

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

People's Democratic Republic of Algeria
Ministry of Higher Education and Scientific Research

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY OF TLEMCCEN
FACULTY OF MEDICINE
Dr. B. BENZERDJEB



جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان
كلية الطب
د. ب. بن زرجب

**THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTORAT
EN SCIENCES MEDICALES**

**CORRELATION ENTRE LE STATUT DE VITAMINE D ET LE TITRE
D'ANTICORPS ANTITHYROIDIENS DANS LA THYROIDITE D'HASHIMOTO
CHEZ LES PATIENTS DE LA WILAYA DE TLEMCCEN**

Présentée par

Dr. MEGHELLI Sidi Mohammed Abdelmalik Abdelkafi
Maître Assistant en Biophysique Médicale

Soutenue le : 12 Novembre 2019

Devant le jury

Président

Pr. BABA AHMED Abderrazak

Faculté de Médecine de Sidi Bel-Abbès

Membres

Pr. MESKINE Djamila

Faculté de Médecine d'Alger

Pr. AMANI Mohammed El Amine

Faculté de Médecine d'Oran

Pr. HENAOUI Latifa

Faculté de Médecine de Tlemccen

Directeur de thèse

Pr. BERBER Nécib

Faculté de Médecine de Tlemccen

Co-Directeur de thèse

Pr. BENMANSOUR Mohammed

Faculté de Médecine de Tlemccen

Année universitaire 2019-2020

DEDICACES

Je dédie cette thèse.....

A mes **très chers parents**, pour vos sacrifices, votre amour, votre tendresse, votre soutien et vos prières tout au long de ma vie. Que Dieu vous préserve et vous procure santé et bonheur.

A ma **chère grand-mère** paternelle, qui m'a toujours accompagné par ses prières, pour son amour et ses encouragements et, puisse Dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé.

A ma **chère et tendre épouse**. Que ce travail soit l'accomplissement de tes vœux tant allégués, et le fruit de ton soutien infallible.

A mes **diablotins adorés, Youcef, Sarah et Idriss**, pour l'espoir que vous gravez de jour en jour dans mon cœur.

A mon **frère Ibrahim**, ma belle-sœur **Ikram** et à mes neveux **ghizlène** et **yassine**, pour votre amour et votre soutien.

A ma **Belle-famille**, pour vos soutiens et vos encouragements.

Une spéciale dédicace à mon ami et frère, pour sa sagesse et ses conseils, un grand respect pour toi, **Saïd**.

Enfin, à celles et ceux dont j'ai omis de citer le nom, mais qui m'ont, d'une manière ou d'une autre, apporté leur soutien : qu'ils sachent que je leur suis très reconnaissant.

REMERCIEMENTS

Je tiens en tout premier lieu à remercier le **Pr. Nécib BERBER**, enseignant et Doyen de la Faculté de Médecine de Tlemcen, de m'avoir encadré tout au long de cette thèse. Je lui exprime ma gratitude pour sa disponibilité permanente et pour les conseils qu'il m'a prodigués.

Je remercie également le **Pr. Mohammed BENMANSOUR**, enseignant à la Faculté de Médecine de Tlemcen, d'avoir accepté de co-diriger cette thèse, pour sa disponibilité, sa gentillesse et ses encouragements.

J'adresse mes sincères remerciements au **Pr. Abderrazak BABA AHMED**, enseignant à la Faculté de Médecine de Sidi Bel-Abbès, d'avoir accepté de présider le jury.

Je tiens aussi à remercier tous les membres de jury, le **Pr. Djamila MESKINE** de la Faculté de Médecine d'Alger, le **Pr. Mohammed El Amine AMANI** de la Faculté de Médecine d'Oran ainsi que le **Pr. Latifa HENAOU** de la Faculté de Médecine de Tlemcen, de l'honneur qu'ils m'ont fait en acceptant d'examiner ce travail et pour leurs lectures attentives du document.

Merci aussi à Monsieur **Fethi BORSALI**, enseignant de biostatistiques à la Faculté de Médecine de Tlemcen, pour sa disponibilité et son aide ; lui qui a toujours répondu présent à mes interrogations.

J'adresse un remerciement particulier à ma collègue de travail et amie de longue date, le **Dr. Nour El Houda KHELIL**, Cheffe de Département de Médecine de Tlemcen, pour sa collaboration et son soutien sans faille à l'accomplissement de cette thèse.

Je remercie également le **Dr. Lotfi LOUDJEDI** pour sa précieuse aide et pour sa participation à ce travail.

Un grand merci à tous le personnel médical et paramédical du service de médecine nucléaire du CHUT, en particulier à **M^{me} Zakia MALTI**, cadre de santé au laboratoire, pour son dynamisme et son efficacité. Je tiens aussi à remercier, l'équipe du laboratoire d'hémodialyse, spécialement **M^{me} Zohra BENZINEB**, pour son aide et sa disponibilité.

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes ayant contribué de prêt ou de loin à l'élaboration de ce modeste travail.

