure partie des cellules de la glande, ils sont responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes à partir de la thyroglobuline (Tg) (Pro hormone thyroïdienne), (**Mimouni, 2019**) Ce sont des cellules bipolaires à double fonctionnement ;

exocrine (synthèse, excrétion et stockage de la thyroglobuline) vers la cavité folliculaire, et endocrine (libération plasmatique de T3 et T4) vers la circulation sanguine (Tramalloni, 2011).



**Figure 4:** Coupe histologique de la thyroïde (Mekki et al., 2017)

L'apparition des thyrocytes dépend de leur état d'activité. Au repos, les cellules sont aplaties avec un colloïde abondant. Inversement, dans le cas d'hyperactivité les cellules prennent une forme cylindrique, les organites de synthèse des protéines sont plus nombreux tandis que la substance colloïdale est raréfiée (Figure. 5) (Chernock et Williams, 2021).



**Figure 5:** Schéma représentatif des follicules thyroïdiens en activité (A) et au repos (B) (Wemeau, 2012)

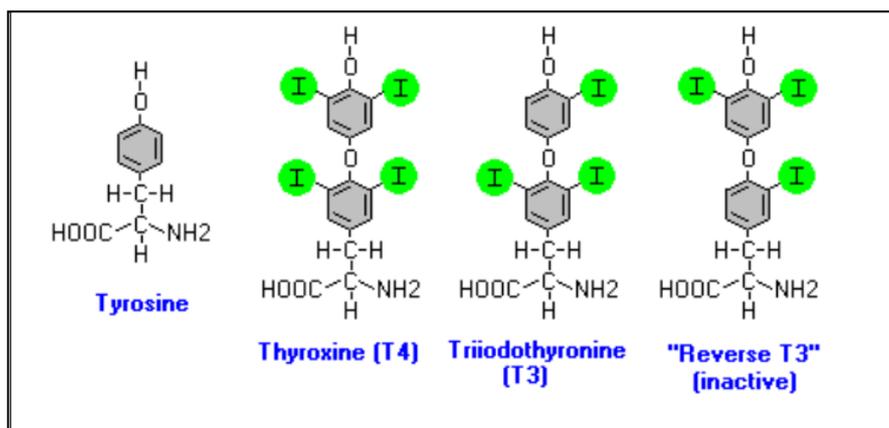
## 4.2. Les cellules para folliculaires ou cellules C

La thyroïde possède en outre des cellules claires ou para-folliculaires associées à des follicules thyroïdiens (**Fig. 04**) (**Kierszenbaum et, 2006**), responsables de la synthèse de la thyrocalcitonine (**Mimouni, 2019**).

## 5. Physiologie de la glande thyroïdienne

### 5.1. Structure des hormones thyroïdiennes

Les cellules folliculaires sont responsables de la production de HT biologiquement active sous forme de triiodothyronine (T3) et de tetra-iodothyronine ou thyroxine (T4) (**Ryndak-Swiercz, 2010**). Elles possèdent la même structure organique: la thyronine, formée par deux noyaux aromatiques reliés par un pont éther. Les hormones diffèrent entre elles dans le nombre variable et le lieu des atomes d'iode qu'elles portent (**Perez-Martin, 2007**). La T4 a deux atomes d'iode sur leur cycle phényle (externe) alors que la T3 n'a que un (**Figure. 6**) (**Ryndak-Swiercz, 2010 ; Imam et Ahmad, 2016**).



**Figure 6:** Structure des hormones thyroïdiennes (**Ryndak-Swiercz, 2010**)

### 5.2. Biosynthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes

La glande thyroïde est la seule glande endocrine qui stocke en grande quantité les produits qu'elle sécrète. Elle a généralement en réserve la quantité requise pendant environ 100 jours (**Tortora et Derrickson, 2007**). L'iode est le composant indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Une thyroïde normale contient environ 10g, principalement sous forme organique car moins de 1% se présente sous forme d'iodure I<sup>-</sup> (**Leclère et al., 2001**).

### 5.2.1. Les molécules mises en jeu dans la biosynthèse des HT

La thyroïde élabore les iodothyronine (T3-T4) à partir de deux éléments : l'iode et la tyrosine, qui est un acide aminé (Nguyen et Barouina, 2008).

#### • L'iodure :

L'iode prend son nom du mot grec iode qui signifie violet, c'est un oligo-élément essentiel pour la synthèse hormonale thyroïdienne (Brucker-Davis et al., 2016), il est apporté par les aliments (crustacés et poissons surtout, ou ajoute au sel de table), et ceci sous forme d'iodure (I<sup>-</sup>) ou iodate (IO<sub>3</sub><sup>-</sup>) qui est absorbé au niveau de l'intestin et ensuite fixé très vite par la thyroïde (Nguyen et Barouina, 2008). Ses besoins journaliers varient selon l'âge et certaines situations particulières comme la grossesse (tableau.01). On observe également une production endogène d'iode, par désiodation périphérique et intra thyroïdienne des hormones thyroïdiennes. L'iode circule dans le plasma sous forme d'iodure et est en grande partie excrété par l'urine (60 %). Le reste est recueilli au pôle basal des thyrocytes ou dans d'autres tissus à un degré moindre. (Glandes salivaires, glandes mammaires, placenta, muqueuse gastrique...), (Nguyen et al., 2008 ; Brucker-Davis et al., 2016).

**Tableau 1:** les besoins d'iode quotidien selon les tranches d'âge (Derraz, 2021)

Catégories d'âges	Besoins d'iode µg/jr
Nouveau-né	35
Enfants de 1 à 10 ans	60-100
Adulte	100-150
Grossesse et allaitement	150-200

#### • Thyroglobuline (Tg) :

La thyroglobuline est un précurseur de T4 et T3 (Botham et al., 2017), c'est une glycoprotéine particulière synthétisée par la cellule thyroïdienne (Guedouar et al., 2018), La thyroglobuline est synthétisée dans la partie basale des cellules et migre vers la lumière ou est stockée dans le colloïde extracellulaire, (Figure. 7) (Botham et al., 2017).

#### • Thyropéroxydase (TPO) :

La peroxydase thyroïdienne ou Thyropéroxydase (Thyroïde peroxydase TPO) est une enzyme de biosynthèse des HT. Située dans les microvillosités de la membrane apicale thyrocytaire, elle est responsable de l'oxydation de l'iodure, étape préalable indispensable à la fixation des atomes d'iode sur les résidus tyrosine de la Tg. Les supports traités par TPO sont

donc Tg, iodure et peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) qui est l'élément limitant de la réaction d'iodation de la Tg (Leclère *et al.*, 2001).

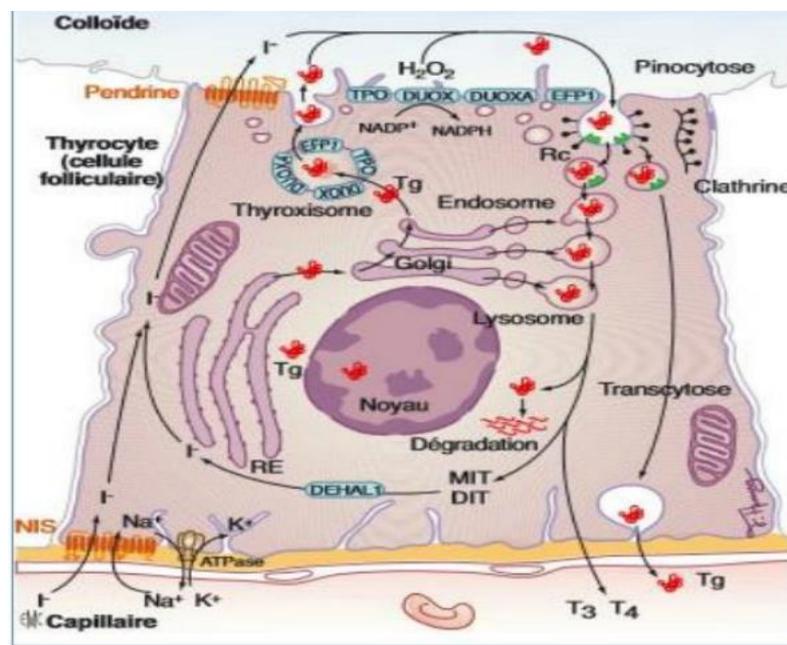


Figure 7: Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (Guillem, 2011)

### 5.2.2. Les étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes

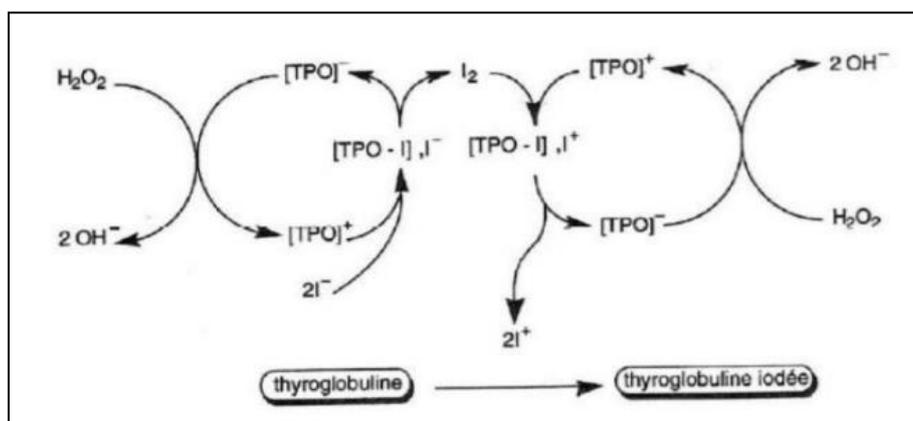
#### ➤ Captation de l'iode au pôle latéro-basal : LE NIS

L'iode est converti en iodure (I<sup>-</sup>) dans l'estomac, l'ion I<sup>-</sup> est ensuite absorbé par les entérocytes de l'intestin grêle et pénètre dans la circulation sanguine où ils peuvent être captés au pôle baso-latéral des cellules folliculaires de la thyroïde (20%) ou éliminés par voie rénale. Cette capture d'iodures est effectuée au moyen d'une pompe ATPase spécifique en fonction de Na<sup>+</sup> et K<sup>+</sup> (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase) avec un co-transport sodique (symporteur Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> ou NIS) selon un mécanisme actif contre le gradient de concentration entre les milieux extracellulaires et les thyrocytes. Mais, pour fonctionner, le NIS doit être stimulé par la TSH hypophysaire (Mansourian, 2011).

#### ➤ La synthèse hormonale

Le colloïde contient de la thyroglobuline et les ions iodures. Avant l'iodation des résidus de tyrosine, il y a une étape nécessaire : l'oxydation de l'iodure I<sup>-</sup> par la Thyroperoxydase pour obtenir une espèce oxydée réactive I<sup>+</sup>. Les ions I<sup>+</sup> se substitueront aux atomes d'hydrogène contenus dans les résidus de tyrosine (voir figure 8) La Thyroperoxydase ou TPO est une

enzyme clé, située dans les microvillosités de la membrane apicale des thyrocytes. Elle n'est active qu'en présence de peroxyde d'hydrogène ou  $H_2O_2$  (Brouet, 2011).



**Figure 8 :** Oxydation de l'iodure et iodation de la thyroglobuline (Brouet, 2011)

### ➤ Organification de l'iodure

La transformation de l'iode minéral amené par l'alimentation qui est capturé par la thyroïde en iode organique immédiatement utilisable pour la synthèse hormonale, Il se produit en quelques secondes au niveau du pôle apical sous la dépendance d'une peroxydase thyroïdienne. C'est une enzyme liée à la membrane qui reconnaît 3 substrats : l'iode, la thyroglobuline et  $H_2O_2$ . Les iodures sont oxydés (par élimination d'électron) et transformés en iode (Elainen et Katjahoehn, 2015).

### ➤ Couplage des radicaux iodotyrosine

L'iodation des résidus tyrosine aboutit à la formation de mono- ou di iodothyronine (MIT ou DIT) selon le nombre d'atomes d'iode fixés sur le résidu. La condensation de 1MIT et 1DIT amène à la formation de la (3-5-3'-tri-iodothyronine) T3, La condensation de 2DIT amène à la formation de la (3-5- 3'-5'-tétraiodothyronine) ou thyroxine T4 (Figure. 8) (Beaudeau et Durand, 2008).

### ➤ Stockage et sécrétion des hormones thyroïdiennes

L'ensemble thyroglobuline avec ses molécules T3, T4, MIT et DIT est stocké dans le colloïde (réserves thyroïdiennes d'hormones pendant environ deux mois pour compenser les variations des apports) la Tg également iodé et internalisé dans la cellule folliculaire par micro pinocytose et macro pinocytose de sorte que les vésicules formées contenant la substance colloïde ensuite fusionner avec les lysosomes. Après stimulation par la TSH, les HT sont sécrétées dans le plasma et on note que l'iodure est récupéré pour une nouvelle synthèse hormonale. La thyroïde produit 85 à 125  $\mu g$  de T4 par jour (Rousset et al., 2015).

### 5.2.3. Libération des hormones thyroïdiennes

Les HT sont libérées lors de la dégradation lysosomale de la Tg. Cependant, le MIT et le DIT ne sont habituellement pas sécrétés dans la circulation sanguine, mais métabolisés localement par une enzyme spécifique : (DEHAL1 : iodotyrosine déshalogenase) libérant l'iodure du DIT et du MIT pour une réutilisation ultérieure dans l'iodation de la Tg et la biosynthèse des HT (Köhrle, 2018). La majorité des HT sont liées à des protéines plasmatiques : TBG (Thyroxin Binding Globulin), transthyrétine (TTR) et albumine sérique ou seules les fractions libres de T3 et T4 (FT4 et FT3) sont disponibles pour l'absorption cellulaire alors que la fraction liée sert de pool tamponné sécurisant la disponibilité omniprésente des HT (Figure. 9) (Braun et Schweizer, 2018).

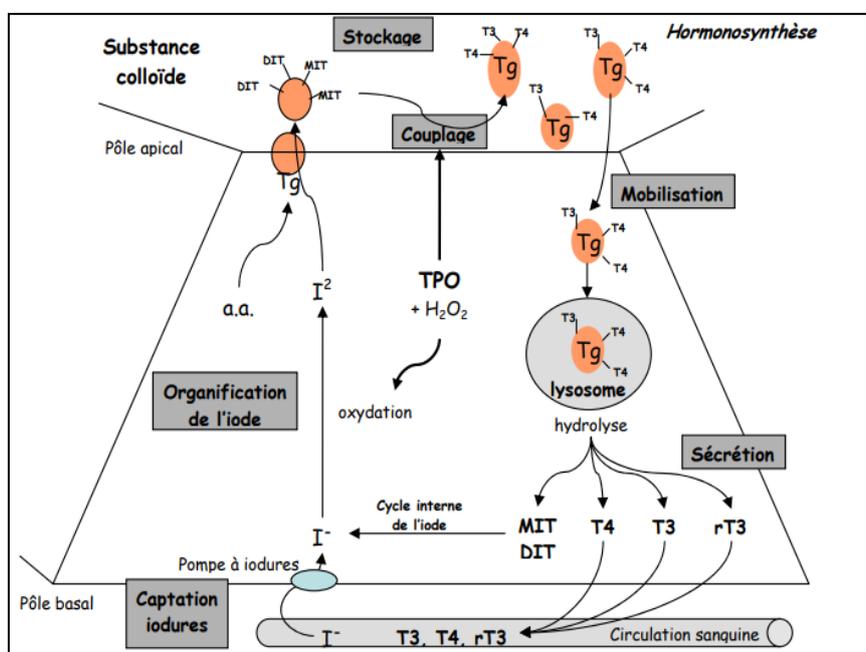


Figure 9: Schéma de synthèse des hormones thyroïdiennes (Perez-Martin, 2007)

### 5.2.4. Catabolisme des hormones thyroïdiennes

Il y a plusieurs voies de dégradation des hormones thyroïdiennes, mais la désiodation est la principale voie physiologique (Imarazene, 2017). Les hormones thyroïdiennes se métabolisent principalement dans le foie et les reins, le cerveau et les muscles. La monodésiodation de T4 est d'une grande importance biologique et en fonction de l'emplacement de la désiodation, on obtiendra soit de la T3 (3-5 3' triiodothyronine), dont l'activité biologique est 3 à 5 fois plus grande que celle de T4, soit de la T3 inverse (3-3'-5'triiodothyronine) ou r T3 d'activité biologique nulle. T3 et r T3 sont ensuite métabolisés en

composés diiodés (T2) puis monoïdes (T1). T4 et T3 peuvent également être conjugués, désaminés, décarboxylés et ensuite excrétés dans les selles et l'urine, dans une faible mesure sous forme libre (Figure.10) (Bessiène et al., 2017).

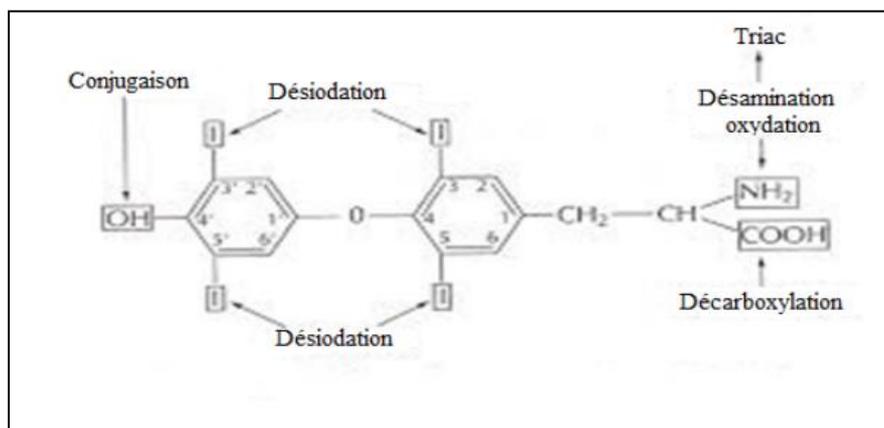


Figure 10: Catabolisme des hormones thyroïdiennes (Bousbaine et al., 2020)

## 6. Régulation de la fonction thyroïdienne

La régulation de l'activité thyroïdienne dépend en grande partie de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone) sécrétée par l'hypophyse, qui stimule la synthèse des hormones thyroïdiennes et la captation d'iode. Cela influe aussi sur la croissance et le développement des thyrocytes (Schlumberger, 2017).

### 6.1.Axe Hypothalamo-Hypophysio-Thyréotrope

Le principal système de régulation est représenté par l'axe thyroïdienne. Il est complété par un système d'auto-régulation thyroïdienne. En outre, l'état nutritionnel influence aussi le fonctionnement de la thyroïde et en particulier le catabolisme des hormones (Gaborit, 2014). La TSH agit à différents niveaux:

- Elle contrôle et stimule les différentes étapes de l'hormone-synthèse: capture de l'iode, iodation de la thyroglobuline, sécrétion hormonale.
- Il s'agit d'un facteur de croissance de la thyroïde.
- La synthèse et la sécrétion de TSH sont sous le contrôle de plusieurs facteurs, les plus importants étant le rétrocontrôle négatif exercé par les hormones thyroïdiennes T3 et T4 sur la sécrétion d'une neurohormone la TRH (Thyrotrophin Releasing Hormone) par l'hypothalamus et la sécrétion de TSH par l'hypophyse (Ben yachou, 2013). La sécrétion de la TSH est inhibée par l'augmentation des concentrations de T4 et de T3

(Guénard, 2009). À l'inverse, la TSH augmente lorsque la concentration circulante de T3 et de T4 diminue (Figure. 11) (Ader et al., 2006).