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac anti-hTg: Anticorps anti-thyroglobuline

Ac anti-TPO: Anticorps anti-thyropéroxydase

Ac : Anticorps

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AF : Antécédents Familiaux

Ag : Antigène

ANC: Apports Nutritionnels Conseillés

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail (France)

AP : Activité Physique

ARTSH : Anticorps anti Récepteur de la TSH

CD : Cellules Dendritiques

CHUT : Centre Hospitalo-Universitaire de Tlemcen

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMIA: Chemiluminescent Microparticle Immuno Assay

CMT: Carcinome Médullaire de la Thyroïde

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CPBA: Competitive Protein Binding Assay

CTL4: Cytotoxic T Lymphocyte antigen 4

CUB: Corps Ultimo-Branchiaux

CYP24A1: Cytochrome P450 family 24 subfamily A member 1

CYP27B1: Cytochrome P450 family 27 subfamily B member 1

CYP2R1: Cytochrome P450 family 2 subfamily R member 1

DBP: Vitamin D Binding Protein

DIT: Di-Iodo-Tyrosine

DT1 : Diabète Type 1

EDTA : Ethylène Diamine Tétra Acétique

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

ENNS : Etude Nationale Nutrition Santé (France)

ES : Exposition Solaire

ETC: Ebauche Thyroïdienne Centrale

FGF-23: Fibroblast Growth Factor 23

FOXP3: Forkhead box P3

FT3: Free T3

FT4: Free T4

GRIO: Groupe de Recherche et d'Information sur l'Ostéoporose (France)

HLA: Human Leukocyte Antigen

HPLC: High Performance Liquid Chromatography

HT: Hormones thyroïdiennes

hTg : Thyroglobuline

¹²⁵I : Isotope 125 de l'iode

IFN α : Interféron α

IgG: Immunoglobulines

IL: Interleukine

IOM: Institute Of Medicine (USA)

IRMA: Immuno Radio Metric Assay

kDa: kilodalton

LEC : Liquide Extra Cellulaire

LED : Lupus Erythémateux Disséminé

MAI : Maladies Auto-Immunes

MAIT : Maladies Auto-Immunes Thyroïdiennes

MARRS: Membrane Associated Rapid Response Steroid binding protein

M-DC : Cellules Dendritiques Myéloïdes

MIT: Mono-Iodo-Tyrosine

MS : Masse Spectrometry

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey (USA)

NIS: Sodium Iodure transporteur

NK: Natural Killer cells

NPT2b: Sodium-dependent Phosphate co-Transporter type II b

PAL: Phosphatases Alcalines

PR: Polyarthrite Rhumatoïde

PTH: Parathormone

RANK: Receptor Activator for Nuclear factor K

RANK L: Receptor Activator for Nuclear factor K Ligand

RIA: Radio Immuno Assay

RXR: Retinoid X Receptor

Se: Sensibilité

SENECA: Survey in Europe on Nutrition and the Elderly, a Concerted Action

SEP : Sclérose En Plaques

Sp : Spécificité

SUVIMAX : Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants (France)

T3: Triiodothyronine

T4: Thyroxine

TCT: Thyrocalcitonine

Th: Cellules T helper

TH: Thyroïdite de Hashimoto

TLC: Thyroïdites Lymphocytaires Chroniques

TNF α : Tumoral Necrosis Factor α

TPO: Thyropéroxydase

Treg: Lymphocytes T régulateurs

TRH: TSH-Releasing Hormone

TSH: Thyroid-Stimulating Hormone

UI: Unité Internationale

USES: US Endocrine Society

UVB: Ultra-Violets B

VDBP : Vitamin D Binding Protein

VDR : Vitamin D Receptor

VDRE : Vitamin D Réponse Element

1,25(OH)2D : 1,25-dihydroxyvitamine D = calcitriol

25(OH)D : 25-hydroxyvitamine D

7-DHC : 7-Déhydrocholestérol

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Structure chimique de l'ergocalciférol (D2) et du cholécalciférol (D3)	04
Figure 2 : Résumé du métabolisme de la Vit D	08
Figure 3 : Schéma de la répartition transcriptionnelle de l'expression du CYB24A1 via le VDR.....	09
Figure 4 : Régulation schématique de la calcémie ionisée	11
Figure 5 : Actions de la Vit D	13
Figure 6 : Anatomie de la glande thyroïde.....	29
Figure 7 : Vascularisation et innervation de la glande thyroïde.....	30
Figure 8 : Anatomie de l'endomètre pharyngien d'un embryon humain de 4 mm	31
Figure 9 : Coupe histologique de la glande thyroïde	32
Figure 10 : Structure des HT et leurs précurseurs.....	34
Figure 11 : Etapes de la biosynthèse des HT	36
Figure 12 : Schéma de régulation de la sécrétion thyroïdienne	37
Figure 13 : Représentation des principaux facteurs de susceptibilité aux MAIT	46
Figure 14 : Pathogénie de la thyroïdite d'Hashimoto	49
Figure 15 : Action du calcitriol via le complexe VDR-RXR.....	53
Figure 16 : Effets immunomodulateurs de la Vit D sur les cellules immunitaires via le VDR	57
Figure 17 : Principe de dosage de la 25(OH)D par méthode CMIA	67
Figure 18 : Principe de dosage des anti-TPO par méthode CMIA	69
Figure 19 : Principe de dosage des anti-hTg par méthode IRMA.....	70
Figure 20 : Population d'étude : répartition géographique par Daïra.....	76
Figure 21 : Répartition de la population d'étude en fonction du sexe	77
Figure 22 : Répartition du groupe TH en fonction des tranches d'âge et du sexe	78