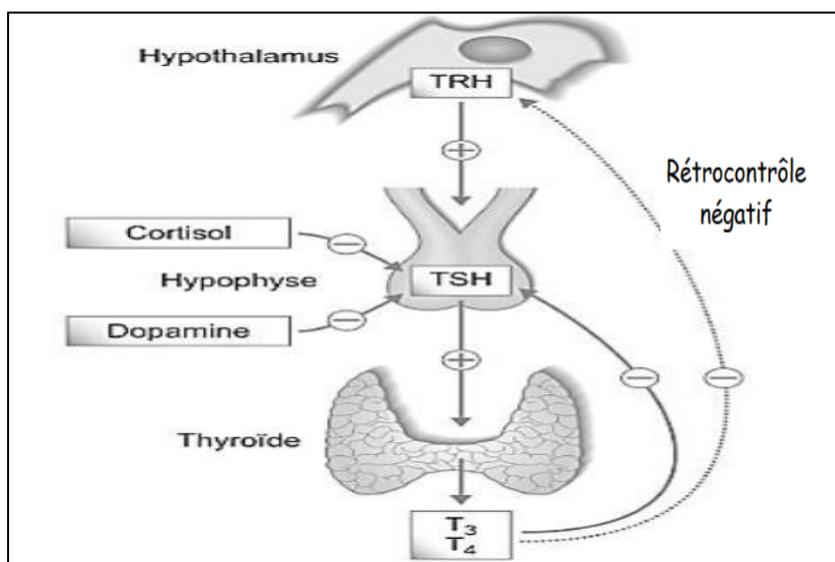


Figure 11: Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes T3 et T4 (Martin et al., 2017)

## 6.2. Rôle de l'iodure

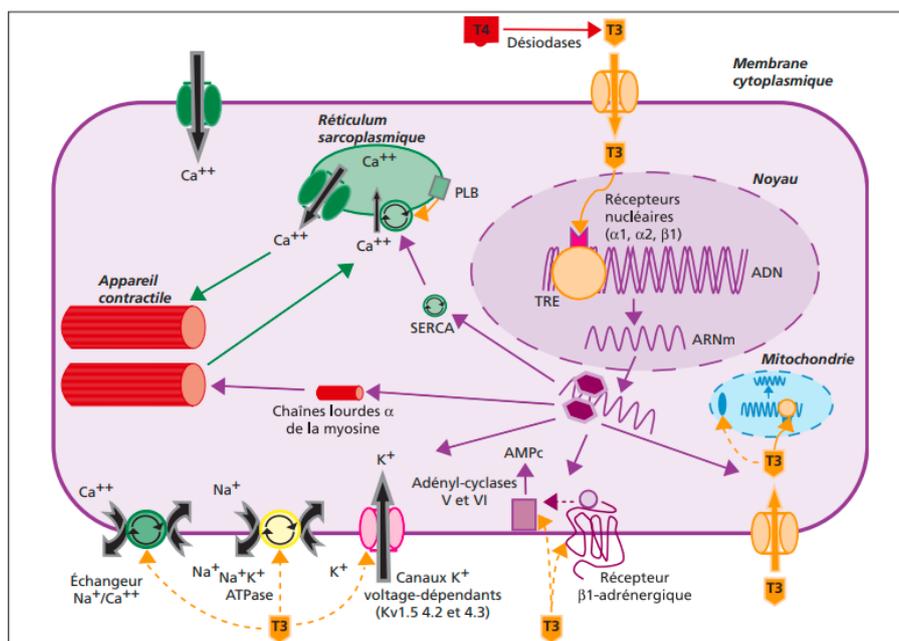
La seconde forme majeure de régulation des hormones thyroïdiennes est l'effet de l'iodure lui-même sur la glande thyroïde. Il s'agit de l'effet de Wolff-Chaikoff : des doses élevées d'iodure inhibent l'organification dans T3 ou T4 et le couplage des radicaux d'iodotyrosine. Le but de ce mécanisme est de protéger la glande contre l'excès brusque d'iodure (Wémeau, 2010).

## 7. Mode d'action et effet des hormones thyroïdiennes

La totalité de la T4 circulante est produite à partir de la glande thyroïde, tandis que la majorité de la T3 provient de la conversion périphérique de la T4 en T3 (80 %) grâce à la 5' désiodase périphérique. Il existe une 5-désiodase qui convertit la T4 en rT3 (T3 inverse), qui est une forme inactive.

Les hormones thyroïdiennes ont deux types de récepteurs (Figure. 12):

- Récepteurs intranucléaires : la fixation du HT à ces récepteurs déclenche la transcription de l'ADN en ARNm qui est traduit dans les ribosomes cytoplasmiques et produit des protéines spécifiques (participe à la régulation de l'expression génique).
- Récepteurs extranucléaires : couplés à la protéine G, à ce niveau, les HT agissent rapidement et favorisent le métabolisme cellulaire (Bousbaine et al., 2020).



**Figure 12:** Les différentes voies d'action des hormones thyroïdiennes (El Ghayoubi, 2021)

## 8. Troubles thyroïdiennes

Il existe de nombreux troubles de la thyroïde :

- Anomalie morphologique (goitre, nodule).
- Un cancer.
- Maladie auto-immune (maladie de Hashimoto pour l'hypothyroïdie, maladie de Basedow pour l'hyperthyroïdie) (Bousbaine et al., 2020).

Mais les plus fréquents sont : l'hypothyroïdie (déficit en hormones thyroïdiennes) et l'hyperthyroïdie (thyrotoxicose).

### 8.1.L'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie correspond à l'incapacité de la glande thyroïde à produire suffisamment d'hormones thyroïdiennes T3 et T4. Elle est principalement d'origine auto-immune et iatrogène, (Ladsous et Wémeau, 2018). C'est une maladie qui touche principalement les femmes en raison de l'interaction entre la thyroïde et les hormones sexuelles féminines pendant la grossesse, dans la période du post-partum et spécialement lors de la ménopause. Chez l'enfant, elle est systématiquement dépistée à la naissance, Il en existe deux formes :

- L'hypothyroïdie primaire dite (**périphérique**) : due à une anomalie de fonctionnement de la glande thyroïde elle-même.
- L'hypothyroïdie secondaire dite (**centrale**) : résultant d'une anomalie hypo-thalamo-hypophysaire en cas de défaut de signalisation TRH ou TSH vers la thyroïde (**Willem, 2010; Bousbaine et al., 2020**).

### 8.1.1. Etiologies de l'hypothyroïdie

Les étiologies principales peuvent être auto-immunes (principalement thyroïdite de Hashimoto), carencielles (déficit iodé), thyroïdite du post-partum, iatrogènes (médicamenteuse : certains médicaments peuvent bloquer la production des HT), chirurgicale (radiothérapie cervicale ou iode radioactif), et d'autres non auto-immunes (thyroïdite sub-aiguë de De-Quervain), (**Ambert, 2010**).

#### ▪ La thyroïdite de Hashimoto

La thyroïdite de Hashimoto (HaT) est l'une des maladies endocriniennes auto-immunes les plus communes chez les enfants. Elle est généralement spécifique à un organe et se caractérise par une destruction auto-immune de la glande thyroïde, y compris l'apoptose des cellules épithéliales thyroïdiennes (**Radetti, 2014**).

#### ▪ Thyroïdite subaiguë de De-Quervain

La thyroïdite de De-Quervain, aussi connue sous le nom de thyroïdite granulo-mateuse sub-aiguë (SGT), est une affection inflammatoire douloureuse de la glande thyroïde que l'on pense être d'origine virale. Elle est caractérisée par la douleur et la sensibilité du cou, une faible fièvre, taux léger de manifestation thyrotoxique avec suppression d'hormone stimulant la thyroïde évoluant vers une hypothyroïdie (**Ranganath et al., 2016**).

#### ▪ Thyroïdite du post-partum

La thyroïdite de post-partum (PPT) est une forme auto-immune d'un dysfonctionnement thyroïdien qui survient le plus souvent chez les femmes après l'accouchement d'environ six semaines jusqu'à douze mois (**Nguyen et Mestman, 2019**). L'incidence globale de PPT est d'environ 80%, (**De Leo et Pearce, 2018**).

#### ▪ Hypothyroïdie d'origine centrale

L'hypothyroïdie centrale (CEH) est une maladie rare caractérisée par une sécrétion, un défaut de sécrétion d'HT dans la thyroïde normale en raison d'une stimulation insuffisante par la TSH. Ce trouble est causé par un fonctionnement anormal de l'hypophyse, de

l'hypothalamus ou des deux (**Beck-Peccoz et al., 2017**). Le diagnostic de CEH repose habituellement sur une analyse biochimique, (**Persani et al., 2019**).

### 8.1.2. Facteurs de risques d'hypothyroïdie

- Sexe féminin, surtout après l'âge de 50 ans.
- La carence alimentaire en iode.
- Grossesse (augmentation des besoins en hormones thyroïdiennes au cours de cette période).
- Des médicaments tels que le lithium, les antithyroïdiens utilisés pour traiter l'hyperthyroïdie.
- Les tumeurs de l'hypophyse.
- D'autres traitements comme l'iode radioactif, la chirurgie thyroïdienne, la radiothérapie du cou ou du cerveau (**Halil et al., 2018**)

### 8.1.3. Traitement

Le traitement est basé sur l'emploi de T4, commercialisée sous forme de lévothyroxine (LT4) : Il n'est pas nécessaire de prendre également l'hormone T3, car la T4 se transforme en T3 dans l'organisme. La dose dépend du poids de la personne. Les besoins en hormones thyroïdiennes sont en moyenne de 1 à 1,5 µg/kg par jour mais ils sont en fonction de la profondeur de l'hypothyroïdie (**Jonklaas et al., 2014**).

Durant le premier trimestre de la grossesse, les besoins en lévothyroxine augmentent d'environ 25-50%. Il faut donc augmenter les doses dès que la grossesse est diagnostiquée, puis surveiller la TSH chaque mois afin de la maintenir dans l'intervalle de confiance (**Alexander et al., 2017 ; Bricaire et Groussin, 2015 ; Persani et Bonomi, 2014**).

## 8.2.L'hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie est l'ensemble des troubles liés à l'excédent d'hormones thyroïdiennes dans les tissus cibles, il s'agit d'une hyperproduction d'hormones thyroïdiennes (T3, T4) entraînant une diminution de la sécrétion de TSH par rétrocontrôle négatif ; on parle de syndrome de thyrotoxicose (accélération du métabolisme), qui est associé à des troubles variés selon l'étiologie (**Young, 2011**). Elle touche 1 à 2% de la population féminine adulte, et peut survenir à tout âge et s'observe également chez les enfants et les personnes âgées (**Proust-Lemoine, 2020**).

### 8.2.1. Etiologie

La prévalence de l'hyperthyroïdie est de 0,5 à 2% chez les femmes et est dix fois moins fréquente chez les hommes. La cause la plus courante d'hyperthyroïdisme est la maladie de Basedow (Grave) suivie d'un goitre multi nodulaire toxique. Il existe d'autres causes rares d'hyperthyroïdie : la thyroïdite sub-aiguë lymphocytaire (auto-immune), de HCG (Human Chorionic Gonadotropin), adénome hypophysaire, supplémentation en iode, Struma ovarii (tumeur de l'ovaire), excès hyperthyroïdie médicamenteuse, carcinomes thyroïdiens différenciés et/ou leurs métastases et hyperthyroïdie non auto-immune familiale (De Leo et al, 2016).

### 8.2.2. Les symptômes de l'hyperthyroïdie

- Des signes digestifs s'expriment par une diarrhée motrice.
- La fatigue, et une sensation de faiblesse,
- Une prise de poids et une aménorrhée chez les jeunes femmes, ou une anorexie chez le sujet âgé.
- Des anomalies métaboliques peuvent aussi révéler: hypocholestérolémie, hypercalcémie modérée avec hyperphosphorémie, hyper estrogène. Chez la femme jeune, l'anovulation, l'aménorrhée sont possibles.
- Une accélération du rythme cardiaque (Wémeau, 2010 ; Kharcha, 2022).

### 8.2.3. Les causes de l'hyperthyroïdie

▪ **La maladie de Basedow** : ou maladie de Grave est la cause sous-jacente la plus fréquente de l'hyperthyroïdie (thyroïde hyperactive). Il s'agit d'une pathologie auto-immune où le système immunitaire crée des anticorps spécifiques stimulant la thyroïde (TSI), dirigé contre les récepteurs de la TSH des cellules folliculaires. ces anticorps stimulent la croissance de la GT et produisent trop d'HT (Sherwood, 2015; Fougere, 2019).

- Goitre multi nodulaire.
- Excès d'iode.
- Nodule autonome solitaire.
- Hyperthyroïdie secondaire (Burman, 2007).
- **Les cancers thyroïdiens** : le cancer de la thyroïde (CT) en est le plus courant, et représente 3.4% de tous les cancers diagnostiqués actuellement (Prete et al, 2020). Les taux

d'incidence ont augmenté dans le monde, selon les statistiques: 41071 personnes sont décédées d'un cancer de la thyroïde en 2018 (Krüger et al, 2019).

- **Cancers moyennement ou peu différenciés** : sont retrouvés chez la majorité des patients à mauvais pronostic, il existe le cancer folliculaire de la thyroïde (FTC) qui est le deuxième sous-type histologique le plus courant des cancers différenciés après le cancer papillaire (PTC), son diagnostic est difficile (Durante et Filetti, 2021).

- **Cancers indifférenciés ou anaplasiques** : Le carcinome anaplasique de la thyroïde (ATC) est l'une des tumeurs extrêmement agressives et rares chez l'homme (Ucal et Ozpinar, 2020). Actuellement, aucun traitement n'est disponible pour guérir ou prolonger la survie chez les patients atteints ATC (Pozdeyev et al, 2020).

#### 8.2.4. Traitement

Les trois options pour traiter les patients atteints d'hyperthyroïdie sont les médicaments antithyroïdiens, l'ablation à l'iode radioactif et la chirurgie. Ces trois options thérapeutiques seraient efficaces dans le traitement des patients atteints de la maladie de Basedow, tandis que les patients atteints d'adénome toxique ou de goitre multi nodulaire toxique devraient subir soit un traitement à l'iode radioactif soit une intervention chirurgicale, car ses patients sont rarement en rémission (De Leo et al, 2016 ; Proust-Lemoine, 2020).

## 9. Exploration Biochimique de la thyroïde

### 9.1. Bilan hormonal

Le dosage des HT peut déterminer si la thyroïde est normale (euthyroïdie), augmentée (hyperthyroïdie) ou diminuée (hypothyroïdie). Les progrès technologiques en radioimmunos dosage (RIA) en immunométrie (IMA) et plus récemment en chromatographie liquide-spectrométrie de masse (LC MS/MS) ont progressivement amélioré la spécificité, la reproductibilité et la sensibilité de la détection de la thyroïde. (Spencer, 2017).

#### 9.1.1. Dosage de la thyroïdostimuline (TSH)

La TSH est une hormone stimulant la thyroïde produite par les cellules thyroïdotropes de l'antéhypophyse. Cette hormone est une glycoprotéine hétéro-dimère composée d'une sous-unité alpha en commun avec la HCG, et d'une sous-unité bêta unique. Cette dernière lui confère son activité immunologique et biologique (Gauchez et al., 2016).

La mesure sérique directe de la TSH est un test de première intention pour l'évaluation initiale de la fonction thyroïdienne. De petits changements dans les niveaux d'hormones libres peuvent être accompagnés de grands changements inverses dans la TSH.

Par conséquent, la TSH est un paramètre très sensible et spécifique pour l'exploration de la glande thyroïde, qui peut détecter ou exclure précocement un dysfonctionnement du système de régulation de l'hypophyse, de l'hypothalamus ou de la thyroïde (**Estrada et al., 2014**).

#### •Méthodes de dosage

- Les concentrations sériques de TSH peuvent être déterminées quantitativement par des méthodes immuno-métriques de type sandwich (**Beck-Peccoz et al., 2005**).
- La forte demande de dépistage de la TSH, a poussé les laboratoires à développer des techniques de mesure très sensibles, rapides et simples. Les méthodes TSH récentes sont des ICMA (immuno-chimilumino-métrie) automatisés (**Spencer, 2017**).
- Des dosages nano magnétiques à flux latéral ont été rapportés récemment, lesquels sont basés sur le format sandwich (la TSH va se lier aux particules magnétiques conjuguées à un AC) et au même temps à un autre AC de capture présent sur les bandelettes de test (**Znoyko et al., 2020**).

#### •Intérêts cliniques du dosage de la TSH

- Le dosage de la TSH est le paramètre biologique utilisé pour diagnostiquer, orienter la prise en charge et suivre la dysthyroïdie (**Gauchez et al., 2016**).
- Le dosage de TSH est souvent suffisant en cas de soupçon d'hypo-ou d'hyperthyroïdie, ou des goitres simples, et pour dépister les troubles thyroïdiennes chez le nouveau-né, lors de la prise de certains médicaments (**Beck-Peccoz et al., 2005**).

#### 9.1.2. Dosage de la thyroxine (T4) et de la triiodothyronine (T3)

Les hormones produites par la glande thyroïdienne sont composées de 80% de thyroxine (T4) et de 20 % de triiodothyronine (T3). Dans le sérum, la source de T4 est uniquement la thyroïde, tandis que 80 % de la T3 provient de la désiodation de la T4 en périphérie. Dans le sérum seulement 0,02% de T4 et 0,3% de T3 sont présents sous forme libre, le reste est lié aux protéines de transport. Le dosage de la fraction libre de T4 (T4L) et T3 (T3L) remplace celles des hormones totales (libres + liées) en raison d'une meilleure sensibilité et spécificité diagnostiques (**Sapin et Schlienger, 2003**).

### •Méthodes de dosage

Il y a plusieurs techniques pour déterminer les HT libres. Les plus courantes sont immunologiques. Cette technique de référence consiste à utiliser la dialyse à l'équilibre ou l'ultrafiltration ou la filtration sur gel pour séparer les hormones libres de la fraction majoritaire liée aux protéines (**voir annexe figure.1**). Cependant les autres techniques sont complexes, coûteuses et nécessitent un personnel hautement qualifié. Le dosage direct des FT4 et FT3 sériques nécessite un équilibre préexistant délicat entre les formes d'hormones libres et liées (**Thienpont et al., 2013**).

Les laboratoires cliniques utilisent des dosages immunologiques compétitifs, automatisés, on trouve les méthodes : RIA, ECLIA (Electro-chemiluminescence immunoassay), EIA (Enzymoimmunoassay), LIA (Luminoimmunoassay...), (**Sapin et Schlienger, 2003**).

### •Valeurs de référence

Les plages de référence dépendent de l'âge, de la méthode utilisée et de la population testée. Les valeurs de référence du FT4 et du FT3 sont présentées dans (**Tableau 2**) :

**Tableau 2** : Valeurs de références des hormones thyroïdiennes libres (**Demers, 2004**)

Hormones thyroïdiennes libres	Valeurs de référence
Thyroxine libre (FT4)	9.0 à 23.2 pmol / L
Triiodothyronine libre (FT3)	3.2 à 9.2 pmol / L

### •Intérêts cliniques du dosage des hormones thyroïdiennes

- La FT4 est habituellement utilisé en tant que test de deuxième intention pour confirmer le dysfonctionnement thyroïdien primaire détecté par une TSH anormale, mais il s'agit d'un test de première intention lorsque l'état de la thyroïde est instable (stade précoce de traitement de l'hypo- ou de l'hyperthyroïdie) en présence de l'hypophyse / maladie hypothalamique lorsque la TSH n'est pas fiable, ou lorsqu'un patient prend des médicaments comme la dopamine connus pour affecter la sécrétion de la TSH (**Spencer, 2017**).
- Le dosage FT3 n'a aucun intérêt si l'on soupçonne une hypothyroïdie. Par contre, il est utile pour le diagnostic ou la confirmation de cas inhabituels d'hyperthyroïdie. (**Livingston et al., 2015**).

## **9.2. Bilan immunologique**

### **9.2.1. Dosage des anticorps antithyroïdiens**

Le dosage des Ac anti-thyroperoxydase (anti-TPO), anti-thyroglobuline (anti-Tg) et anti-récepteur à la TSH (anti-RTSH) est la base du diagnostic en laboratoire d'une maladie thyroïdienne auto-immunes avec de nombreux tests et examens actuellement disponibles pour leur exploration (**Tozoli et al., 2001**).

# *Chapitre II : Vitamine D*

## Chapitre II : Vitamine D

### 1. Historique sur la vitamine D

L'historique de la vitamine D est lié à la prévention et à la guérison du rachitisme d'une façon étroite, une maladie qui affecte les jeunes enfants et entraîne un retard de croissance et des déformations osseuses. À la fin du XVIIIe siècle, l'administration d'huile de foie de morue est préconisée par le médecin anglais Dale Perceval afin de prévenir ou traiter cette maladie. En 1822, le Dr Sniadecki a suggéré que les enfants atteints de rachitisme étaient pauvrement exposés à la lumière solaire. Il est alors devenu une pratique courante de suggérer en traitement ces deux principales sources de vitamine D sans toutefois fournir une explication rationnelle de l'effet sur la santé (**Guilland, 2015**).

Ce n'est pas avant 1922 que l'authentique vitamine D soit révélée par les travaux de McCallum et Mellanby qui montraient que l'huile de foie de morue gardait ses propriétés antirachitiques même après destruction, par exposition à la chaleur et oxygénation, de la vitamine A qu'elle renferme. Cette autre composante stable à la chaleur et qui a gardé ses propriétés à l'égard des fractures est devenue connue sous le nom de vitamine D (**Coxam et al., 2014**).

Windaus, un chimiste allemand réussit à élucider la structuration de la vitamine en isolant la vitamine D<sub>2</sub> en 1932 puis la vitamine D<sub>3</sub> en 1937. Il aura fallu attendre 1952 pour que la première synthèse de vitamine D soit réalisée (**Guilland, 2015**).

Les métabolites actifs n'ont été identifiés que plus tardivement par DeLuca (25-hydroxyvitamine D (25(OH) D)) et Kodicek et Fraser (1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)<sub>2</sub> D) (**Coxam et al., 2014**).

### 2. Structure, types et propriétés physicochimiques de la vitamine D

#### 2.1. Structure

La vitamine D se caractérise avec une propriété liposoluble existant sous deux formes : la forme D<sub>2</sub>, ou ergocalciférol et la forme D<sub>3</sub>, ou cholécalciférol. Ce sont deux sécostéroïdes (stéroïdes dont la liaison 9,10 du cycle B est rompue) qui diffèrent par leur chaîne latérale fixée en C17 : saturée dans le cas de la vitamine D<sub>3</sub> ; insaturée entre les carbones 22 et 23, et méthylée sur le carbone 24 dans le cas de la vitamine D<sub>2</sub> (**Figure. 13**) (**Briot et al., 2009**).

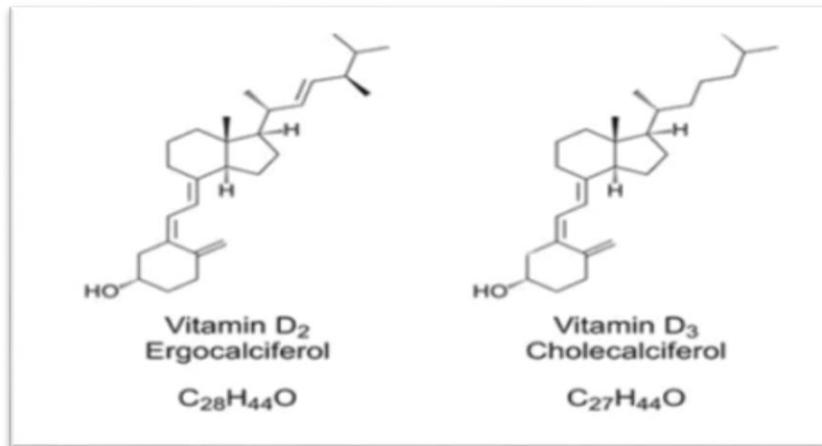


Figure 13 : Structures chimiques des vitamines D2 et D3 (Landrier, 2014)

## 2.2. Types

La vitamine D est présente sous deux formes importantes pour la nutrition :

- **Vitamine D2 (ergocalciférol)**

Cette forme est synthétisée à partir de précurseurs trouvés dans les plantes et la levure. C'est aussi la forme couramment utilisée dans les compléments à forte dose.

- **Vitamine D3 (cholécalférol)**

Cette forme est la plus active de vitamine D. Elle se forme dans la peau en issu de l'exposition directe à la lumière solaire. La source alimentaire la plus commune est constituée des aliments enrichis en vitamines, principalement les céréales et les produits laitiers. La vitamine D est aussi présente dans les huiles de foie de poisson, les poissons gras, le jaune d'œuf et le foie (Johnson, 2020).

## 2.3. Propriétés physicochimiques

La Vit D est extrêmement soluble dans l'éthanol, l'éther et le chloroforme, moins soluble dans les huiles et les graisses et insoluble dans l'eau. Elle est assez stable à la chaleur (jusqu'à 38° C) mais dégradée rapidement par la lumière (Landrier, 2014).

## 3. Origines de la vitamine D

Contrairement aux autres vitamines qui sont exclusivement favorisées par l'alimentation, la vitamine D présente une double origine : exogène, qui correspond à l'apport alimentaire

mais aussi endogène, résultat d'une néosynthèse intervenant au niveau de l'épiderme (Holick, 2007).

### 3.1. Origine exogène

La vitamine D est présente dans notre alimentation sous deux formes : la vitamine D2 ou ergocalciférol, produit essentiellement par les végétaux et les champignons, et la forme de vitamine D3 ou cholécalciférol d'origine animale. Ces deux formes sont liposolubles et relativement stables, notamment à la chaleur (Landrier, 2014).

#### 3.1.1. Sources de la vitamine D

Seulement 10 % à 20% de la vitamine D (D2 et D3) circulante proviennent de l'alimentation (Briot *et al.*, 2009). La vitamine D2 et de la vitamine D3 vont être absorbées au niveau intestinal. La vitamine D2 peut être retrouvée dans les champignons, les levures et les céréales (Mistretta *et al.*, 2008). Les sources alimentaires de vitamine D3 sont principalement les poissons gras de mer (morue, sardine, flétan, saumon), foies d'animaux, jaune d'œufs, margarine, beurre et fromage.

#### 3.1.2. Apports recommandés en vitamine D

L'apport recommandé journalier (AJR) en vitamine D varie selon, l'âge, le sexe, l'état sanitaire de l'individu (Tableau 03). Ce dernier est estimé par ANREF une commission normalisant les apports nutritionnels de référence.

**Tableau 3 : Apports recommandés en vitamine D (Bastianetto, 2022)**

De 0 à 1 an	400 UI*	10 µg**
De 1 an à 70 ans	600 UI	15 µg
Plus de 70 ans	800 UI	20 µg
Femmes enceintes et qui allaitent	600 UI	600 UI

\*unité internationale

\*\*1 microgramme = 1 millionième de gramme

### 3.2. Origine endogène

La source naturelle principale de la Vit D3 est la synthèse cutanée dans les couches profondes de l'épiderme où l'action des rayonnements ultraviolets (UV), plus particulièrement les UVB de longueur d'onde entre 290 à 315 nm, permet une photolyse du 7-déhydrocholestérol en prévitamine D3 qui, ensuite, s'isomérisse (à 37°C) en Vit D3. On estime que 50 à 75 % des réserves vitaminiques D sont fournies par la production cutanée (Guilland, 2015).

### 4. Métabolisme de la vitamine D3

Au niveau des reins, la vitamine D est captée après une transportation sanguine en liant aux VDBP où chylomicrons, ensuite elle va subir une hydroxylation sur le carbone 25 pour former la 25-hydroxyvitamine D ayant une demi-vie de 3 à 4 semaines et dont sa teneur en sérum représente l'état vitaminique d'un individu. Cette hydroxylation est garantie par plusieurs enzymes (au moins deux 25-hydroxylases) de la famille des cytochromes P450 (Bouillon *et al.*, 2008). Cette étape n'est pas être très réglementée (Schuster, 2011), cela est dû au fait que cette enzyme n'étant pas imposée à un rétrocontrôle, la quantité de 25(OH)D produite est proportionnée à la quantité de Vit D synthétisée et consommée (Guilland, 2009). Pour devenir complètement active, la 25(OH) D doit de nouveau être hydroxylée au niveau rénal sous l'action d'une enzyme, la 1 $\alpha$ -hydroxylase, produit du gène CYP27B1 pour synthétiser de la 1,25-dihydroxycalciférol (1,25(OH)2D) ou calcitriol (Figure.14). Sa demi-vie est courte (environ 4 heures) (Schuster, 2011).

L'hydroxylation par la 1 $\alpha$ -hydroxylase rénale est régulée d'une façon étroite par les hormones du métabolisme phosphocalcique. Elle est stimulée en particulier par la parathormone (PTH) et une hypocalcémie et inhibée par le Fibroblast growth factor 23 (FGF23) et le calcitriol lui-même selon un mécanisme classique de rétrocontrôle négatif.

Nombreux tissus ont la capacité d'hydroxyler la 25(OH)D en 1,25(OH)2D puisqu'ils expriment la 1 $\alpha$ -hydroxylase. Ceci permet d'envisager les propriétés extra-osseuses de la Vit D. Il existe par ailleurs une voie d'inactivation de la Vit D via une enzyme, la 24-hydroxylase. Son expression au niveau du tubule proximal est stimulée par la FGF23 et le calcitriol. Elle entraîne la production de composés inactifs [24,25(OH)2D et 1, 24,25(OH)3D], transformés ensuite en acide calcitroïque inactif et éliminé par voie fécale (Lips *et al.*, 2006 ; Souberbielle *et al.*, 2008).

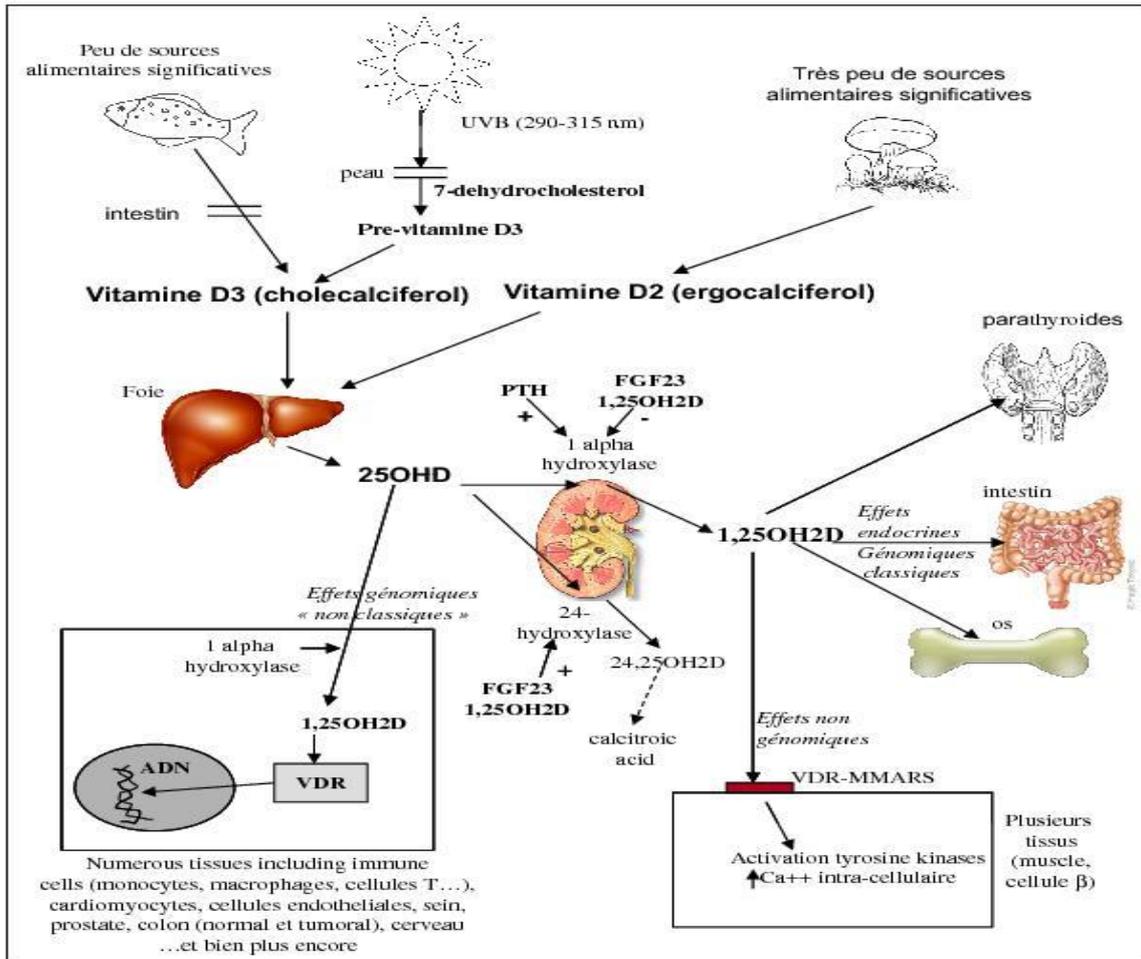


Figure 14: Résumé du métabolisme de la Vit D (Hébuterne, 2014)

#### 4.1. Biosynthèse de la vitamine D3

Les deux autres formes de la vitamine D sont inactives biologiquement : elles ont les mêmes étapes de transformation, deux hydroxylations séquentielles, hépatique puis rénale, pour devenir pleinement actives, hormonale. On peut alors la considérer tant une pré-hormone plutôt que d'une vitamine (Holick, 2007).

La biosynthèse de la vitamine D montrée ci-dessous (Figure.15) est principalement initiée dans la peau où les rayons UVB réagissent avec le 7-déhydrocholestérol (provitamine D cutanée) pour produire la pré-vitamine D3, qui est ensuite isomérisée en cholécalférol (ou vitamine D3). L'activation de celle-ci est catalysée par des CYP localisées dans les cellules hépatiques et rénales (Brown et al., 1999). La formation de 25-hydroxyvitamine D3 (25(OH) D3), forme de réserve de la vitamine D3 est considérée comme son étape primordiale, elle prévient d'une hydroxylation en position 25, et dont la demi-vie plasmatique est de deux à trois semaines. L'hydroxylation hépatique est exécutée par des CYP retrouvées dans le

réticulum endoplasmique ou dans les mitochondries (Cheng *et al.*, 2004). D'un autre côté, la CYP27A1 mitochondriale, la CYP2J3 et la CYP3A4 microsomales peuvent catalyser le processus d'hydroxylation (Prosser *et al.*, 2004). La 25(OH)D<sub>3</sub> est ensuite prise en charge par la protéine plasmatique DBP (vitamin D binding protein) afin d'être transportée jusqu'au rein. L'endocytose du complexe 25(OH)D<sub>3</sub>/DBP via la mégaline est l'une des voies d'entrée dans la cellule rénale du tube contourné proximal et pour cela, les animaux ayant un défaut du gène codant cette protéine maintiennent spontanément un niveau de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> suffisant pour ne pas développer de rachitisme ou d'hyperparathyroïdie secondaire en cas d'apport normal de vitamine D, suggérant une entrée normale de 25(OH)D<sub>3</sub> (Leheste *et al.*, 2003).

L'étape secondaire est une hydroxylation en position 1 par la CYP27B1 mitochondriale qui conduit à la 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), forme biologiquement active, dont la demi-vie plasmatique est d'environ quatre heures.

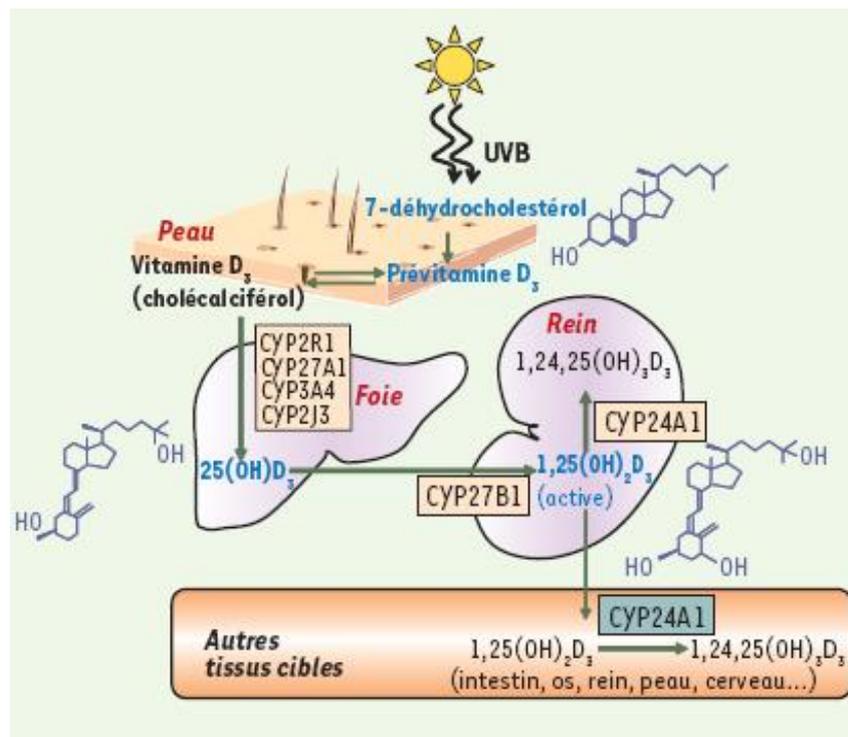


Figure 15 : Schéma du métabolisme de la vitamine D<sub>3</sub> (Tissandié *et al.*, 2006)

#### 4.2. Catabolisme de la vitamine D<sub>3</sub>

L'enzyme d'inactivation de la vitamine D, le CYP24A1 est une 24-hydroxylase (24(OH)ase), mitochondriale, de la famille des cytochromes P450. Elle reconnaît à la fois le calcitriol et le calcidiol, sur lesquelles elle agit spécifiquement au niveau de la chaîne latérale

aliphatique. Elle convertit les deux sécostéroïdes par hydroxylation sur le carbone C24, puis sur le C23, puis par clivage oxydatif de la chaîne latérale. L'hydroxylation sur le C24 aboutit au 24,25(OH) 2D et au 1, 24,25(OH) 3D et constitue la première étape dans la voie d'inactivation qui se termine par la formation d'acide calcitroïque inactif (**Prosser et Jones, 2012**). Ainsi, elle limite les concentrations locales en calcitriol au niveau des différents tissus cible et elle diminue également le pool de la 25(OH) D disponible pour la 1 $\alpha$ -hydroxylase. Prépondérante dans l'intestin et le rein elle est aussi située dans toutes les cellules cibles, régulant ainsi le taux de vitamine D3 active à l'échelle de l'organisme. Il existe en revanche une voie d'inactivation de la vitamine D, non catalysée par les cytochromes, mais qui résulte d'une épimérisation sur le carbone 3 de la vitamine D et de ses métabolites. L'épimère en C3 du calcitriol, présent en grande quantité chez le nouveau-né, reconnu par les méthodes de dosage, aurait moins d'effet hypercalcémiant que le calcitriol lui-même (**Mallet, 2010 ; Souberbielle et al., 2012**). La vitamine D et ses métabolites sont tous éliminés par voie fécale ou par les reins (**Holick, 2007**).

## **5. Régulation du métabolisme de la vitamine D**

Au niveau de l'enzyme 1 $\alpha$ -hydroxylase rénale, le contrôle de la concentration en vit D active s'effectue. Des différents systèmes de l'organisme se mettent à réguler l'hydroxylation rénale: La PTH stimule l'expression de la 1 $\alpha$ -hydroxylase et donc la conversion de la 25OHD3 en 1,25OH2D3. A l'inverse, la vit D exerce un rétrocontrôle négatif sur la synthèse de PTH en inhibant la synthèse par les glandes parathyroïdes (**Bachetta, 2017**). La calcitonine stimule l'expression de la 1 $\alpha$ -hydroxylase et celle de PTH (**Bachetta, 2017**). L'hypocalcémie et l'hypophosphatémie stimulent l'expression de la 1 $\alpha$ -hydroxylase. A l'inverse l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie l'inhibe (**Bachetta, 2017**). Le FGF 23, facteur libéré par l'os en croissance effectue un rétrocontrôle négatif (**Tonson et al, 2012**) sur la 1 $\alpha$ -hydroxylase et stimule la synthèse de la 24-hydroxylase (**Bachetta et al., 2010**).