Figure 23 : Répartition de la population d'étude en fonction des AF de pathologies thyroïdiennes	79
Figure 24 : Répartition de la population d'étude selon la gestité.....	79
Figure 25 : Répartition de la population d'étude selon les seuils de 25(OH)D	87
Figure 26 : Répartition de la population d'étude selon la saison de prélèvement.....	93
Figure 27 : Répartition de la population d'étude selon le statut et la couleur de peau	93
Figure 28 : Répartition de la population d'étude selon le statut et le port du voile	94
Figure 29 : Répartition de la population d'étude selon le statut et la pratique ou non de l'AP	95
Figure 30 : Corrélation entre la 25(OH)D et l'IMC dans la population d'étude.....	102
Figure 31 : Corrélation entre la PTH et la 25(OH)D dans le groupe TH.....	103
Figure 32 : Corrélation entre la PTH et la 25(OH)D dans le groupe témoin	103
Figure 33 : Corrélation entre la 25(OH)D et les anti-TPO dans le groupe TH.....	105
.....	
Tableau I : Principales sources alimentaires de la Vit D3.....	05
Tableau II : Valeurs limites de la Vit D et retombées cliniques correspondantes.....	15
Tableau III : Facteurs de risque d'une carence en Vit D.....	18
Tableau IV : Valeurs nutritionnelles recommandées (ANC)	19
Tableau V : Estimation Moyenne de la 25(OH)D de la population générale dans les différentes régions du globe après stratification en fonction de l'âge	25
Tableau VI : Classification des thyroïdites.....	42
Tableau VII : Principales anomalies observées dans les souris dont le gène du VDR est invalidé	54
Tableau VIII : Propriétés immunorégulatrices de la Vit D	58
Tableau IX : Intervalles et seuils de normalité des paramètres biologiques.....	71
Tableau X : Classification des seuils de 25(OH)D selon USES (2011)	73
Tableau XI : Moyenne d'âge de la population d'étude en fonction du statut et du sexe.....	78
Tableau XII : Moyenne de TSH et de FT4 dans la population d'étude en fonction du statut.....	80

Tableau XIII : Moyenne de TSH et de FT4 dans les deux groupes en fonction du sexe	81
Tableau XIV : Moyenne de TSH dans le groupe TH selon le stade d'hypothyroïdie biologique	81
Tableau XV : Prévalence des anti-TPO et anti-hTg dans le groupe TH.....	82
Tableau XVI : Moyenne des anti-TPO et anti-hTg en fonction du statut.....	82
Tableau XVII : Moyenne des anti-TPO et anti-hTg dans le groupe TH selon le sexe	83
Tableau XVIII : Moyenne des anti-TPO selon les tranches d'âge dans le groupe TH	83
Tableau XXIV : Moyenne des anti-hTg selon les tranches d'âge dans le groupe TH.....	83
Tableau XX : Moyenne des anti-TPO et anti-hTg selon les seuils de 25(OH)D dans le groupe TH	84
Tableau XXI : Moyenne des anti-TPO et anti-hTg selon le seuil de carence en 25(OH)D dans le groupe TH.....	85
Tableau XXII : Moyenne de la 25(OH)D dans les deux groupes	85
Tableau XXIII : Moyenne de la 25(OH)D dans les deux groupes selon les seuils de Vit D.....	86
Tableau XXIV : Moyenne de la 25(OH)D dans le groupe TH selon le stade d'hypothyroïdie biologique ...	87
Tableau XXV : Moyenne de la PTH dans les deux groupes	88
Tableau XXVI : Moyenne de la PTH dans les deux groupes en fonction du sexe.....	88
Tableau XXVII : Moyenne de la calcémie corrigée, du Phosphore et des PAL dans les deux groupes	89
Tableau XXVIII : Tableau récapitulatif des caractéristiques descriptives des deux groupes.....	89
Tableau XXIX : Moyenne de la 25(OH)D dans la population d'étude en fonction du sexe et du statut	90
Tableau XXX : Moyenne de la 25(OH)D dans les deux groupes en fonction du sexe.....	90
Tableau XXXI : Moyenne de la 25(OH)D dans la population d'étude en fonction de l'âge et du sexe	91
Tableau XXXII : Distribution de la population d'étude selon les classes d'IMC.....	92
Tableau XXXIII : Moyenne de l'IMC dans la population d'étude selon le statut et le sexe	92
Tableau XXXIV : Répartition de la population d'étude selon le statut et la durée d'ES	94
Tableau XXXV : Moyenne de la 25(OH)D dans la population d'étude selon la saison de prélèvement	96
Tableau XXXVI : Moyenne de la 25(OH) D dans la population d'étude selon la durée d'ES	97

Tableau XXXVII : Moyenne de la 25(OH)D dans la population d'étude selon la couleur de peau.....	97
Tableau XXXVIII : Moyenne de la 25(OH)D dans la population d'étude selon l'AP	98
Tableau XXXIX : Moyenne de la 25(OH)D dans la population d'étude selon le port du voile.....	98
Tableau XL : Moyenne de la 25(OH)D dans la population d'étude selon les AF de pathologies thyroïdiennes.....	99
Tableau XLI : Moyenne de la 25(OH)D dans la population d'étude selon la gestité	99
Tableau XLII : Tableau récapitulatif de l'analyse univariée de la Vit D avec les variables qualitatives.....	100
Tableau XLIII : Analyse multivariée par régression logistique avec Vit D comme facteur dépendant	101
Tableau XLIV : Moyenne de la 25(OH)D en fonction des classes d'IMC	101
Tableau XLV : Degré de corrélation de la 25 (OH)D avec l'IMC, la PTH, le phosphore et les PAL	104
Tableau XLVI : Analyse multivariée par régression linéaire avec anti-TPO comme facteur dépendant ...	106
Tableau XLVII : Tableau de contingence exposés/non exposés.....	109
Tableau XLVIII : Etudes s'intéressant à la corrélation entre la 25(OH)D et l'IMC.....	118
Tableau XLVIV : Etudes comparant les moyennes de la 25(OH)D entre groupe MAIT et groupe témoin.	123
Tableau L : Corrélations entre les Ac antithyroïdiens, la 25(OH)D et la TSH.....	126

TABLE DES MATIERES

DEDICACES.....	iii
REMERCIEMENTS	iv
LISTE DES ABREVIATIONS	v
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX.....	ix
TABLE DES MATIERES.....	xiii
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : ASPECTS THEORIQUES	4
A- VITAMINE D	4
1- Structure chimique	4
2- Propriétés physicochimiques.....	4
3- Origine	5
3.1- Source exogène	5
3.2- Source endogène	6
4- Métabolisme de la vitamine D	6
4.1- Absorption.....	6
4.2- Transport	6
4.3- Stockage.....	7
4.4- Métabolisme.....	7
4.5- Action cellulaire.....	9
4.5.1- Effets génomiques « classiques ».....	9
4.5.2- Effets génomiques « non classiques ».....	9
4.5.3- Effets non génomiques.....	10
5- Vitamine D et homéostasie phosphocalcique	10
5.1- Métabolisme phosphocalcique et sa régulation.....	10
5.2- Vitamine D et absorption intestinale du calcium et du phosphate	11
5.3- Actions de la 1.25(OH)2D sur l'os	12
5.4- Effets de la vitamine D sur le rein.....	12
5.5- Action de la vitamine D sur les glandes parathyroïdes	13
6- Statut de la vitamine D.....	14
6.1- Valeurs de références de la 25(OH)D	14
6.2- Causes d'insuffisance en vitamine D	15
6.2.1- Manque d'exposition solaire.....	15

6.2.2- Protection solaire.....	16
6.2.3- IMC (indice de masse corporelle).....	16
6.2.4- Âge.....	16
6.2.5- Sexe.....	16
6.2.6- Pigmentation de la peau.....	17
6.2.7- Manque d'activité physique.....	17
6.2.8- Autres facteurs.....	17
7- Apports recommandés en vitamine D.....	19
8- Modalités de supplémentation en vitamine D.....	20
9- Dosage des métabolites de la vitamine D.....	20
9.1- Dosage de la 25(OH)D.....	20
9.1.1- Facteurs pré analytiques.....	20
9.1.2- Facteurs analytiques.....	21
9.1.3- Techniques de Dosages de la 25(OH)D.....	21
9.1.4- Dosage de la 1,25(OH)2D.....	21
9.2- Dosage de la 24,25(OH)2D.....	22
10- Epidémiologie du déficit en vitamine D.....	22
10.1- Europe.....	22
10.2- Amérique du Nord.....	23
10.3- Moyen- orient et Asie.....	23
10.4- Afrique.....	24
11- Effets extra-osseux de la vitamine D.....	25
11.1- Effets sur le muscle.....	25
11.2- Vitamine D et cancer.....	26
11.3- Vitamine D et maladies cardiovasculaires.....	26
11.4- Vitamine D et Obésité.....	27
11.5- Effet anti-infectieux de la vitamine D.....	28
12- Toxicité de la vitamine D.....	28
B- THYROÏDE.....	29
1- Anatomie.....	29
2- Embryologie.....	31
3- Histologie.....	32
4- Physiologie thyroïdienne.....	33
4.1- Structure des hormones thyroïdiennes.....	33

4.2- Biosynthèse des hormones thyroïdiennes	33
4.2.1- Rôle de l'iode	33
4.2.2- La thyroglobuline (hTg)	34
4.2.3- La peroxydase thyroïdienne (TPO)	34
4.2.4- Transport des hormones thyroïdiennes	34
4.3- Les facteurs de régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes.....	36
4.3.1- Rôle de la thyrotropine (Thyroid Stimulating Hormone ou TSH)	36
4.3.2- Auto régulation par l'iodure	37
4.3.3- Autres facteurs de régulation	38
4.4- Actions des hormones thyroïdiennes	38
5- Evaluation in-vitro de la fonction thyroïdienne	38
5.1- Les hormones et leurs dosages	39
5.1.1- TSH	39
5.1.2- Hormones thyroïdiennes : T3 et T4, T3 libre (FT3) et FT4	39
5.2- Les marqueurs de cancers thyroïdiens	40
5.2.1- Thyroglobuline	40
5.2.2- Calcitonine	40
5.3- Les Anticorps antithyroïdiens	40
5.3.1- Anticorps antithyropéroxydase (anti-TPO)	40
5.3.2- Anticorps antithyroglobuline (anti-hTg)	40
5.3.3- Anticorps antirécepteur de la TSH (ARTSH)	41
5.4- Autres anticorps	41
6- Evaluation in-vivo de la fonction thyroïdienne.....	41
7- Pathologies : Thyroïdites	42
7.1- Définition et classification	42
7.2- Thyroïdites auto-immunes	42
7.3- Thyroïdite d'Hashimoto	43
7.3.1- Historique.....	44
7.3.2- Définition et prévalence	44
7.3.3- Diagnostic clinique	44
7.3.4- Etiologie.....	44
7.3.5- Facteurs de risques	44
7.3.5.1- Facteurs génétiques	44
7.3.5.2- Facteurs environnementaux	45
7.3.6- Histologie.....	46
7.3.7- Epidémiologie	46