## **6. Mode d'action de la vitamine D**

Les effets biologiques suprêmes de la vitamine D dépendent de plusieurs molécules telles la protéine de transport (DBP), les enzymes d'hydroxylation et le récepteur de la vitamine D. Comment le stimulus représenté par la fixation de la vitamine D sur son récepteur va-t-il entraîner l'effet biologique résultant ? Ce sont "les voies de signalisation de la vitamine D". Il y en a deux : une voie génomique qualifiée de lente et une voie non-

génomique qualifiée de rapide. Toutes les deux passent par une phase primaire de liaison au VDR (Heraud, 2016).

## 7. Rôles biologiques de la vitamine D

La vitamine D est considérée comme une hormone hypercalcémiant. Elle intervient principalement à trois niveaux.

- Intestinal : Absorption intestinale renforcée du calcium alimentaire et celle des phosphates.
- Osseux : Face à une hypocalcémie, la vitamine D active de façon directe la résorption osseuse en favorisant la différenciation et l'activation des cellules souches mésenchymateuses de l'os en ostéoclastes.
- Rénal : l'hormone augmente la réabsorption tubulaire du calcium par action directe sur le canal épithélial calcique. Elle accélère également le transport du calcium et des phosphates par un mécanisme dépendant de la PTH (Dusso et al., 2005).

A part de son rôle bien élaboré dans la régulation de l'homéostasie phosphocalcique, la vitamine D possède d'autres fonctions physiologiques (Fig. 16) telles que des effets immunomodulateurs ainsi qu'une implication dans le contrôle de la différenciation de nombreux types cellulaires et l'inhibition de leur prolifération (Holick et al., 2011).

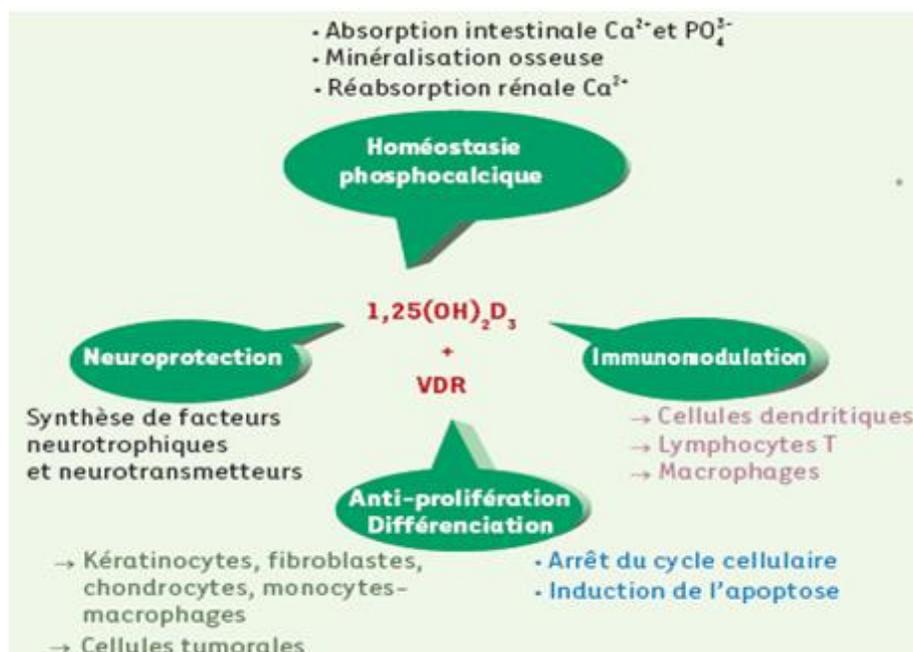


Figure 16: Rôles physiologiques de la vitamine D3 (Guilland, 2015)

## 8. Dosage de la vitamine

### 8.1. La forme à doser

Pour évaluer le « stock » de vitamine D dans l'organisme il faut doser les deux formes de la vitamine D : la 25- (OH)-Vitamine D (D2+D3) ou calcidiol la forme active de la vitamine.. Ce dosage permet d'explorer les troubles du métabolisme de la vitamine D, associé au bilan phosphocalcique complet (**Bories, 2022**).

Les kits de dosage doivent pouvoir doser les deux formes de vitamine D sous peine de minimiser les résultats d'un dosage effectué chez une personne supplémentée en vitamine D2 (**HAS, 2013**).

### 8.2. Méthodes d'évaluation

Auparavant, les déficiences en vitamine D étaient soupçonnées par la présence des signes cliniques accompagnant le rachitisme ou l'ostéomalacie carentielle. Mais ces signes cliniques étant peu spécifiques, surtout chez l'adulte (manifestations douloureuses, impotence fatigabilité musculaire), le diagnostic de polyarthrose, était souvent posé ou même parfois ignoré. Depuis, les méthodes de dosage de la vitamine D plasmatique sont apparues. On peut ainsi savoir si un patient est carencé ou non et mettre en place des mesures préventives ou thérapeutiques. Ce dosage est devenu essentiel à la détermination du statut vitaminique D et a pris un essor considérable (**Heraud, 2016**).

### 8.3. Les différentes techniques de dosages

Les différentes techniques sont divisées en 2 groupes : les méthodes d'immuno-analyse, les fréquemment pratiquées, et les méthodes séparatives, non immunologiques, à détection directe (**HAS, 2013**).

#### - Les techniques immunologiques :

Ce sont des méthodes compétitives. Le principe de ces méthodes de dosage est que la 25(OH) D du patient et de la 25(OH) D marquée (le traceur) entrent l'une et l'autre en compétition pour la reconnaissance soit d'un anticorps anti-25(OH) D, soit d'une protéine porteuse CPBA (competitive protein-binding assays). Selon la nature du marqueur, isotope radioactif, enzyme ou molécule phosphorescente ou luminescente, on distingue des méthodes:

#### - radio-immunologiques (RIA = Radio Immuno Assays),

- enzymo-immunologiques (ELISA = Enzyme Linked Immuno Sorbent Assays)
- lumino-immunologiques (chemoluminescence ou chimiluminescence) : lesquelles prendrons, selon le système de révélation, la dénomination de : CLIA (ChemiLuminescence), CMIA (Chemiluminescent Microparticle), ECLIA (Electro-Chemiluminescence).

Ces tests immunologiques correspondent à des activités importantes, utilisés de façon routinière dans les plates-formes techniques. Ces méthodes sont plus aisées, rapides et plus accessibles que les méthodes séparatives. Aussi plus de 85 % des laboratoires les utilisent

- **Les techniques séparatives :**

Non immunologiques, à détection directe, Elles reposent sur un processus de séparation physico-chimique (extraction et purification) des molécules à analyser : la chromatographie en phase liquide haute performance (CLHP ou HPCL : High Performance Liquid Chromatography) ou la spectrométrie de masse (MS). Ces 2 méthodes peuvent être couplées (LC-MS). Elles sont plutôt réservées à la recherche car ont des performances analytiques supérieures mais exigent un équipement coûteux et une expertise élevée. Elles permettent de rendre le résultat global (D2+D3) ou les métabolites séparément (**HAS, 2013**).

## 9. Maladies associées au métabolisme de la vitamine D

Les maladies associées au statut vitaminique D résultent généralement d'une carence en vitamine D. Cette déficience induit le rachitisme chez l'enfant en phase de croissance (**Garabédian et al., 2005**). L'ostéomalacie, un désordre osseux touchant la minéralisation chez l'adulte (**Maugars et al, 2000**). Elle peut également causer une hypersécrétion de PTH chez les personnes âgées, cette carence constitue un terrain favorable à l'ostéoporose, une maladie caractérisée par une masse minérale basse et des déformations de la microarchitecture osseuse (**Breuil et al., 2004**). En outre, les fractures sont la complication les plus fréquentes liées à cette déficience en Vitamine D et se lie avec une augmentation de la morbidité et de la mortalité. À côté de ces états de pénurie, de déficit ou de carence en vitamine D, un apport excessif (intoxication) peut entraîner une hypervitaminose qui entraîne une hypercalcémie par augmentation de l'absorption intestinale et de la résorption osseuse. Cette hypercalcémie peut mener à des atteintes rénales (lithiases et néphrocalcinoses) (**Souberbielle et al., 2006**).

## 9.1. Hypovitaminose D

Le déficit en vitamine D, autrement appelé carence est un problème fréquent et sous-diagnostiqué. On estime ainsi qu'au niveau mondial un milliard de personnes seraient concernées (Holick, 2007). Chez les personnes âgées en bonne santé, la prévalence de la carence en vitamine D est de 50%, et elle passe à 80% chez les personnes très âgées ayant des antécédents de fracture de la hanche (Maier et al., 2013). Le déficit en vitamine D, important dans les pays bénéficiant d'un fort ensoleillement, est expliqué par les habitudes vestimentaires traditionnelles ou religieuses (Shaw, 2016). Ainsi la prévalence de la carence en vitamine D en Afrique ou au Moyen-Orient concernerait jusqu'à 80% de la population. Une classification des valeurs-limites de vitamine D ainsi que les retombées cliniques correspondantes sont représentées ci-dessous (Tableau 4).

**Tableau 4 : Valeurs limites de vitamine D et retombées cliniques correspondantes (Bischoff-Ferrar, 2014)**

Classification	25(OH)D (nmol/l)	25(OH)D (ng/ml)	Retombées cliniques
<b>Carence grave en vitamine D</b>	<25	<10	Risque accru de rachitisme, d'ostéomalacie, d'hyperparathyroïdie secondaire, de myopathie liée à une carence en vitamine D, de chutes et de fractures
<b>Carence en vitamine D</b>	25 à 50	10 à 20	Risque accru de résorption osseuse, d'hyperparathyroïdie secondaire, de chutes et de fractures
<b>Taux de vitamine D adéquat</b>	>50	>20	Faible risque de résorption osseuse, effet neutre sur les chutes et les fractures
<b>Taux-cible souhaité pour une prévention optimale des fractures</b>	75	30	Réduction optimale de la résorption osseuse, suppression de la parathormone, diminution du risque de chutes et de fractures

### 9.1.1. Manifestations cliniques et facteurs du risque

Sur le plan clinique et dans la plupart du temps, un déficit léger à modéré est silencieux. Un déficit sévère peut également être asymptomatique ou se manifester par des symptômes osseux (fractures, fissures) ou musculaires/pseudo-musculaires (douleurs prédominant à la ceinture pelvienne). Indépendamment de l'âge, certains facteurs de risque liés à l'histoire

personnelle et au style de vie sont responsables d'un déficit en vitamine D. Ils sont représentés dans le **tableau 5**. Selon les recommandations de l'OFSP concernant l'apport en vitamine D 2012 La grossesse et l'allaitement sans supplémentation sont également à risque de déficit en vitamine D.

**Tableau 5** : Etiologies et facteurs de risque de l'hypovitaminose D (Amstutz et al., 2011)

Diminution de l'hydroxylation
Âge avancé.
Phototype foncé
Utilisation de crèmes de protection solaire
Faible exposition solaire
Diminution de synthèse du cholécalférol (cause la plus fréquente)
Insuffisance hépatique, traitement par isoniazide, anomalie génétique.
Apports alimentaires insuffisants Augmentation du catabolisme
Métabolisme accéléré par des médicaments ou certaines maladies (hyperthyroïdie, sarcoïdose, tuberculose, certains lymphomes).
Diminution de la biodisponibilité
Diminution de l'absorption des graisses, maladie coeliaque, Crohn, mucoviscidose, bypass gastrique, traitement par ézétimibe – Obésité.
Pertes rénales
Syndrome néphrotique.

### 9.1.2. Diagnostic

Généralement, le déficit en vitamine D se retrouve chez environ 50% de la population jeune et âgée, et plus de 80% des patients très âgés victimes d'une fracture de la hanche (Maier, 2013). La supplémentation en vitamine D est par conséquent indiquée. Le niveau de vitamine D dans le sang est pertinent pour les personnes ayant les facteurs de risque suivants:

- Maladies métaboliques osseuses dont l'ostéoporose, l'ostéomalacie, l'hyperparathyroïdie, l'hypocalcémie.
- Personnes âgées et fragiles.
- Néphropathies chroniques.
- Insuffisance hépatique.

- Syndrome de malabsorption.
- Patients obèses.
- Individus avec peau foncée et/ou femmes voilées.
- Patients HIV.
- Contrôle après supplémentation pour carence (**Dubost et al., 2017**).

Il est recommandé alors de doser la 25(OH)-vitamine D, qui représente les stocks de vitamine D de l'organisme. Le bilan sera complété par un dosage du calcium, du phosphate, de la créatinine. Le dosage de la PTH n'est indiqué que si l'on suspecte une pathologie de l'os ou du métabolisme phosphocalcique sous-jacent (par exemple calcémie haute sur hyperparathyroïdie primaire) (**Green et al., 2015**).

## **9.2.Hypervitaminose D**

### **9.2.1 Toxicité**

Même si on parle fréquemment de la carence en vitamine D, l'hypervitaminose D peut être rencontrée dans certains cas. Elle s'y traduit le plus souvent biologiquement par :

- hypercalcémie, une très légère augmentation du calcium sanguin ;
- hypercalciurie, une augmentation du calcium urinaire;
- hyperphosphatémie, une augmentation du taux de phosphate sanguin ;
- et, à l'inverse, une hypophosphaturie par une diminution du taux de phosphate urinaire.

C'est également l'hypercalcémie qui provoque l'hypoparathyroïdie réflexe, et conduit à une perte de calcium dans les urines qui, à terme, conduit à l'apparition de calculs rénaux caractéristiques. Les symptômes les plus fréquents sont ceux qui suivent une hypercalcémie accompagnée de polyurie pouvant à terme provoquer une déshydratation, une fatigue, une hypertension artérielle (HTA), des vertiges et des céphalées, ainsi qu'un arrêt de la croissance chez les enfants, et des calcifications tissulaires rénales et vasculaires (**Vianney, 2016**)

Pratiquement l'hypercalcémie aiguë est rarement rencontrée. En effet, suite à une régulation de la synthèse endogène, la surexposition au soleil n'entraîne pas d'hypervitaminose D. De plus, l'apport alimentaire est tellement faible qu'il ne peut pas entraîner une telle toxicité. Le traitement de l'intoxication à la vitamine D consiste simplement en l'arrêt de toute supplémentation exogène de vitamine D et d'apport calcique, et en une prise en charge symptomatique notamment en réhydratant le patient (**Vianney, 2016**)

***Chapitre III :***  
***La relation entre***  
***l'hypothyroïdie, la carence***  
***en vitamine D***  
***et la grossesse.***

## **Chapitre III : La relation entre l'hypothyroïdie, la carence en vitamine D et la grossesse.**

### **1. Carence en vitamine D et son association avec la maladie thyroïdienne chez les femmes enceintes**

Comprendre le rôle de la vitamine D a progressé depuis sa révélation au début du XXe siècle, passant d'une simple vitamine à une pro-hormone stéroïde (Deluca, 2008). De nombreuses études fournissent des preuves indiquant un rôle clair de la vitamine D dans la pathogenèse des maladies auto-immunes, en particulier les maladies thyroïdiennes auto-immunes, car la carence en vitamine D est liée à des niveaux élevés d'anticorps anti-thyroïdiens, à une fonction thyroïdienne anormale, à une augmentation du volume thyroïdien et à une augmentation des taux de TSH (Xinling et al., 2015).

Une étude faite par Joshaghani et al., (2019) a montré la présence d'une corrélation positive significative entre les taux sériques de T3 libre, de vitamine D et de calcium. Tandis que, Talaei (2018) a constaté dans une étude clinique à contrôle contre placebo que la supplémentation pendant 12 semaines de 201 patients (20 à 60 ans) présentant une hypothyroïdie avec 50.000 UI/jour (1.250 µg) de vitamine D, permettait une diminution significativement la TSH.

Rostami et al. (2020) a effectué une enquête clinique prénatale de référence sur 450 femmes enceintes dans leur premier trimestre de grossesse dont 225 avaient une hypothyroïdie associée avec une carence en vitamine D et l'autre moitié prenait des suppléments en cette vitamine, les résultats de cette étude ont montré que la carence en vitamine D avait une relation directe significative avec le niveau de thyroxine (T4) chez les femmes enceintes. Les taux de T4 étaient plus élevés chez les femmes enceintes présentant une carence en vitamine D au cours du premier trimestre de la grossesse.

### **2. Thyroïde et grossesse**

Les dysfonctionnements thyroïdiens sont fréquents chez les femmes, en particulier pendant les périodes d'activité génitale. Pendant la grossesse, d'une part, le besoin d'iode augmente (à cause de l'augmentation de la clairance rénale de l'iode et du transfert transplacentaire de l'iode inorganique vers le fœtus), et d'autre part, l'activité fonctionnelle de la glande thyroïde maternelle augmente à la suite d'une concentration accrue de TBG dans le plasma. de l'action TSH-like de l'hCG. De même, pendant la grossesse, l'activité immunitaire

maternelle est partiellement supprimée, ce qui entraîne une production réduite d'anticorps anti-récepteur de la TSH, entraînant une hyperthyroïdie. Ces données physiologiques expliquent tout ou en partie des particularités des dysfonctionnements thyroïdiens, présentés par les femmes au cours de la grossesse, telles que l'hypothyroïdie et la thyrotoxicose (**Borson-Chazot et al., 2017**).

## **2.1. Modifications de la physiologie thyroïdienne pendant la grossesse**

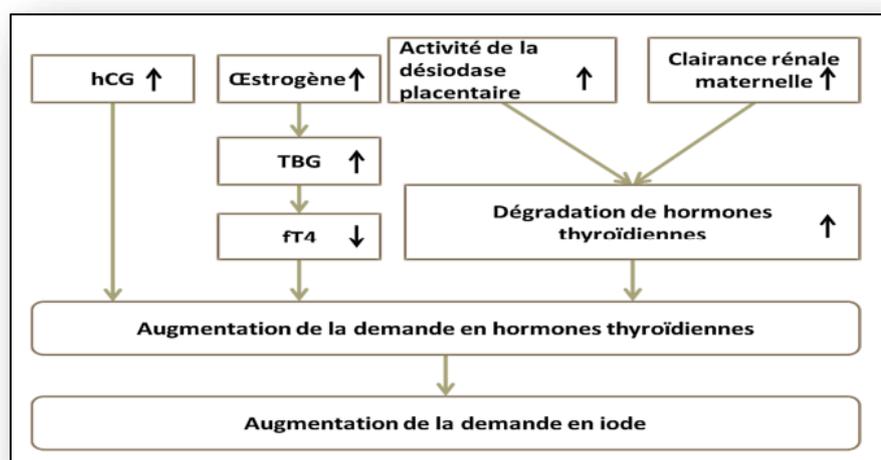
Durant la grossesse, la femme enceinte subit d'importantes modifications anatomiques et physiologiques pour nourrir et accueillir le fœtus en développement. Ces modifications débutent après la conception et touchent tous les organes de l'organisme, y compris la thyroïde (**Soma-Pillay, 2016**).

Beaucoup d'éléments contrôlent la fonction thyroïdienne au cours de la grossesse, il s'agit essentiellement de l'augmentation des facteurs hormonaux ou protéiques (estrogènes, human chorionic gonadotrophin ou HCG, TBG, prolactine...), de la présence d'un nouvel équilibre immunitaire, de l'existence de l'unité fœto-placentaire (transferts, désiodases) et de l'importance de l'apport en iode (excès ou plus souvent carence) (**Chen, 2015**).

### **2.1.1. Métabolisme de l'iode**

L'iode est un oligoélément essentiel à la synthèse des HTs et est donc indispensable à la progression normale de la grossesse et au développement neuropsychologique du fœtus (**Cassio, 2014**). Il existe de nombreuses raisons pour lesquelles les besoins en iode augmentent pendant la grossesse (**Figure. 17**): une clairance rénale accrue de l'iode causé par une filtration glomérulaire plus élevée, effet thyro-stimulant du hCG dû à une analogie structurelle avec la TSH, consommation d'iode par le fœtus, apparition de désiodase placentaire, augmentation du TBG sous l'effet de l'œstrogène.