7.3.8- Immunopathogénie.....	48
7.3.9- Diagnostic paraclinique de la thyroïdite d'Hashimoto.....	50
7.3.9.1- Examens biologiques	50
7.3.9.2- Examens topographiques	50
a- Echographie cervicale	50
b- Scintigraphie thyroïdienne	50
c- Ponction biopsie thyroïdienne	50
7.3.10- Evolution de la thyroïdite d'Hashimoto	51
7.3.11- Traitement	51
C- VITAMINE D ET AUTO-IMMUNITE	52
1- Introduction.....	52
2- Vitamine D et polymorphisme du VDR.....	52
3- Vitamine D et système immunitaire.....	54
3.1- Vitamine D et cellules dendritiques régulatrices.....	54
3.2- Vitamine D et Monocytes-Macrophages	55
3.3- Vitamine D et tolérance lymphocytaire T	56
3.4- Vitamine D et lymphocytes B	57
4- Effets immunomodulateurs de la vitamine D dans les principales pathologies autoimmunes.	59
4.1- Vitamine D et sclérose en plaque.....	59
4.2- Vitamine D et Diabète.....	59
4.3- Vitamine D et polyarthrite rhumatoïde (PR).....	60
4.4- Vitamine D et lupus érythémateux systémique (LES)	60
4.5- Vitamine D et maladies auto-immunes thyroïdiennes (MAIT).....	61
CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES	62
1- Type d'étude	62
2- Population d'étude	62
2.1- Définition des cas de thyroïdite d'Hashimoto.....	62
2.2- Critères d'inclusion des cas.....	62
2.3- Critères d'inclusion des témoins	62
2.4- Critères d'exclusion des cas	63
2.5- Critères de non inclusion pour les deux groupes (cas et témoins)	63
2.6- Recrutement des sujets.....	63

3- Nombre de sujets nécessaire	64
4- Recueil des données	64
5- Ethique	64
6- Déroulement de l'étude	65
6.1- Sélection des cas et des témoins	65
6.2- Dosages biologiques	65
6.2.1- Conditions de prélèvement et de conservation des échantillons	65
6.2.2- Dosage des paramètres hormonaux	66
6.2.2.1- Dosage de la 25(OH)D	66
6.2.2.2- Dosage de la TSH	67
6.2.2.3- Dosage de la FT4	68
6.2.2.4- Dosage de la PTH	68
6.2.3- Dosage des anticorps antithyroïdiens	69
6.2.3.1- Dosage des anti-TPO	69
6.2.3.2- Dosage des anti-hTg	70
6.2.4- Dosage des paramètres biochimiques	71
6.2.5- Contrôle de qualité des dosages	71
7- Analyse des données	72
7.1- Génération des variables	72
7.2- Analyse statistique	74
7.2.1- Logiciel utilisé	74
7.2.2- Analyse descriptive	74
7.2.3- Analyse univariée	74
7.3.4- Analyse bivariée	75
7.3.5- Analyse multivariée	75
CHAPITRE III : RESULTATS	76
1- Caractéristiques descriptives de la population d'étude	76
1.1- Données sociodémographiques	76
1.1.1- Origine géographique	76
1.1.2- Sexe	77
1.1.3- Âge	77
1.2- Données anamnestiques	79
1.2.1- Antécédents familiaux de pathologies thyroïdiennes	79
1.2.2- Nombre de grossesses (gestité)	79

1.3- Données biologiques	80
1.3.1- Hormones thyroïdiennes périphériques.....	80
1.3.1.1- TSH	80
1.3.1.2- FT4	80
1.3.1.3- Groupe TH en hypothyroïdie biologique	81
1.3.2- Marqueurs de l'auto-immunité thyroïdienne (anti-TPO et anti-hTg)	81
1.3.2.1- Moyenne des anti-TPO et anti-hTg dans les deux groupes.....	82
1.3.2.2- Moyenne des anti-TPO et anti-hTg en fonction du sexe.....	82
1.3.2.3- Moyenne des anti-TPO et anti-hTg par tranche d'âge	83
1.3.2.4- Moyenne des anti-TPO et anti-hTg selon le seuil de vitamine D	84
1.3.3- Vit D.....	85
1.3.3.1- Moyenne de la 25(OH)D dans la population d'étude	85
1.3.3.2- Moyenne de la 25(OH)D dans les deux groupes.....	85
1.3.3.3- Moyenne de la 25(OH)D dans les deux groupes selon les seuils d'hypovitaminose D	86
1.3.3.4- Moyenne de la 25(OH)D selon le stade de l'hypothyroïdie biologique.....	87
1.3.4- Parathormone (PTH)	88
1.3.5- Bilan phosphocalcique et phosphatases alcalines	88
1.4- Déterminants influençant le statut de la vitamine D	90
1.4.1- Sexe.....	90
1.4.2- Âge.....	91
1.4.3- IMC	91
1.4.4- Saison de prélèvement.....	92
1.4.5- Couleur de peau (phototype).....	93
1.4.6- Durée d'exposition solaire	94
1.4.7- Port du voile	94
1.4.8- Activité physique	95
2- Etude analytique des associations de la vitamine D avec les différentes variables.....	96
2.1- Etude des corrélations de la Vit D avec les variables qualitatives	96
2.1.1-Analyse univariée.....	96
2.1.1.1- Vit D et saison de prélèvement	96
2.1.1.2- Vit D et exposition solaire.....	96
2.1.1.3- Vit D et couleur de peau.....	97
2.1.1.4- Vit D et activité physique.....	98
2.1.1.5- Vit D et port du voile	98
2.1.1.6- Vit D et antécédents familiaux de pathologies thyroïdiennes	99

2.1.1.7- Vit D et gestité	99
2.1.2- Analyse multivariée	100
2.2- Etude des corrélations entre la vitamine D et les variables quantitatives	101
2.2.1- Vit D et IMC	101
2.2.2- Vit D et PTH	102
2.2.3- Vit D, calcémie, phosphorémie et PAL.....	104
2.2.4- Vit D, TSH et FT4.....	104
2.2.5- Vit D et anticorps antithyroïdiens (anti-TPO et anti-hTg)	105
CHAPITRE IV: DISCUSSION.....	107
1- Discussion de la méthode.....	107
1.1- Validité de l'étude.....	109
1.1.1- Validité interne.....	109
1.1.2- Validité externe.....	109
2- Discussion des résultats	110
2.1- Facteurs sociodémographiques	110
2.1.1- Sexe.....	110
2.1.2- Âge.....	111
2.1.3- Antécédents familiaux de pathologie thyroïdienne.....	111
2.2- Hormones thyroïdiennes périphériques.....	112
2.3- Marqueurs de l'auto-immunité thyroïdiennes (anti-TPO et anti-hTg).....	113
2.4- Déterminants de la synthèse de la vitamine D	113
2.5- Vitamine D et la Thyroïdite d'Hashimoto	121
CONCLUSION.....	128
PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS	129
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	130
ANNEXES.....	144

INTRODUCTION

Les maladies auto-immunes (MAI) représentent la troisième cause de morbi-mortalité dans les pays industrialisés, derrière le cancer et les maladies cardiovasculaires ^[1].

La survenue des MAI résulterait de l'interaction entre des facteurs environnementaux et des traits génétiques de susceptibilité, qui pris isolément ne sont ni nécessaires ni suffisants pour induire une MAI. Un des facteurs les plus récemment impliqué dans l'auto-immunité est la vitamine D (Vit D).

En plus de son rôle dans l'homéostasie phosphocalcique, la déficience en Vit D a été associée à d'autres effets non squelettiques, y compris la prédisposition à des troubles auto-immuns ^[1,2]. La 25-hydroxy-vitamine D3 (25(OH)D) est la principale forme circulante et son taux sérique reflète les réserves en Vit D ^[2,3]. Les niveaux sériques de 25(OH)D entre 30 et 80 ng/mL sont considérés par la plupart des spécialistes comme suffisants et < 30 ng/mL comme indicateur d'insuffisance en Vit D ^{[4,5],[6]}.

On estime que plus d'un milliard de personnes à travers le monde ont une carence en Vit D (< 20 ng/mL) ou insuffisants (entre 21-29 ng/mL). Les niveaux bas de Vit D sont attribués au manque d'exposition solaire, à une faible activité physique et à l'obésité. La supplémentation en Vit D a été considérée comme bénéfique pour la prévention primaire de certaines MAI chez l'homme ^{[4],[7]}.

La plupart des effets de la Vit D sont médiés par le récepteur de la vitamine D3 (VDR)^[8]. Les propriétés de modulation immunitaire de la Vit D sont attribués à son effet sur les lymphocytes T et B, qui tous abritent le VDR ^[9]. Ensemble, ces effets immunomodulateurs peuvent conduire à la protection des tissus cibles, tels que les cellules thyroïdiennes dans les maladies auto-immunes.

Des niveaux bas de 25(OH)D ont été observés dans les maladies auto-immunes thyroïdiennes (MAIT) ^[4,10]; récemment, plusieurs études génétiques ont démontré une association entre les MAIT et le polymorphisme du VDR. Stefanic et al ^[11], ont rapporté une association entre une variante haplotypique commune du VDR et la thyroïdite d'Hashimoto. Les niveaux bas de Vit D peuvent ainsi augmenter le degré d'auto-immunité et la prévalence des MAIT.

La thyroïdite d'Hashimoto (TH), forme typique des thyroïdites lymphocytaires chroniques (TLC) ^[12,13] s'accompagne d'un goitre, d'une production d'anticorps antithyroïdiens, d'une infiltration lymphocytaire et de degrés variables de dysfonctionnement thyroïdien ^[4,14].

Elle touche plus de Six (06) femmes pour un (01) homme et survient le plus souvent entre 30 et 60 ans. Sa prévalence semble en augmentation ; les TLC, toutes formes confondues y compris les plus discrètes, touchent environ 10% de la population et la TH^[15], un sujet sur 100.