Pour maintenir l'homéostasie thyroïdienne, il faut augmenter l'apport d'iode pendant la grossesse afin de prévenir l'hypothyroïdie ou l'hypothyroxinémie gestationnelle (**Wémeau, 2014 ; Gaberšček et al., 2011**).



**Figure 17** : Les changements physiologiques de la fonction thyroïdienne pendant la grossesse (Budenhofer *et al.*, 2013)

Par conséquent, l'apport en iode devrait être augmenté d'environ 50 % au cours de la grossesse et de l'allaitement, de sorte que la dose quotidienne recommandée par l'OMS est d'au moins 250 µg/j (Cassio, 2014). Les besoins du fœtus restent dépendants de la mère tout au long de la grossesse (Carole, 2016).

Un déficit en iode cause plusieurs changements métaboliques. Dans le cas d'une légère carence en iode, des niveaux inférieurs de thyroxine libre (fT4) et de (fT3) et des niveaux supérieurs d'hormone thyroïdienne (TSH), de TBG et de thyroglobuline (Tg) au deuxième et au troisième trimestre de la grossesse ont été observés. (Gaberšček *et al.*, 2011).

## 2.2. Dosages pendant la grossesse

Le dosage de la TSH est l'examen de première intention, considéré comme le plus efficace dans la détermination de l'état thyroïdien d'une patiente enceinte. Elle est diminuée physiologiquement chez presque 20 % des femmes enceintes. Des valeurs de référence ont été établies et publiées :

- au 1er trimestre : 0,1 à 2,5 mUI/L.
- au 2e trimestre : 0,2 à 3 mUI/L.
- au 3e trimestre : 0,3 à 3 mUI/L.

Il n'y a pas de normes de référence nationales pour la T3L et T4L; de façon générale, la T4L diminue pendant la grossesse. (Carole, 2016).

## 2.3. Les troubles thyroïdiens durant la grossesse

Les troubles de la thyroïde sont les seconds troubles endocriniens les plus fréquents chez les femmes enceintes, après le diabète sucré (Wémeau, 2010). Tout déséquilibre thyroïdien maternel et/ou fœtal peut influencer sur le développement fœtal (mortalité périnatale, retard de développement cérébral, dysthyroïdie fœtale...) et alors sur le devenir à long terme de l'enfant (Ducarme et al., 2010).

En fait, la thyroïde du fœtus commence sa formation seulement entre la 10<sup>e</sup> et la 12<sup>e</sup> semaine de grossesse, et commence à synthétiser T4 vers la 18<sup>e</sup> ou 20<sup>e</sup> semaine.

Jusqu'ici, ce sont donc les hormones maternelles qui traversent le placenta et qui fournissent les besoins, la T4 fœtale est exclusivement d'origine maternelle (Hammou, 2019; Borson-Chazot et al., 2017).

## 2.4. Hypothyroïdie et grossesse

### 2.4.1. Hypothyroïdie et hypothyroïxémie pendant la grossesse

L'hypothyroïdie est caractérisée par une production insuffisante d'HT par la thyroïde (primaire), l'hypophyse (secondaire) ou l'hypothalamus (tertiaire) (Brenta et al., 2013).

Le déficit en HT peut être modéré ou grave et est appelé hypothyroïdie clinique lorsque la TSH est élevée et que la FT4 est inférieure à la plage de référence, tandis que l'hypothyroïdie sub-clinique survient lorsque les taux de TSH sont supérieurs aux limites normales et la FT4 se situe dans la plage de référence. La prévalence de ces deux formes d'hypothyroïdie est 0,3-0,5 % et 2-3 %, respectivement. L'hypothyroïxémie isolée est définie comme une concentration normale de TSH maternelle et une concentration de FT4 inférieure à la plage de référence (Stagnaro Green et al., 2011 ; Bricaire, 2015).

### 2.4.2. Traitement et prise en charge

Aujourd'hui, la lévothyroxine est le traitement privilégié contre l'hypothyroïdie (Alexander et al., 2017 ; Escobar-Morreale et al., 2015 ; Alemu et al., 2016 ), cela est dû à son efficacité dans le traitement des symptômes de l'hypothyroïdie, à l'expérience à long terme de ses avantages, à sa facilité d'administration, à sa pharmacocinétique et à son faible coût. (Jonklaas et al., 2014).

L'objectif du traitement substitutif est de revenir à l'état euthyroïdien le plus rapidement possible afin de prévenir les complications dues à l'hypothyroïdie pendant la grossesse (Alexander et al., 2016 ; Abalovich et al., 2013).

## 2.5. Les conséquences d'une carence en hormones thyroïdiennes

Dans la plupart des cas, le taux d'anticorps antithyroïdiens de la mère est trop élevé. Les risques encourus sont :

- une hypertension artérielle.
- une pré-éclampsie.
- un avortement prématuré (1er trimestre).
- une anémie.
- une hémorragie du post-partum (**Kroopnick et al., 2016**).

Le diagnostic repose sur une augmentation de la TSH maternelle, qui doit être diminuée physiologiquement. Les valeurs T4 libres restent dans la fourchette des valeurs usuelles dans la plupart des cas (**Hammou, 2019**).

## 3. Vitamine D et grossesse

Ces dernières années, plusieurs publications ont évalué le lien entre la concentration de la vitamine D et les complications de la grossesse. Le nombre de femmes enceintes carencées en vit D a augmenté au cours des années (**Benachi et al., 2013**).

### 3.1. Métabolisme de la vitamine D pendant la grossesse

Au cours de la grossesse, des changements du métabolisme de la vitamine D et du calcium surgissent afin de fournir au fœtus le calcium nécessaire pour son développement osseux. La calcémie est plus augmentée chez le fœtus que chez la mère, reflétant un transfert transplacentaire actif du calcium. En revanche, les concentrations de vitamine D sont plus faibles chez le fœtus que chez la mère. Une hyperparathyroïdie a été évoquée pour expliquer l'augmentation de synthèse de la 1,25 2D mais les différentes études retrouvent des taux de PHT normaux (**Bui et al., 2011**).

Un autre signal potentiel permettant le transfert placentaire du calcium et la synthèse de la vitamine D active est le PHTrp (PTH-related peptide), produit par les parathyroïdes fœtales et le placenta (**Curtis et al., 2018**). Il est à noter que plusieurs autres signaux peuvent s'ingérer dans la régulation de la vitamine D et du calcium pendant la grossesse : l'hormone lactogène placentaire, la prolactine, la calcitonine, les estrogènes et l'ostéoprotégérine, (**Mulligan et al., 2010**).

### 3.2. Carence en vitamine D pendant la grossesse

Chez la femme enceinte, la carence en vitamine D est très fréquente. Des études ont rapporté une prévalence variant entre 18 et 84 %, selon les pays de résidence et les habitudes vestimentaires. Une faible photo-exposition et/ou un apport alimentaire insuffisant sont responsables de cette carence vitaminique. Le statut vitaminique D du nourrisson est dépendant des réserves constituées dans l'utérus dans les 6 à 8 premières semaines de vie (Mulligan *et al.*, 2010).

#### 3.2.1. Conséquences maternelles associées à la carence de vitamine D

Il a été suggéré que les complications de la grossesse peuvent résulter d'une diminution de la synthèse placentaire et de l'activité calcitriol, qui agit comme un puissant régulateur génétique et immunosuppresseur (Diaz *et al.*, 2009). En outre plusieurs études ont montré la présence des effets indésirables sur la mère associés à une carence en vitamine D comprenant la prééclampsie, le diabète sucré gestationnel, la cholestase intra-hépatique de la grossesse, maladie parodontale et virus de l'immunodéficience humaine progression du VIH. (Dror, 2011).

#### 3.2.2. Conséquences cliniques chez le nourrisson associées à la carence de vitamine D

Divers études ont supposé que les niveaux de vitamine D pendant la grossesse influençaient le développement osseux du fœtus et la croissance de la descendance. Une carence en vitamine D peut avoir des conséquences chez le nouveau-né à court, moyen et long terme :

- À court terme, les répercussions sont caractérisées par un petit poids de naissance et une hypocalcémie infantile aiguë précoce ou tardive pouvant être également durable ;
- À moyen terme, les répercussions sont caractérisées par un rachitisme néonatal, des altérations de l'émail dentaire (carie), l'apparition d'un diabète de type I, un risque d'asthme ou de sclérose en plaque. En outre, plusieurs études descriptives ont prouvé une corrélation inverse entre le statut vitaminique D maternel et le risque de naissance prématurée. Par contre, aucun effet protecteur de la supplémentation sur la prématurité n'a été démontré (Benachi *et al.*, 2013).

### 3.3. Supplémentation en vitamine D durant la grossesse

La vitamine D est considérée comme un élément crucial pour la formation osseuse fœtale et pour celle du nouveau-né à partir des souches constituées in utero. La teneur en vitamine D de la mère est donc très importante et dépend principalement de l'apport endogène, donc de l'exposition aux UV. Dans de nombreux cas, le statut vitaminique D est insuffisant : grossesses déroulant pendant l'hiver, rapprochées, apport exogène alimentaire très souvent insuffisant...etc. Il est approuvé de prescrire à toutes les femmes, au septième mois, 100 000 UI, particulièrement pour diminuer le risque d'hypocalcémie néonatale (**Legendre et al., 2014**). La prise de vitamine D par les femmes enceintes, en dose unique ou continue, augmente le taux de 25-hydroxyvitamin D dans le sérum au terme de la grossesse et pourrait réduire le risque de faible poids de naissance, la pré-éclampsie, le diabète gestationnel et d'accouchement prématuré (**De-Regil et al., 2019**).

***Partie II :***  
***Etude Expérimentale***

# *Matériels et méthodes*

## **1. Objectif principal**

Comprendre et identifier l'interrelation entre le dysfonctionnement thyroïdien, et le statut vitaminique D chez des différentes situations sanitaires dont la femme enceinte.

## **2. L'objectif secondaire**

Maitriser des techniques de dosages hormonaux.

## **3. Lieu d'étude**

Notre étude a été réalisée pendant (15 jours) au niveau du laboratoire d'analyses médicales du secteur privé Dr. TOUMACHE.S – médecin en hématologie- situé dans la commune de Theniet El Had, Tissemsilt, et au niveau du laboratoire d'analyses médicales de l'hôpital EPH Theniet El Had, Tissemsilt durant une période d'un mois (de mars à avril 2022).

## **4. Population étudiée**

Echantillon de 77 patients : 10 hommes et 67 femmes âgés de 20 ans à 71 ans divisées en trois groupes:

- Deux groupes témoins en bonne santé, ne présentant aucune pathologie.
- Deux groupes atteints de l'hypothyroïdie et l'hypovitaminose D.
- Un groupe de patients sous traitement.

## **5. Matériels et méthodes**

### **5.1. Matériels (voir annexe 02)**

- Centrifugeuse: Hettich EBA-200.
- Automates : Mini VIDAS
- Tubes héparinés.
- micropipettes réglables avec embout.

## 5.2. Paramètres étudiés

- **Paramètre principal** : La 25 OH-Vit D.
- **Paramètres hormonaux**: TSH, FT4.

## 5.3.Méthodes

### 5.3.1. Les dosages hormonaux

Etant donné que la TSH, FT4 et la vitamine D sont des hormones, la même méthode est appliquée lors du dosage par le Mini VIDAS

#### ➤ La méthode immun-enzymatique VIDAS

VIDAS TSH est un test quantitatif automatisé de la famille VIDAS, permettant la détermination immun-enzymatique des hormones thyroïdiennes humaines dans le sérum ou le plasma humain (l'héparine de lithium) par la technique ELFA ( Enzyme Linked Fluorescence Assay).

#### ➤ Le principe de cette méthode

Le principe du dosage associe la méthode immunologique sandwich en une étape à une détection finale en fluorescence (ELFA).

Le cône (SPR) à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et pré-répartis dans la cartouche.

Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument. Elles sont constituées d'une succession de cycles d'aspiration / refoulement du milieu réactionnel

L'échantillon est prélevé puis transféré dans les puits contenant l'anticorps marqué à la phosphatase alcaline (conjugué). Le mélange échantillon / conjugué est aspiré puis refoulé plusieurs fois par le cône. Cette opération permet à l'antigène de se lier d'une part au conjugué formant ainsi un « sandwich ». Des étapes de lavage éliminent les composés non fixés.

Lors de l'étape finale de révélation, le substrat est aspiré puis refoulé dans le cône ; l'enzyme de conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm. La valeur de signal de fluorescence est proportionnelle à la concentration de l'antigène présent dans l'échantillon.

A la fin du test, les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument par rapport à une courbe de calibration mémorisée, puis imprimés.

### ➤ Mode opératoire

- Effectuer un prélèvement veineux sanguin.
- Remplir les tubes d'héparine de lithium avec un volume précis
- faire la centrifugation des tubes à 4000 tour/min pendant 5 min
- A l'aide d'une micropipette, prélever 100µl du sérum et le déposer dans des tubes secs.
- Mettre le sérum dans les puits contenant l'anticorps marqué à la phosphatase alcaline (conjugué)
- Mettre en marche l'appareil, qui nous indiquera les valeurs

### 5.3.2. Les valeurs usuelles

#### ➤ Bilan thyroïdien

- Le taux de TSH doit normalement être situé entre 0,25 et 5 µU/ml. Si c'est le cas, la thyroïde fonctionne correctement.
- Entre 5 et 10, il s'agit d'une hypothyroïdie minime.
- Au-delà de 10, c'est réellement une hypothyroïdie.
- Taux de TSH chez les femmes enceintes : dans le premier trimestre situé entre 0,05 – 3,70 ; deuxième trimestre 0,31 – 4,35.
- FT4: 11,50 - 22 pmol/l.

#### ➤ Vitamines

- Le taux de vitamine D (25 OH Vitamine D totale)

Statut vitaminique D	25 (OH) D (ng /ml)
Déficit (carence)	<20
Insuffisance	20 – 29
Suffisant	30 – 100
Toxicité potentielle	>100

## **6. Étude statistique**

Toutes les analyses statistiques sont effectuées par logiciels SAS version 9. La probabilité a été choisie à 95%, les facteurs fixes sont l'âge et le sexe. Le poids, Vit D, FT4 et TSH sont choisis comme des facteurs variables. Un modèle linéaire généralisé a été effectué (GLM) pour comparer entre les différents facteurs fixes pour l'ensemble des facteurs variables.

Les relations entre les différents facteurs variables sont analysées par l'étude de corrélation multiple en utilisant la procédure (CORR) dans SAS 9.

# *Résultats et discussions*

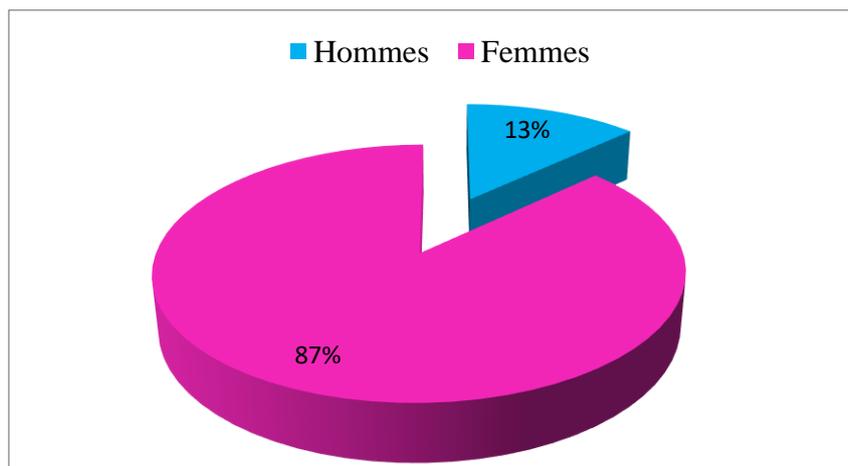
## I. Analyse descriptive de la population étudiée

### 1. Répartition de la population selon le sexe

Notre étude réalisée porte sur un échantillon de 77 patients, répartis entre femmes et hommes, où l'on note une prédominance des femmes (67) qui représentent 87,01% tandis que les hommes (10) représentent 12,99% (**Figure 01**).

**Tableau 01** : Répartition de la population selon le sexe

Sexe	Masculin	Féminin	Population générale (Patients)
Nombre des patients	10	67	77
(%)	12,99%	87,01%	100 %



**Figure 01** : Répartition de la population étudiée en fonction du sexe

### 2. Répartition de la population selon l'âge

La répartition des patients selon l'âge montre que, la classe la plus touchée est celle des malades âgés entre [39-65] avec une moyenne de  $52,07 \pm 13,00$ . Cependant, pour Les témoins, on note une moyenne de  $33,62 \pm 8,33$  (**Figure 02**).

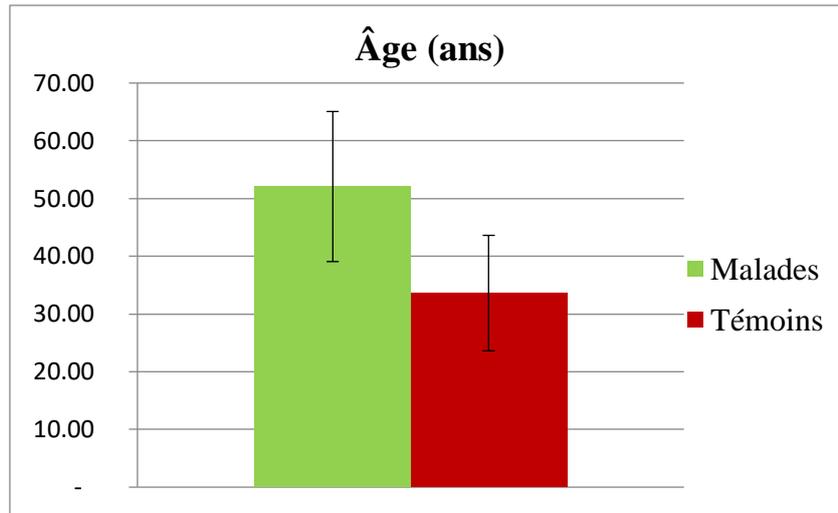


Figure 02 : Répartition de la population affectée selon l'âge

### 3. Répartition de la population selon la situation sanitaire et physiologique

Tableau 02 : Répartition de la population selon la situation sanitaire et physiologique

Situation sanitaire et physiologique	Témoins	Sans traitement	Avec traitement	Enceintes	Témoins enceintes	Population générale (patients)
Nombre des patients	24	18	15	10	10	77
(%)	31,17 %	23,37 %	19,48 %	12,99 %	12,99 %	100 %

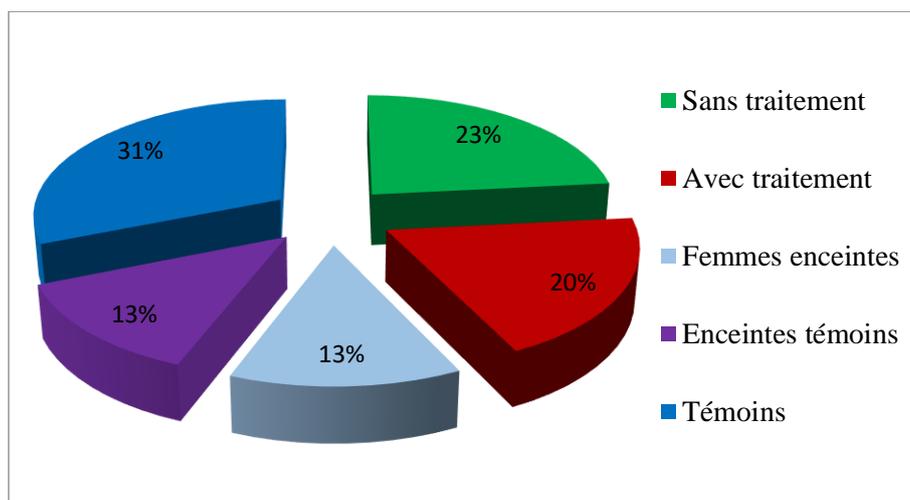
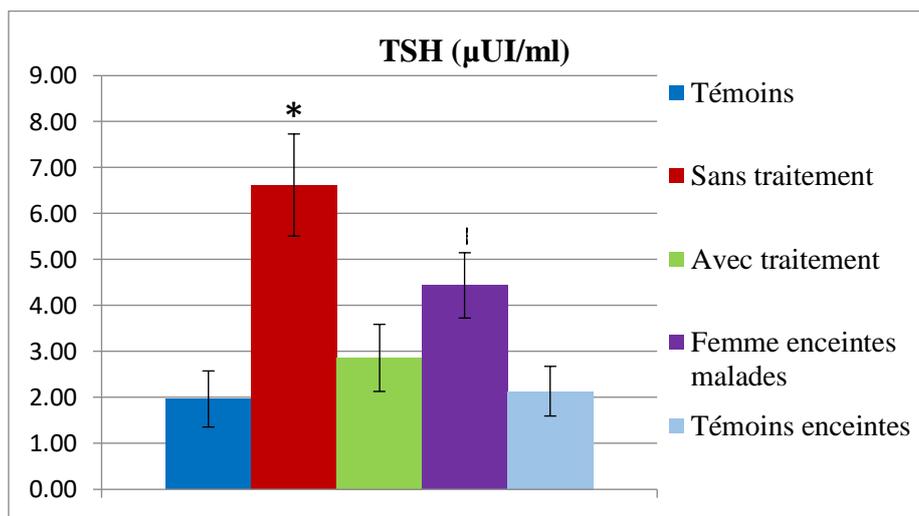


Figure 03 : Répartition de la population selon la situation sanitaire et physiologique

La répartition de la population de 77 patients selon la situation sanitaire et physiologique montre que :

- Les « témoins » représentent 31,17 % de la population générale étudiée.
- les patients sans traitement représentent 23,37 % de la population générale étudiée.
- Les patients sous traitement Lévothyroxine, et supplémentation vitaminique représentent quant à eux 19,48 % de la population générale étudiée.
- Les femmes enceintes témoins représentent 12,99 % de la population générale étudiée.
- Les femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie et carence en vitamine D représentent quant à elles 12,99 % de la population étudiée.