Bien que le mécanisme exact de la destruction progressive du tissu thyroïdien ne soit pas clair, la TH est considérée comme un désordre immunitaire des cellules T causé par l'interaction de gènes de susceptibilité, de lymphocytes T cytotoxiques-associés 4 (CTLA-4), HLA (Human Leukocyte Antigen), de récepteur de TSH (TSHR) et de facteurs environnementaux, lesquels ne sont pas encore complètement élucidés ^{[4],[16]}.

Plusieurs études ont révélé de faibles niveaux de 25(OH)D chez les patients avec TH indiquant une association entre le déficit en Vit D et la MAIT ^{[4,5],[17],[18]}, cependant, on ne sait pas si les niveaux bas de 25(OH)D sont à l'origine du processus de la MAI ou d'une partie de sa cause. Toutefois, si une association définitive entre ces deux conditions existe, elle est encore controversée.

Dans une étude menée en Hongrie^[4] sur 92 patients, visant à évaluer les niveaux de 25(OH)D chez un groupe de patients atteints de MAIT (n = 50) et un groupe de non MAIT (n = 42), comparativement à un groupe contrôle (n = 98), la prévalence de la déficience en 25(OH)D était significativement plus élevée chez le groupe de MAIT versus le groupe contrôle (72% vs 30,6%, $p < 0,01$) ; pareil entre le groupe atteint de TH et le groupe de patients sans MAIT (79% vs 52% ; $p < 0,05$). De plus, la déficience en 25(OH)D est corrélée avec la présence d'anticorps antithyroïdiens ($p = 0,01$) et à une fonction thyroïdienne anormale.

Dans une autre étude réalisée en Turquie ^[5], incluant 161 cas de TH (152 femmes et 06 hommes) et 162 sujets sains (151 femmes et 11 hommes), la prévalence de l'insuffisance en 25(OH)D dans le groupe TH était significativement élevée par rapport au groupe contrôle (92% vs 63%, $p < 0,0001$) ; d'autres part, parmi les cas de TH, le taux de carence en 25(OH)D a tendance à être plus élevé chez les patients ayant une hypothyroïdie patente ou hypothyroïdie infraclinique que chez les patients en euthyroïdie, mais les différences ne sont pas significatives.

En revanche, une étude Indou ^[10], menée sur une cohorte de 642 étudiants et enseignants âgés entre 16 et 60 ans, ayant pour objectif d'évaluer la relation entre les niveaux de la 25(OH)D et la MAIT, a rapporté un taux de 25(OH)D \leq à 10 ng/mL chez 87% des sujets inclus. La comparaison entre le groupe de patients ayant des taux de 25(OH)D \leq à 10 ng/mL à celui ayant des taux $>$ à 10 ng/mL, a conclu qu'il n'y avait pas de différence de prévalence d'anticorps anti-péroxydases (anti-TPO) entre les deux groupes (21,3% vs 18,1%), ni en concentration d'anti-TPO (58 ± 4.9 vs 46 ± 10.4 UI /mL), ni de corrélation entre la prévalence des anti-TPO positifs et l'augmentation de la TSH (13,2% vs 12,0%).

Devant ces études aux résultats divergents et en l'absence de travaux évaluant la relation entre le statut de la Vit D et le développement de la thyroïdite d'Hashimoto chez les patients de la Wilaya de Tlemcen, nous avons voulu apporter notre contribution à ce débat, en s'appuyant sur une étude observationnelle, analytique, type cas-témoins, dont les objectifs sont les suivants :

- Evaluer la relation entre le statut de la Vit D et les niveaux d'anticorps antithyroïdiens chez les patients atteints de TH nouvellement diagnostiquée.
- Evaluer le statut de la Vit D selon le degré de profondeur de l'hypothyroïdie biologique.
- Identifier les déterminants influençant la synthèse de la Vit D dans notre population d'étude.

CHAPITRE I : ASPECTS THEORIQUES

A- VITAMINE D

1- Structure chimique

La Vit D est une vitamine liposoluble, qui est aussi appelée « hormone » en raison de la grande variété de ses effets systémiques extra- osseux au niveau de nombreuses cibles comme le tube digestif, les reins, et le système immunitaire.

Elle existe sous deux formes : la Vit D2, ou ergocalciférol et la Vit D3, ou cholécalciférol. Ces stéroïdes, qui dérivent du noyau cyclopentanophénantrénique, diffèrent par leur chaîne latérale fixée en C17 : saturée pour la D3, insaturée et méthylée en C24 pour la D2 (Figure 1).