#### 4. Dosage de TSH $\mu\text{UI/ml}$ selon l'état sanitaire et physiologique



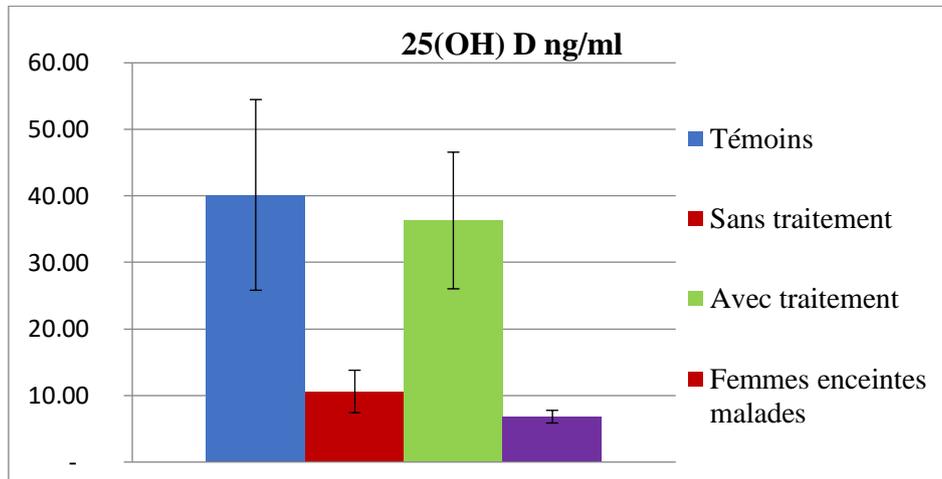
**Figure 04 :** Valeurs moyennes de TSH selon l'état sanitaire et physiologique

Selon nos résultats, le taux de TSH chez les témoins est de  $1,97 \mu\text{UI/ml}$  :  $1,97 \pm 0,61 \mu\text{UI/ml}$ .

Les valeurs maximales de TSH sont observées chez les patients atteints d'hypothyroïdie non traités avec une moyenne de  $6,62 \mu\text{UI/ml}$  et un écart type significatif :  $6,62 \pm 1,11 \mu\text{UI/ml}$  en comparaison aux patients traités avec Lévothyroxine avec une moyenne de  $2,86 \mu\text{UI/ml}$  et un écart type de  $\pm 0,73$  :  $2,86 \pm 0,73 \mu\text{UI/ml}$ .

Les femmes enceintes possédant une hypothyroïdie ont un taux de TSH de 4,44  $\mu$ UI/ml en moyenne avec un écart type significatif soit  $4,44 \pm 0,71$   $\mu$ UI/ml. Cependant chez les femmes enceintes témoins, la moyenne enregistrée est de l'ordre de  $2,14 \pm 0,54$   $\mu$ UI/ml.

### 5. Dosage de 25(OH) D ng/ml selon l'état sanitaire et physiologique



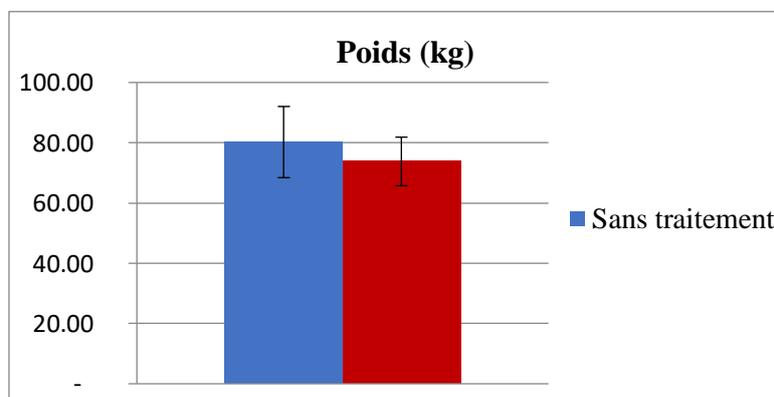
**Figure 05 :** Le taux de la vitamine D chez les différents cas sanitaires et physiologiques

La valeur maximale de la vitamine D enregistrée chez les témoins est de  $40,15 \pm 14,33$  ng/ml.

La teneur moyenne de vitamine D obtenue chez les patients carencés est de  $10,61 \pm 3,19$  ng/ml, et celle des patients supplémentés de vitamine D est de  $36,30 \pm 10,27$  ng/ml.

La teneur en vitamine D est inférieure aux normes chez les femmes enceintes dont la valeur est de  $6,82 \pm 0,95$  ng/ml.

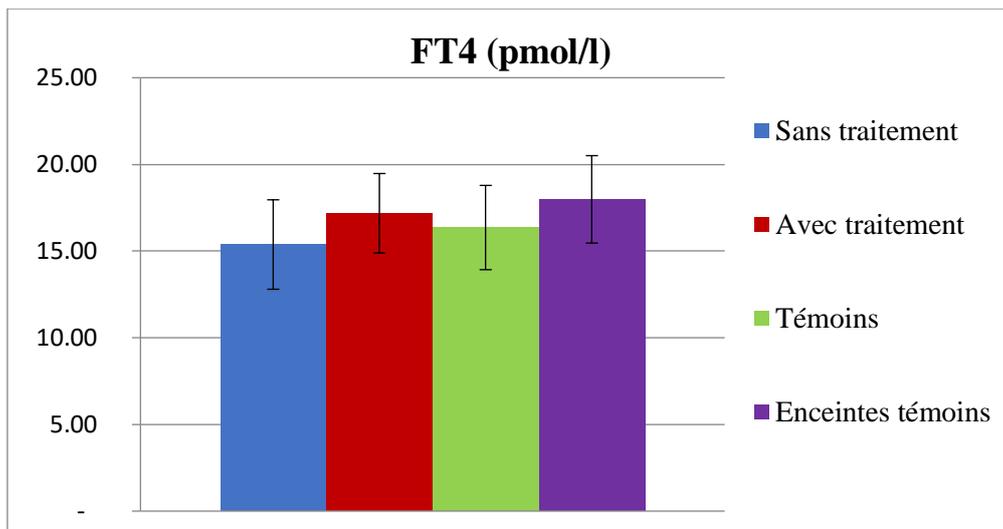
### 6. Variation du poids selon la prise du traitement



**Figure 06 :** Variation du poids selon la prise médicamenteuse

Selon les résultats obtenus, la moyenne des patients avant la prise du traitement Lévothyroxine est de  $80,22 \pm 11,80$  Kg, alors que les personnes traitées d'hypothyroïdie pèsent en moyenne  $73,80 \pm 8,06$  Kg.

### 7. Dosage de FT4 (pmol/l) selon l'état sanitaire et physiologique



**Figure 07 :** Le taux de la FT4 chez les différentes situations sanitaires et physiologiques

On n'observe aucune différence significative dans les taux de FT4 chez toutes les situations sanitaires. Leurs moyennes et écart type sont respectivement de l'ordre de  $15,38 \pm 2,08$  ;  $17,18 \pm 2,29$  ;  $16,36 \pm 2,43$  ;  $17,98 \pm 2,52$ .

## II. Étude statistique

En utilisant un modèle linéaire généralisé, la situation sanitaire et physiologique peut influencer considérablement :

### 1. Relation situation sanitaire-TSH

Une différence très hautement significative a été trouvée entre les différentes situations sanitaires pour la TSH (valeur de  $F = 60,59$  ;  $DDL = 4$  ;  $P < 0,0001$ ).

Le groupement de situation sanitaire par l'utilisation de test de Ducan-Waller, révèle 4 groupes distinctifs (tableau 03) le premier groupe A a une carence en vitamine D et hypothyroïdie seulement. Pour le groupe B, on trouve les femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie et hypovitaminose D, le groupe C rassemble les patients sous traitement. Le dernier groupe D regroupe les personnes saines et les femmes enceintes saines.

**Tableau 03** : Groupement des situations homogènes pour la TSH

Ducan groupement	Moyenne	Nombre	Situations sanitaires
A	6,6206	18	Sans traitement*
B	4,4370	10	Enceintes maladies
C	2,8600	15	Avec traitement**
D	2,1360	10	Enceintes saines
D	1,9663	24	Témoin sains

\*\* Traités par lévothyroxine et suppléments en vitamine D.

\* Atteints d'hypothyroïdie et hypovitaminose D.

### 2. Relation situations sanitaires-Vit D

Une différence très hautement significative a été trouvée entre les différentes situations sanitaires pour la vitamine D (valeur de  $F = 18,94$  ;  $DDL = 3$  ;  $P < 0,0001$ ).

Le groupement de situation sanitaire par l'utilisation de test de Ducan-Waller, révèle 2 groupes distinctifs (**tableau 04**) le premier groupe A rassemble les patients sous traitement et celui des témoins. Pour le groupe B, on trouve des patients atteints d'hypothyroïdie et carence en vitamine dont les femmes enceintes.

**Tableau 04 :** Groupement des situations homogènes pour la vitamine D

Ducan groupement	Moyenne	Nombre	Situation sanitaire
A	40,150	24	Témoin sains
A	36,300	15	Avec traitement
B	10,612	18	Sans traitement
B	6,820	10	Enceintes maladies

### 3. Relation situation sanitaire-poids

Une différence très hautement significative a été trouvée entre les différentes situations sanitaires pour le poids (valeur de  $F = 11,69$  ;  $DDL = 1$  ;  $P = 0,0142$ ).

Le groupement de situation sanitaire par l'utilisation de test de Ducan-Waller, révèle 2 groupes distinctifs (tableau 05) groupe A contient les patients atteints d'hypothyroïdie et carence en vitamine D. Tandis que le groupe B regroupe les patients sous traitement.

**Tableau 05 :** Groupement des situations homogènes pour le poids

Ducan groupement	Moyenne	Nombre	Situation sanitaire
A	80,222	18	Sans traitement
B	73,800	15	Avec traitement

### 4. Relation situation sanitaire-FT4

Les situations sanitaires n'ont pas d'effet sur la FT4 (valeur de  $F = 1,84$  ;  $DDL = 3$  ;  $p = 0,1654$ ).

### III. L'étude de corrélation entre les paramètres étudiés

#### 1. Corrélation multiple

D'après l'étude de corrélation entre les différents paramètres étudiés en utilisant le test de Pearson, nous avons trouvé une corrélation (+) positive entre le poids-TSH et Vit D-FT4.

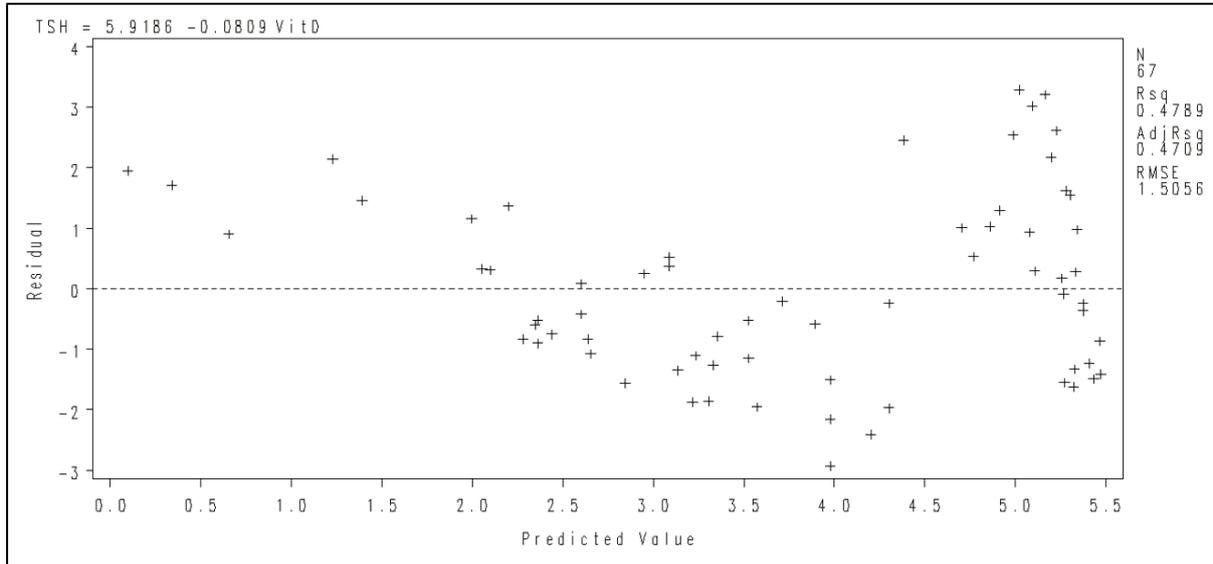
Une corrélation négative (-) a été constatée entre TSH-FT4, Vit D-TSH, poids- FT4 et poids-Vit D.

La valeur de coefficient de corrélation la plus élevée est celle entre la TSH et la vitamine D avec une valeur de - 0,69 (tableau 06).

**Tableau 06 :** Tableau des corrélations

	TSH	FT4	Vit D	Poids
TSH	1.00000 77	-0.3022 0.0129 67	-0.69202 6.0001 67	0.35732 0.0412 33
FT4	-0.30224 0.0129 67	1.00000 67	0.35293 0.0071 57	-0.38106 0.0287 33
Vit D	-0.69202 6.0001 67	0.35293 0.0071 57	1.00000 67	-0.39867 0.0216 33
Poids	0.35732 0.0412 33	-0.38106 0.0287 33	-0.38106 0.0287 33	1.00000 33

Nous avons poussé les analyses plus loin par la procédure régression pour estimer le coefficient de régression entre la vitamine D et la TSH (le coefficient de régression est de (5,92 avec une valeur de  $R^2=47,89\%$  ( $p<0,001$ )) (Figure 08)



**Figure 08** : Diagramme des résidus de la régression entre TSH et Vit D

## Discussion

L'importance curative et préventive de la vitamine D était toujours un intérêt des recherches scientifiques. Son association avec diverses maladies et dysfonctionnements lui rend un des bilans les plus répandus dans le monde. La carence en cette vitamine voire hypovitaminose D est également connue par l'augmentation du risque de troubles thyroïdiens auto-immuns tels que l'hypothyroïdie.

La matière de notre présente étude est de mettre en évidence la relation entre l'hypovitaminose D et l'hypothyroïdie, dans différentes situations sanitaires, y compris chez la femme enceinte.

La population étudiée comporte 67 femmes (87,01%) et 10 hommes (12,99%). Nos résultats ont montré que l'hypothyroïdie est plus rencontrée chez les femmes que chez les hommes. La prédominance féminine a été retrouvée également par **Chaker et al., (2017)**.

Chez la femme, la prévalence de l'hyperthyroïdie est de 1.37% alors qu'elle n'est que de 0.31% chez l'homme. Le sexe ratio femmes/hommes est encore plus important concernant la prévalence des hypothyroïdies : 5,1% des femmes et 0,92% des hommes (**Madariaga et al. 2014**).

On constate que les patients les plus touchés d'hypothyroïdie sont les sujets âgés et les femmes enceintes.

La moyenne d'âge de la population ciblée est de  $52,07 \pm 13,00$  ce qui concorde avec des nombreuses études qui ont montré qu'un taux élevé de TSH est observé chez la majorité des cas après l'âge de 50 ans tel que l'étude de **Borson-Chazot, (2017)** où la classe d'âge des personnes plus âgées était la plus touchée, en raison d'une modification physiologique de l'axe thyroïdien et des hormones thyroïdiennes où il y aura une diminution de la réponse de TSH au TRH, ainsi une diminution accrue de la conversion de T4 en T3 notamment avec la progression de l'âge.

**Carole (2016)** a révélé que la grossesse s'accompagne des changements physiologiques qui affectent le fonctionnement thyroïdien. Ces modifications exposent la femme enceinte à un risque accru d'hypothyroïdie, avec un retentissement chez le fœtus.

Nos résultats obtenus montrent également qu'il y'a une élévation des concentrations de la TSH, accompagnée par une chute de valeur en taux sérique de la vitamine D chez les

femmes enceintes et les sujets âgés, et un taux du FT4 variant en valeurs normales en similarité avec les femmes témoins.

Le taux de la vitamine D retrouvé dans notre étude montre une carence importante chez les femmes enceintes ainsi que les sujets âgées, les mêmes résultats sont obtenus d'après l'étude de **(Sokhal ,2015)** prouvant que la prédominance de l'hypovitaminose D chez les personnes âgées pourrait s'expliquer par une faible exposition au soleil, des apports alimentaires moindres en vitamine D et en calcium, les besoins journaliers sont parfois supérieurs aux apports quotidiens recommandés.

Tandis que chez la femme enceinte le fœtus est entièrement dépendant de sa mère pour son apport en vitamine D et il existe une corrélation hautement significative entre les taux plasmatiques maternel et fœtal de 25(OH) D. La carence maternelle en vitamine D entraîne une diminution de poids du fœtus, une minéralisation osseuse insuffisante et une adaptation néonatale du métabolisme phosphocalcique perturbée avec hypocalcémie fréquente. Ce déficit en vitamine D en cours de grossesse est associé à une augmentation du risque de complications comme les fausses couches et les accouchements prématurés **(Eggel-Hort et al., 2021)**.

La prise de vitamine D par les femmes enceintes, en dose unique ou continue, augmente le taux de 25-hydroxyvitamin D dans le sérum au terme de la grossesse et pourrait réduire le risque de faible poids de naissance, la pré-éclampsie, le diabète gestationnel et d'accouchement prématuré **(De-Regil et al., 2019)**, en plus la supplémentation en vitamine D peut prévenir et guérir le rachitisme nutritionnel chez les nourrissons et les enfants, plus est efficace dans la prévention des fractures ostéoporotiques chez les sujets âgés **(Bouillon 2022)**.

Chez les sujets âgés, le traitement classique de l'hypothyroïdie, quelle que soit la cause, par substitution par lévothyroxine est conseillé avec une augmentation progressive de la dose. **(Mavromati, 2019)**.

L'hypothyroïdie dans notre étude est très manifeste, et est caractérisée par une augmentation de la TSH et FT4 normal, elle y est particulièrement définie par une hypothyroïdie sub-clinique, en asymétrie avec un déficit observé en 25(OH) D.

Les dysfonctionnements thyroïdiens sont fréquents chez la femme de différents âges, en particulier en période d'activité génitale au cours de la grossesse, les besoins en iode

augmentent. Nos résultats montrent que la fréquence de cette maladie augmente aussi avec l'âge. Ce qui est affirmé par l'étude de **(Biondi et al., 2019)**

D'après **(Kroopnick et al., 2016)**, les risques associés à l'hypothyroïdisme peuvent être divisés en deux catégories : conséquences sur la grossesse et l'altération du développement neurocognitif de l'enfant

Plusieurs études ont évalué l'impact de l'hypothyroïdie infra-clinique sur la mère et le fœtus pendant la grossesse. Une proportion de ces études a montré l'association à des effets délétères materno-fœtaux. Les effets de l'élévation de la TSH sur la femme enceinte peuvent être regroupés en trois catégories, effets sur la grossesse (perte de grossesse), effets périnataux (dont l'accouchement prématuré) et les effets sur le développement neurocognitif du fœtus **(Alexander, 2017)**.

D'après nos résultats, la Lévothyroxine représente le traitement de choix de l'hypothyroïdisme. Le but du traitement substitutif est de revenir à l'état euthyroïdien aussitôt que possible afin de prévenir les complications dus à l'hypothyroïdisme chez les sujets âgés et au cours de la grossesse. Ainsi, le but biochimique est de faire revenir la TSH à des valeurs qui sont dans l'intervalle de référence.

Les progrès récents nous ont permis d'être plus précis dans la prise en charge de l'hypothyroïdie, et plus particulièrement de sa forme infra-clinique chez le patient âgé et la femme enceinte **(Mavromati, 2019)**.

Au cours du premier trimestre de la grossesse, les besoins en Lévothyroxine augmentent d'environ 25 à 50 %. Les posologies doivent donc être augmentées dès le diagnostic de grossesse puis la TSH doit être surveillée tous les mois pour la maintenir inférieure à 2,5  $\mu\text{UI/ml}$  **(Alexander et al., 2017)**.

Cette perturbation thyroïdienne remarquable qui a été constatée chez les personnes affectées de l'hypothyroïdie dans notre étude, provoque généralement un surpoids qui peut être à la fois héréditaire ou bien causé principalement par l'hypothyroïdie.

Effectivement, **(Ma et al., 2015)** a signalé la présence d'une corrélation positive entre les concentrations sériques élevées de TSH et l'indice de masse corporelle (IMC) chez les sujets hypothyroïdiens. Chez les patients présentant une hypothyroïdie sub-clinique, les taux sériques de TSH sont corrélés à la gravité de l'obésité.

Les personnes hypothyroïdiennes ont souvent une hypophagie même en présence d'une prise de poids due à une augmentation de la rétention d'eau plutôt qu'à une conséquence d'augmentation de l'adiposité causée par la dépense énergétique réduite (**Teixeira et al., 2020**).

Des études récentes ont démontré l'association entre une carence en vitamine D et divers troubles, notamment l'obésité, ce qui a été prouvé également par (**Zare Ebrahimabad et al., 2019**).

Nos résultats obtenus ont révélé l'absence de différence significative dans le taux de FT4 chez la population étudiée, ce qui signifie que la FT4 est dans les normes, donc il s'agit d'une hypothyroïdie sub-clinique. Nos résultats dans ce cas bien précis, viennent corroborer ceux de (**Redford et al., 2017**). Cette hypothyroïdie sub-clinique, également connue sous le nom d'hypothyroïdie légère, est définie biochimiquement comme une concentration sérique élevée de l'hormone stimulant la thyroïde (TSH) avec une thyroxine libre sérique normale (FT4).

Nos résultats ont aussi indiqué la présence d'une corrélation négative significative entre les taux sériques de TSH, et de vitamine D chez les personnes âgées et pendant la grossesse, avec une valeur égale à - 0,69 (coefficient de corrélation = - 0,69).

Cependant, aucune preuve n'a été fournie sur la corrélation entre la vitamine D, le FT4.

Des recherches ont montré que la carence en vitamine D peut augmenter le risque d'un large éventail de maladies chroniques et de maladie auto-immune, notamment l'hypothyroïdie (**Rostami et al., 2020 ; Zare Ebrahimabad et al., 2019**). Donc nos résultats sont similaires à ceux de (**Zare Ebrahimabad et al., 2019**) qui a trouvé que la vitamine D et le calcium étaient significativement plus faibles chez les patients souffrant d'hypothyroïdie ( $P < 0,0001$ ).

*Conclusion*

### Conclusion générale

La relation entre les troubles de la thyroïde et le statut vitaminique D est caractérisée par une interaction interdépendante chez la femme à l'âge de procréation ou après sa cinquantaine.

La privation vitaminique a des répercussions importantes sur la dysfonction thyroïdienne, et en raison du risque de désordre du bilan hormonal thyroïdien, et des conséquences que cela peut entraîner notamment des maladies auto-immunes, les niveaux seuils de vitamine D sérique réduisent les symptômes de la fonction du TSH.

Actuellement, il n'existe pas des moyens efficaces pour prévenir l'hypothyroïdie. Le diagnostic précoce permet d'éviter une aggravation de la maladie. L'alimentation joue toutefois un rôle important dans la bonne santé de la thyroïde. L'iode, le sélénium et le zinc jouent un rôle essentiel dans la production des hormones thyroïdiennes.

Une exposition au soleil pendant une durée de 10 à 15 minutes quotidiennement et une alimentation variée peuvent maintenir un seuil normal de la vitamine D.

Une supplémentation en vitamine D est vivement recommandée dès le diagnostic de la grossesse pour éviter toutes conséquences mentionnées précédemment.

Notre étude reste une analyse préliminaire réalisée sur un effectif réduit, elle mérite d'être approfondie afin de mieux comprendre les interrelations hormonales et vitaminiques, et nécessite également des recherches plus poussées, qui pourraient ouvrir une nouvelle voie pour le diagnostic et le traitement de l'hypothyroïdie.

# *Références bibliographiques*

### A

1. **Abalovich M., Vázquez A., Alcaraz G., Kitaigrodsky A. (2013).** Adequate Levothyroxine doses for the treatment of hypothyroidism newly discovered during Pregnancy, *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 23(11), p 1479-1483.
2. **Ader J., Carré F., Dinh-Xuan AT., Duclos. M., Kubis N., Mercier. J., Mion F., Prefaut C., Roman S. (2006).** Physiologie. Masson, 2ème édition, Issy-Les Moulineaux, P305.
3. **Alemu A. et Betelihem T. (2016).** Thyroid hormone dysfunction during pregnancy: A review. *International Journal of Reproductive Biomedicine*, 14(11), p 677-686.
4. **Alexander EK., Pearce EN., Brent GA., Brown RS., Chen H., Dosiou C., Grobman WA., Laurberg P., Lazarus J H., Mandel SJ., Peeters RP., Sullivan S. (2017).** Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum,. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, (27), p 315–389.
5. **Ambert E. (2010).** Hypothyroïdie : conseil et délivrance à l'officine. Thèse pour l'obtention d'un diplôme de doctorat en pharmacie, Faculté de Grenoble, Université Joseph Fourier, France, p90.
6. **Amstutz V., Favrat B., Cornuz J., Krieg M. (2011).** Vitamine D : actualité et recommandations. *Rev Med Suisse*, 3 (319), p 2332-2338.

### B

7. **Bacchetta J., Ranchin B., Dubourg L., et. Cochat P. (2010).** « Vitamine D : un acteur majeur en santé ? ». *Archives de pédiatrie*, (17), p 1687-1695.
8. **BastianettoS.(2022).** VitamineD.[https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx? doc=vitamine d ps](https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=vitamine_d_ps), Consulté le 21/05/2022, Vérifié le 14/04/2022 par PasseportSanté.
9. **Beaudeau JL., Durand G. ( 2008).** Biochimie médicale :marqueurs actuels et perspectives. Lavoisier, 1 ère édition, Paris, p 43.
10. **Beck-Peccoz P., Bonomi M., Persani L. (2005).** Hormone thyroïdienne. *EMC – Endocrinologie*, 2(3), p 140-147.

11. **Beck-Peccoz P., Rodari G., Giavoli C., Lania A. (2017).** Central hypothyroidism - a neglected thyroid disorder. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(10), p 588-598.
12. **Ben Yachou M. (2013).** “La pathologie thyroïdienne chez L’enfant: prise en charge Chirurgicale étude rétrospective à propos de 13 cas. Thèse de médecine. Université Mohamed V – Maroc, p 288.
13. **Benachi A., Cordier A., Courbebaisse M., Souberbielle JC. (2013).** Vitamine D et grossesse, *Presse Med*, (42), p 1377-1382.
14. **Bennard L., Rouel J., Leroux C., Ferlay A., Faulconnier Y., Legrand P. (2005).** Mammary lipid metabolism and milk fatty acid secretion in alpine goats fed vegetable lipids. *J. Dairy sci*, 88(4), p 1478-1489.
15. **Berger- Dutrieux N. (2001).** La thyroïde : Des concepts à la pratique clinique. Edition Elsevier, 2<sup>ème</sup> édition, p 618.
16. **Bessiène L., Hescot S., Dumeige L., Lhadi C., Pussard E., Lombés M., Viengchareun S., Martinerie L. (2017).** Nouvelle action des hormones thyroïdiennes : régulation du métabolisme des glucocorticoïdes. *Annales d’endocrinologie*, 78 (4), p 207.
17. **Biondi B., Cappola AR., Cooper DS. (2019).** Subclinical Hypothyroidism. *JAMA*, 322(2), p 153.
18. **Bischoff-Ferrari HA. Can U., Staehelin HB., Platz A., Theiler R. (2008).** Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients. *Bone*, 42(3), p 597-602.
19. **Bories E. (2022).** Dosage de la vitamine D intérêts et indication. *Les biologistes indépendants*, France, p 42.
20. **Borson-Chazot F., Caron P. (2017).** Thyroïde et grossesse. *MCED*, 32(86), p 35-39.
21. **Botham K. M., Weil A. (2017).** Biochimie de harper. *De Boeck*, 6<sup>ème</sup> édition, France, p 510.
22. **Bouillon R., Henry HL., Norman AW. (2010).** 14th Vitamin D Workshop Consensus on Vitamin D Nutritional Guidelines. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. (121), p 4-6.
23. **Bouillon R., Manousaki D., Rosen C., Trajanoska K. (2022).** The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies, *Nat Rev Endocrinol*, 18(2), p 96-110
24. **Bousbaine Nora., Charef Lilia., Cherfioui Fatiha. (2020).** Les effets des perturbateurs endocriniens sur la fonction thyroïdienne : étude cas-témoin sur 120 sujets dans la wilaya de Tizi-Ouzou, Mémoire de fin d’études en pharmacie, p 139.

25. **Brahimi N., (2019).** Caractérisation épidémiogénétique de la population de Tlemcen par le cancer de la thyroïde, Mémoire de Master en Génétique des populations, p 180.
26. **Braun D., Schweizer U. (2018).** Thyroid hormone transport and transporters. *Vitamins and Hormones. Elsevier*, 106, p 19-44.
27. **Brenta G., Vaisman M., Sgarbi JA., Bergoglio LM., Andrada NCB, Bravo. (2013).** Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 57(4), p 265-291.
28. **Breuil V., Euller-Ziegler L. (2004).** Nutrition et vieillissement osseux : l'ostéoporose. *Nutr Clin Metab*, p 212-218.
29. **Bricaire L., Groussin L. (2015).** Pathologies thyroïdiennes et grossesse. *La Revue de Médecine Interne*, 36(3), 203-210.
30. **Briot K., Audran M., Cortet B., Fardellone P., Marcelli C., et Orcel P. (2009).** Vitamin D: Skeletal And Extra Skeletal effects; Recommendations for good practice. *Presse Med*, (38), p 43-54.
31. **Brouet C. (2011).** Les pathologies thyroïdiennes: enquêtes sur le ressenti des Patients. Thèse de médecine. Université d'Henri Poincaré-Nancy1, p 151.
32. **Brown SJ, Ruppe MD., Tabatabai LS. (2017).** The Parathyroid Gland and Heart Disease. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 13(2), p 49-54.
33. **Brown, A. J., Dusso, A., Slatopolsky E. (1999).** Vitamin D. *The American journal of physiology*, 277(2), p 157-F175.
34. **Brucker-Davis F., Hiéronimus S., et Fénichel P. (2016).** Thyroid et environnement. *Presse Med*, Vol 45(1), p 78-87.
35. **Budenhofer BK., Ditsch N. (2013).** Thyroid (dys-) function in normal and disturbed pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 287(1), p 1-7.
36. **Bui T., Christin-Maitre S. (2011).** Vitamine D et grossesse. *Annales d'endocrinologie*, p 23-28.
37. **Burman MD., Kenneth D. (2007).** Thyroid function and disease. *Endocrinology and Metabolism clinics of North America*, Saunders; 1er édition, 36(3), p 579.

### C

38. **Carole E. (2016).** Thyroïde et grossesse. *Option/Bio*, 27(543-544), p 22-24.
39. **Cassio, A. (2014).** Iodine deficiency in pregnancy. *Italian Journal of Pediatrics*, 40(1), p16.

40. **Chaker L., Bainco AC., Jonklaas J., Peeters RP. (2017).** Hypothyroidism. *Lancet*, 390(10101), p 1550-1562.
41. **Chen C.-Y., Chie-Pein Chen., K-H Lin. (2015).** Biological Functions of Thyroid Hormone in Placenta. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(2), p 4161-4179.
42. **Cheng, J. B., Levine, M. A., Bell, N. H., Mangelsdorf, D. J., & Russell, D. W. (2004).** Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(20),p 7711-7715
43. **Chernock R., M. D. Williams. (2021).** Thyroid and Parathyroid Glands. Gnepp's Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck (Third Edition). *Elsevier*, p 606-688.
44. **Chevallier JM., Bonfils P. (2017).** Anatomie ORL.4e édition, Paris, Vol.3, p 456.
45. **Coxam V., Davicco MJ., et Wittrant Y. (2014).** La vitamine D, vitamine ou hormone ?. Cahiers de Nutrition et de Diététique, p 49.
46. **Curtis E., Moon R.J., Harvey N.C., Cooper C. (2018).** Maternal vitamin D supplementation during pregnancy, *British Medical Bulletin*, p 21.

### D

47. **De Leo S., Lee SY., Braverman LE. (2016).** Hyperthyroidism. *The Lancet*, 388(10047), p 906-918.
48. **De Leo, S., Pearce EN. (2018).** Autoimmune Beck thyroid disease during pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 6(7), p 575-586.
49. **Deluca HF. (2008).** Evolution of our understanding of vitamin D. *Nutr Rev*, 66(10), p 73-87.
50. **Demers LM. (2004).** Thyroid disease: pathophysiology and diagnosis. *Clin Lab Med*, 24(1), p 19-28.
51. **De-Regil LM., Palacios C., Lombardo L.K., Peña-Rosas J.P. (2019).** La supplémentation en vitamine D chez la femme enceinte. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, p 85.
52. **Derraz S. (2021).** Le goitre chez L'enfant A propos de 17 cas, Thèse de doctorat en Médecine, p 221.
53. **Diaz VA., Mainous AG., Carek PJ., Wessell A M.(2009).** The Association of Vitamin D Deficiency and Insufficiency with Diabetic Nephropathy: Implications for Health

- Disparities. *The Journal of the American Board of Family Medicine* September 22 (5),p 521-527
54. **Doggi R. et Ingrand J. (2015)**. Free thyroxine immunoassay: analytical review. *Annales de biologie clinique*. 73(2), p 199-211.
55. **Dror D. (2011)**. Vitamin D status during pregnancy: maternal, fetal, and postnatal outcomes. Western Human Nutrition Research Center, p 5.
56. **Dubost C., Uebelhart B., Junod-Perron N. (2017)**. L'hypovitaminose D, Hôpitaux Universitaires Genève, p 9.
57. **Ducarme G., Leger J., Luton D. (2010)**. Dysthyroïdies et grossesse. 62(48), p 39-43.
58. **Durante, C., Filetti S. (2021)**. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. 03, p 204-212.
59. **Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E. (2005)**. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*, p 28.

### E

60. **Ecochard M. (2011)**. Endocrinologie de l'adolescent, Orientations diagnostiques : Les spécificités de l'adolescence. *Springer*, France, p 204.
61. **Eggel-Hort B., Maisonneuve E., Rodriguez EG., Baud D. (2021)**. Vitamine D et grossesse. *Rev Med Suisse*, 7, (755), p 1774-1778.
62. **El Ghayoubi N. (2021)**. Les Manifestations Hématologiques des Dysthyroïdies. Thèse de doctorat en Médecine, p 166.
63. **Elaine N., Katja H.(2015)**. Anatomie et physiologie humaine. Nouveaux Horizons, 11e édition, Canada, p 1504.
64. **Escobar-Morreale HF., Botella-Carretero JL., Morreale de Escobar G. (2015)**. Treatment of hypothyroidism with levothyroxine or a combination of levothyroxine plus L-triiodothyronine. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 29(1), p 57-75.
65. **Estrada JM., Soldin D., Buckey TM., Burman KD., et Soldin OP. (2014)**. Thyrotropin isoforms: implications for thyrotropin analysis and clinical practice. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 24(3), p 411-423.

### F

66. **Ferrari S. L., Lamy O. (2021)**. Covid 19 - vitamine D - traitement de l'ostéoporose. *Revue médicale suisse*, vol. 17, no. 735, p 763-764.

67. **Fougere É. (2019).** La maladie de Basedow. *Actualités Pharmaceutiques*, vol58 (588), p 13-15.

### G

68. **Gaberšček S., Zaletel K. (2011).** Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery. *Expert Review of Clinical Immunology*, 7(5), p 697-707.

69. **Gaborit B. (2014).** Hormonologie-reproduction - Action physiologique des hormones thyroïdiennes, p 12.

70. **Garabédian M., Menn S., Walrant-Debray O. (2005).** Prevention of child and adolescent vitamin D deficiency. II. Validation of a decision-making abacus based on sun exposure and vitamin D intakes. *Arch Pediatr*, 12(4), p 410-419.

71. **Gauchez AS. (2016).** Nécessité d'un nouveau test TSH pour le diagnostic précoce de l'hypothyroïdie. *Médecine Nucléaire*, 40(6), p 393-398.

72. **Green R.J., Samy G., Miqdady M.S. (2015).** Vitamin D deficiency and insufficiency in Africa and the Middle East, despite year-round sunny days, *S Afr Med J*, (5), p 105-203.

73. **Guedouar D., Djadane N., Merakeb F. (2018).** Evaluation du statut thyroïdien au cours de la grossesse, Mémoire Master en sciences biologiques, p 87.

74. **Guénard H. (2009).** *Physiologie humaine*. Pradel, Paris, p 528, 572, 573.

75. **Guilland JC. (2009).** Vitamines Liposolubles (A, D, E Et K). *Endocrinologie-Nutrition*, p 21.

76. **Guilland JC. (2015).** *La Vitamine D*. Lavoisier Médecine, p 384.

77. **Guillem-Vlaeminck V. (2011).** Structure et physiologie thyroïdiennes. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris)*, Endocrinologie-Nutrition, 22 (3), p 1-16.

### H

78. **Hajar ML. (2018).** Cancer papillaire de la thyroïde. *Annales d'endocrinologie*, p 1-13.

79. **Halil L., Si-Ali K., Arab A. (2018).** Hypothyroïdie et risques cardiovasculaires au cours de la ménopause : Dosage de quelques indicateurs biologique. Mémoire de master en biologie et physiologie de la reproduction, p 107.

80. **Hammou S., Bouakel H. (2019).** L'évaluation des perturbations thyroïdiennes chez la femme enceinte dans la localité de Mostaganem. Mémoire de master en biochimie appliquée, p 95.

81. **HAS, Haute Autorité de Santé. (2013).** Utilité clinique du dosage de la vitamine D ,pp 42, France.

82. **Hébuterne X. (2014)**. Nutrition Clinique Et Métabolisme. (28 n °1), p : 23-129.
83. **Heraud C. (2016)**. La Vitamine D Vue A Travers Le Prisme Du Marmandais. Thèse De Doctorat en Pharmacie, France, p 158.
84. **Hershman MJ. (2020)**. Revue générale de la fonction thyroïdienne. *Le manuel MSD*.
85. **Holick MF., Chen TC., Lu Z., Sauter E. (2007)**. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 22 (2), p 28-33.
86. **Holick MF., Binkley NC., Bischoff-Ferrari HA., Gordon CM., Hanley DA., Heaney RP., Murad MH., Weaver CM. (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.

### I

87. **Imarazene M., (2017)**. Synthèse bibliographique sur les dysthyroïdies et la grossesse : Etude rétrospective. Mémoire de master en biologie animale, p 85.

### J

88. **Johnson L.E., (2020)**. Carence en vitamine D (Rachitisme ; Ostéomalacie).Le manuel MSD,p 10-14.
89. **Jonklaas J., Bianco AC., Bauer AJ., Burman KD., Cappola AR., Celi FS., Cooper DS., Kim, BW., Peeters RP., Rosenthal MS., Sawka AM. (2014)**. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 24(12), p 1670–1751.
90. **Joshaghani R., Teymoori H., Ebrahimabad M.Z. (2019)**. Vitamin D Status and its Relationship with Thyroid Function Parameters in Patients with Hypothyroidism. *Medical Laboratory Journal*, 13(5), p 8-12.

### K

91. **Kharcha F. (2022)**. Glande thyroïde : définition, rôle et anatomie. <https://www.femmeactuelle.fr/sante/anatomie/glande-thyroide-definition-role-et-anatomie-2131238>, publié le 17/03/2022, consulté le 10/06/2022.
92. **Kierszenbaum AL. (2006)**. Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique. *De Boeck Supérieur 1<sup>re</sup> édition américaine*, p 619.

93. **Köhrle J. (2018).** Thyroid hormones and derivatives: endogenous thyroid hormones and their targets: Thyroid Hormone Nuclear Receptor. *Springer*, 1801, p 85-104.
94. **Kroopnick JM., Kim CS. (2016).** Overview of Hypothyroidism in Pregnancy. *Semin Reprod Med*, 34(06), p 323-330.
95. **Krüger, M., Melnik D., Kopp S. (2019).** Fighting Thyroid Cancer with Microgravity Research. *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (10) 2553, p 21.

### L

96. **Labied A. (2011).** La pathologie thyroïdienne chez l'enfant expérience de l'unité d'endocrinologie pédiatrique, Thèse de doctorat en Médecine, p 262.
97. **Ladsous M, Wémeau JL. (2018).** Hypothyroïdie [Hypothyroidism]. *Rev Prat*, 68(5),p 211-218.
98. **Landrier JF. (2014).** Vitamine D: Sources et mécanismes d'actions. *EDP Sciences*, (21), p 302.
99. **Leclère J., Orgiazzi J., Rousset B., Schlienger J.L., Wémeau J.L. (2001).** La thyroïde : des concepts à la pratique clinique. *Elsevier Masson*, 2<sup>ème</sup> édition, , France, p 618.
100. **Legendre G., Biquard F., Lacoeuille C., Defreitas J., Jeanneteau P., Delbos L., Abnoun S. (2014).**Supplementation during pregnancy: what is essential, what is useless?, *La lettre du Gynécologue*, p 40-42.
101. **Leheste J.R., Melsen F., Wellner M. (2003).** Hypocalcaemia and Osteopathy in Mice with Kidney-Specific Megalin Gene Defect. *FASEB J*, (17), p 247-249.
102. **Lips P. (2006).** Vitamin D Physiology. *Progress in Biophysics and Molecular biology*, 92(1), p 4-8.
103. **Livingston M., Birch K., Gay M. (2015).** No role for tri-iodothyronine (T3) testing in the assessment of levothyroxine (T4) over-replacement in hypothyroid patients. *J Biomed Sci*, 72(4), p 160-163.
104. **Luton D., Ducarme G., Vuillard E., Polak M. (2007).** Intérêt d'une prise en charge spécifique des patientes présentant un trouble de la fonction thyroïdienne. *Gynécologie obstétrique et fertilité*, 35 (6), p 60-65.

### M

105. **Ma S., Jing F., Xu C., Zhou L., Song Y., Yu C., Zhao J. (2015).** Thyrotropin and obesity: increased adipose triglyceride content through glycerol-3-phosphate acyltransferase 3. *Scientific reports*, (5), p 7633.
106. **Madariaga GA., Santos Palacios S., Guillen-Grima F., Galofre JC. (2014).** The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta- analysis. *Journal of Clinical Endocrinology Metab*, 99(3), p 923-931.
107. **Maier S., Sidelnikov E., Dawson-Hughes B. (2013).** Before and after hip fracture, vitamin D deficiency may not be treated sufficiently. *Osteoporos Int.* (24), p 2765-2773.
108. **Mallet E. (2010).** La Vitamine D : une vitamine toujours d'actualité chez l'enfant et l'adolescent. Mise au point par le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. *Elsevier Masson*, (4), p 40.
109. **Mansourian AR. (2011).** "Metabolic pathways of tetraiodothyronine and triiodothyronine production by thyroid gland: a review of articles. *Pak J Biol Sci*, 14(1), p 1-12.
110. **Martin C., Vallet B., Riou B. (2017).** Physiologie humaine appliqué. Arnette, 2ème édition, Paris, p 914.
111. **Maugars Y., Glémarec J., Guillot P. (2000).** Métabolisme phosphocalcique et ostéomalacie. *Rev Rhum*, (67) (suppl. 2), p 95-98.
112. **Mavromati M. (2019).** Endocrinologie : le traitement moderne de l'hypothyroïdie. *Rev Med Suisse*, (15), p 42-45.
113. **Mekki K., Djerdjour S., Kahal A. (2017).** Incidences comparées des différents types de goitre et propriétés des cas opérés chez un groupe des patients à la Wilaya de Chlef. Mémoire de Master en sciences de la nature et de la vie, p 65.
114. **Mimouni M. A. (2019).** Thyroïdie d'Hashimoto : actualités sur la physiopathologie et perspectives thérapeutiques, Thèse de doctorat en Médecine, p 187.
115. **Mistretta VI., Delanaye P., Chapelle JP., Souberbielle JC. et Cavalier E. (2008).** Vitamin D2 Or Vitamin D3 ?, *Rev Med Interne*, (29), p 815-820.
116. **Mulligan M.L., Felton S.K., Riek A.E., Bernal-Mizrachi C. (2010).** Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol*, 202(5), p 429.

### N

117. **Netter MD., Lamoglia E. (2012).** Atlas d'anatomie humaine. 5 ème édition, *Elsevier masson*, France, p 608.

118. **Nguyen CT., Mestman JH. (2019).** Postpartum Thyroiditis. *Clin Obstet Gynecol*, 62(2), p 359-364.
119. **Nguyen S.Y., Berouina R. (2008).** Manuel d'anatomie et de physiologie. Lamarre, 4<sup>ème</sup> édition, Paris, p 421.

### P

120. **Perez-Martin A. (2007).** Physiologie De La Glande Thyroïde. Régulation hormonale et chronobiologie. Régulation hormonale et Chronobiologie, Faculté de Médecine Montpellier-Nimes, p 1-9.
121. **Persani L., Bonomi M. (2014).** Uncertainties in endocrine substitution therapy for central endocrine insufficiencies: hypothyroidism. *Handb Clin Neurol*, (124), p 397-405.
122. **Persani, L., Cangiano, B., Bonomi, M. (2019).** The diagnosis and management of central hypothyroidism in 2018." *Endocrine Connections*, 8(2), p 44-54.
123. **Pozdeyev N., Madison M.R., Daniel W. Bowles. (2020).** Molecular therapeutics for anaplastic thyroid cancer. *Seminars in Cancer Biology*, (61), p 23-29.
124. **Prete, A., Borges de Souza P., Censi S., Muzza M., Nucci N., Sponziello M. (2020).** Update on fundamental mechanisms of thyroid cancer. *Frontiers in Endocrinology* (Lausanne), 11(102), p 1-10.
125. **Prosser D.E., Jones G., Kaufmann M. (2012).** 25-hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): it's important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*, p 9-18.
126. **Proust-Lemoine E., Jean-Louis Wémeau. (2020).** Hyperthyroïdie [Hyperthyroïdisme], revue de praticien, 70(2), p 47-55.

### R

127. **Radetti, G. (2014).** Clinical aspects of Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Dev*, (26), p 158-170.
128. **Rakhmi S. (2021).** Abces thyroïdien a salmonella a propos d'un cas avec revue de la littérature, Thèse de doctorat en Médecine, p 136.
129. **Ranganath R., Shaha MA., Xu B., Migliacci J., Ghossein R., Shaha AR. (2016).** De Quervain's thyroiditis: A review of experience with surgery. *Am J Otolaryngol*, 37(6), p 534-537.

130. **Redford C., & Vaidya B. (2017).** Subclinical hypothyroidism: Should we treat?. *Post Reproductive Health*, 23(2), p 55-62.
131. **Rostami F., Moghaddam-Benaem L., Ghasemi N., Hantoushzadeh S. (2020).** The relationship between Vitamin D deficiency and thyroid function in the first trimester of pregnancy. *Archives of Pharmacy Practice*, p131-137.
132. **Rousset, B., Dupuy, C., Miot, F., Dumont, J. (2015).** Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis and Secretion. p 60.
133. **Ryndak-Swiercz A., Wémeau JL. (2010).** Chapitre 1 - Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde. *Les maladies de la thyroïde*, 2<sup>ème</sup> édition, France, p 3-11.

### S

134. **Sapin R., Schlienger J.-L.(2003).** Dosages de thyroxine (T4) et tri-iodothyronine (T3) : techniques et place dans le bilan thyroïdien fonctionnel . *Annales de Biologie Clinique*, 61(4), p 411-420.
135. **Schlumberger M. (2017).** Le Cancer De La Thyroïde. Conférences récentes entre médecins spécialistes de la thyroïde. France, p 28.
136. **Schuster I. (2011).** Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. *Biochimica et biophysica acta*, 1814(1), p 186-199.
137. **Shaw N J. (2016).** Prevention and treatment of nutritional rickets. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 164, p 145-147.
138. **Shedwood Lauralee. (2015).** *Physiologie humaine*. De Boeck Supérieur, 3<sup>ème</sup> édition, France, p 746.
139. **Sokhal S. (2015).** Prévalence et évaluation des facteurs de risque de l'hypovitaminose D. Thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en sciences médicales, p 221.
140. **Soma-Pillay P., Nelson-Piercy C., Tolppanen H., Mebazaa A. (2016).** Physiological changes in pregnancy. *Cardiovascular journal of Africa*, 27(2), p 89-94.
141. **Souberbielle JC., Friedlander G., Kahan A., Cormier C. (2006).** Evaluating vitamin D status. Implications for preventing and managing osteoporosis and other chronic diseases. *Joint Bone Spine*, (73), 249-53.
142. **Souberbielle JC., Prie D., CourDebaisse M. (2008).** Update on Vitamin D and Evaluation of Vitamin D Status. *Annales D'endocrinologie*. (69), p 501-510.

143. **Souberbielle JC, Duhamel JF. (2012).** Statut Vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en Vitamine D. Rapport, Conclusions Et Recommandations. *Acad. Natle Méd*, p 1-5
144. **Spencer CA. (2017).** Assay of Thyroid Hormones and Related Substances. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*, p 25.
145. **Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E., Azizi F., Mestman J. (2011).** Guidelines of the American thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 21(10), p 1081-125.
146. **Syed khalid I., et Shamim A. (2016).** Thyroid Disorders: Basic Science and Clinical Practice. Springer international publishing 1st edition, p 320.

### T

147. **Tozzoli R., Villalta D., Bizzaro N., Tonutti E., Manoni, F. (2001).** Diagnostica di laboratorio delle tireopatie autoimmuni [Laboratory diagnosis of autoimmune thyroid disease]. *Recenti progressi in medicina*, 92(10),p 609–617.
148. **Talaei A., Ghorbani F., Asemi Z. (2018).** The Effects of Vitamin D Supplementation on Thyroid Function in Hypothyroid Patients: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 22(5), p 584-588.
149. **Teixeira PFDS., Dos Santos PB., Pazos-Moura CC. (2020).** The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, (11), p 1-33.
150. **Thienpont LM., Van Uytvanghe K., Poppe K., Velkeniers B. (2013).** "Determination of free thyroid hormones." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 27(5), p 689-700.
151. **Tissandié E., Guéguen Y., A.Lobaccaro J.M., Aigueperse J et Soudi M. (2006).** Vitamine D : Métabolisme, Régulation et maladies associées .*Médecine/Sciences*, p 22.
152. **Tonson A., Wilhelm-Bals A., Gonzalez T.E.et Girardin E. (2012).** « Le point sur la vitamine D ». *Revue médicale Suisse Paediatrica*, (23), p 4.
153. **Tortora G. T., Derrickson. (2007).** Principe d'anatomie et physiologie. *De Boeck*, 4 ème édition, France, p 1246.
154. **Tozzoli, R, Villalta D, Bizzaro N, Tonutti E, Manoni F. (2001).** Laboratory diagnosis of autoimmune thyroid disease. *Recenti Prog Med*, 92(10), p 609-617.

155. **Tramalloni, J. (2011).** Imagerie de la thyroïde et des parathyroïdes, *Lavoisier*, France, p 268.

### U

156. **Ucal, Y., A. Ozpinar. (2020).** Proteomics in thyroid cancer and other thyroid-related diseases: A review of the literature. *Biochimica ET Biophysica Acta Proteins and Proteomics* 1868(11), p 140- 510.

### V

157. **Vianney R. (2016).** Vitamine d et nouvelles perspectives thérapeutiques. Thèses pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, France, p 92.

### W

158. **Wang, J., Lv S., Chen G., Gao C., He, J., Zhong H., et Xu Y. (2015).** Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients*, 7(4), p 2485-2498.

159. **Wémeau JL. (2010).** Maladies de la thyroïde. *EDS Elsevier Masson*, Paris, p 189.

160. **Wémeau JL. (2012).** Les maladies de la thyroïde. *Elsevier Health Sciences*, France, p 232.

161. **Wémeau JL. (2014).** Métabolisme de l'iode, in Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition pour le Praticien. *Elsevier Masson*, Paris, p 515-517.

162. **Willem JP. (2010).** Les pathologies de la thyroïde, les comprendre les traiter. *Editions Dauphin*, Paris, p 53-57.

### X

163. **Xinling W., Jazyra Z., Yanying G., Reziwan O., Abdunaimu M., Huili W., Xiaoping J., et Shuqing. (2015).** Low serum vitamin d is associated with anti-thyroid-globulin antibody in female individuals. *International journal of endocrinology*, p 285- 290.

### Y

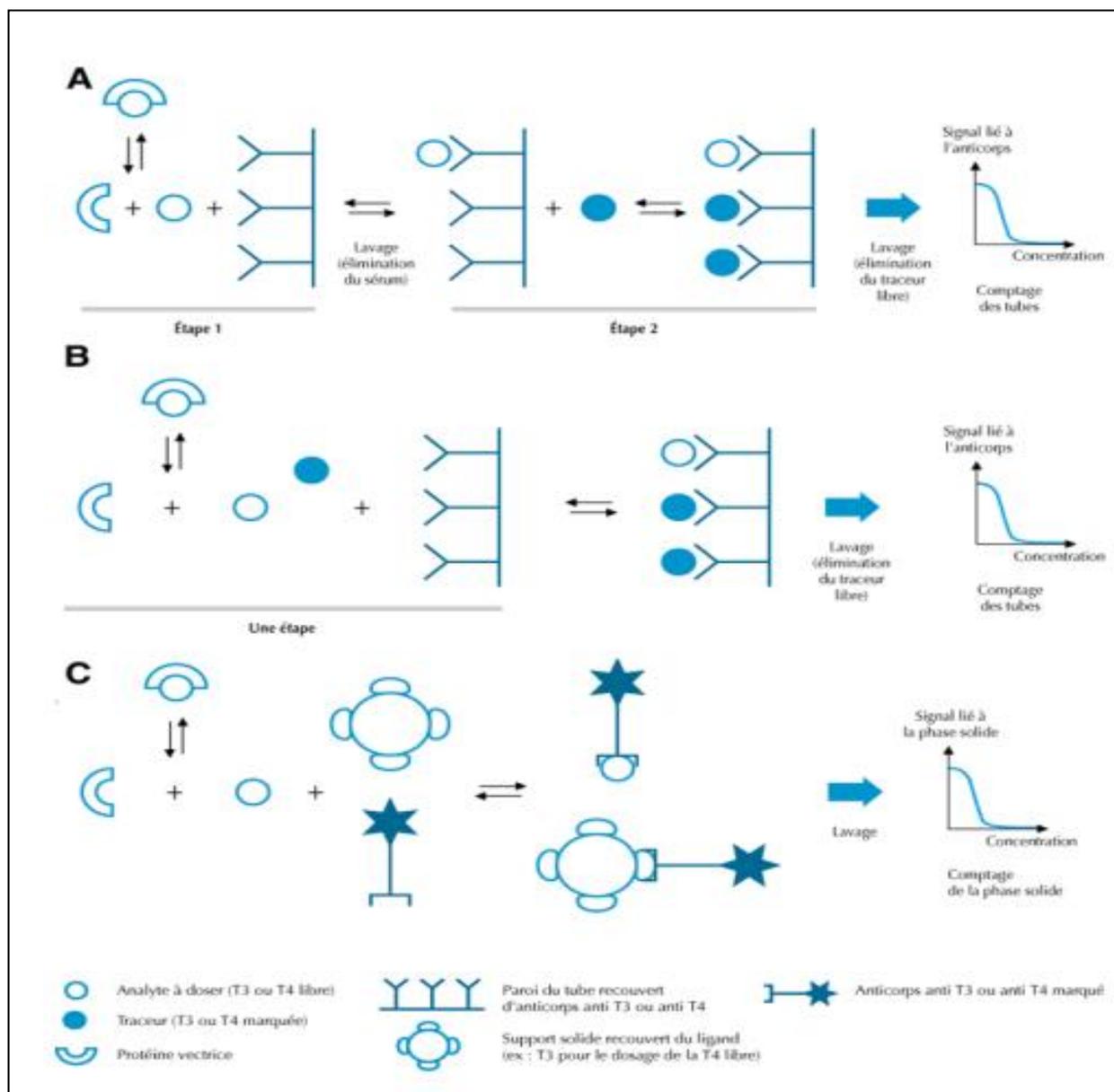
164. **Young J. (2011).** Endocrinologie diabétologie et maladies métaboliques. *Elsevier Masson*, 2ème édition, France, p 491.

### **Z**

165. **Zare Ebrahimabad M., Joshaghani HR. (2019).** Vitamin D Status and its Relationship with Thyroid Function Parameters in Patients with Hypothyroidism. *Medical laboratory journal*, 13 (5), p 8-12.
166. **Znoyko SL., Orlov AV., Bragina VA., Nikitin MP., Nikitin PI. (2020).** Nanomagnetic lateral flow assay for high-precision quantification of diagnostically relevant concentrations of serum TSH. *Talanta*, p 216.

# *Annexes*

**Annexe 01:** Dosage compétitif immunométrique de T4 et T3 libres.



**Figure 1:** Dosage compétitif immunométrique de T4 et T3 libres. A : immunodosage en deux étapes de FT4 et FT3 plasmatiques, B : immunodosage de FT4 et FT3 plasmatiques en une seule étape avec antigène marqué, C : immunodosage de FT4 et FT3 plasmatiques en une seule étape avec Ac marqués (méthode Spalt) (Doggui et Ingrand, 2015)

## Annexe 02 : Matériels



**Figure 01 : Automate Mini VIDAS  
(Originale)**



**Figure 02 : Centrifugeuse: Hettich EBA-200  
(Originale)**



**Figure 03 : Cônes et cartouches (Originales)**