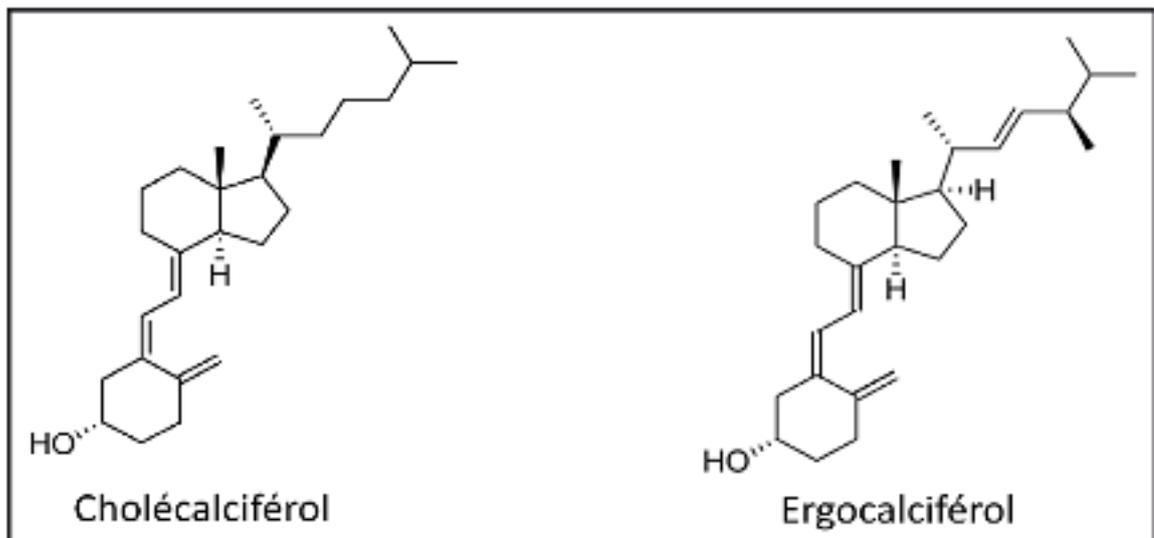


Figure 1 : Structure chimique de l'ergocalciférol (D2) et du cholécalciférol (D3) ^[19].

2- Propriétés physicochimiques

La Vit D est très 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 ^[20].

3- Origine

Contrairement aux autres vitamines qui sont exclusivement apportées par l'alimentation, la Vit D présente une double origine : exogène, qui correspond à l'apport alimentaire, mais aussi endogène, résultant d'une néo synthèse intervenant au niveau de l'épiderme [2].

3.1- Source exogène

La Vit D est présente dans notre alimentation sous deux formes : la Vit D2 ou ergocalciférol produite essentiellement par les végétaux et les champignons, son origine est uniquement exogène et la forme de Vit D3 ou cholécalciférol d'origine animale (Figure 1). Ces deux formes sont liposolubles et relativement stables, notamment à la chaleur.

Les aliments contenant de la Vit D3 sont peu nombreux. On la trouve essentiellement dans les huiles de foie de poissons, dans certains poissons gras (saumons, sardines, harengs, maquereaux), dans le jaune d'œuf, lait, jus d'orange ou encore dans le foie de veau (Tableau I).

Tableau I : Principales sources alimentaires de la Vit D3 [21].

Aliments	Vit D3 (µg/100 g)	Vit D3 (UI/100 g)
Huile de foie de morue	250	10 000
Saumon, Hareng, Anchois	12-20	480-800
Sardine, Maquereau	8-12	320-480
Thon	4-7	160-280
Foie de veau	2-3	80-120
Laitages enrichis	1,25	50
Beurre	0,6-1,5	24-60

1µg = 40 UI.

3.2- Source 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 [22]. On estime que 50 à 75 % des réserves vitaminiques D sont fournies par la production cutanée [23].

4- Métabolisme de la vitamine D

4.1- Absorption

La Vit D (D2 et D3) d'origine alimentaire est incorporée dans les micelles mixtes et absorbée dans la partie proximale de l'intestin grêle. Il s'agit surtout d'une absorption « passive » mais avec une petite fraction dépendante de transporteurs du cholestérol [24].

La Vit D néo synthétisée dans les couches profondes de l'épiderme, semble être très majoritairement liée à la Vitamin D Binding Protein (VDBP) [25].

4.2- Transport

La Vit D (D2 ou D3) synthétisée par la peau est transportée dans le sang par la VDBP. Cette protéine de transport, a une affinité élevée vis-à-vis des différents dérivés de la Vit D. Ces taux plasmatiques sont 20 fois plus élevés que ceux de l'ensemble des métabolites de la Vit D, de telle sorte que plus de 99% de ceux-ci sont liés à cette protéine ; de ce fait une très faible proportion des métabolites de la Vit D est liée à l'albumine et aux lipoprotéines [26]. Le transport plasmatique de la Vit D d'origine alimentaire semble être majoritairement dépendant de son incorporation dans les chylomicrons, au sein desquels, la Vit D est véhiculée jusqu'au foie.

4.3- Stockage

Quelle que soit son origine, la Vit D est liposoluble, elle est stockée principalement dans les adipocytes et les cellules musculaires à la fois sous forme de Vit D et de 25(OH)D^[27]. Ce stockage, notamment dans le tissu adipeux, pourrait être à l'origine de déficiences très fréquemment observées chez les personnes obèses ou en surpoids. Cette expansion de tissu adipeux et de volume global serait à la base d'une dilution volumétrique de la Vit D^[28].

4.4- Métabolisme

Après transport dans la circulation sanguine, liée aux chylomicrons ou à la VDBP, la Vit D est captée au niveau hépatique et hydroxylée sur le carbone 25 pour former la 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D), d'une demi-vie de 3 à 4 semaines et dont la concentration sérique représente le statut vitaminique d'un individu. Cette hydroxylation est assurée par plusieurs enzymes (au moins deux 25- hydroxylases) de la famille des cytochromes P450, dont la plus abondante est codée par le gène CYP2R1^[29]. Cette étape semble être très peu régulée^[30], ceci est dû au fait que cette enzyme n'étant pas soumise à un rétrocontrôle, la quantité de 25(OH)D produite est proportionnelle à la quantité de Vit D synthétisée et ingérée^[26]. Pour devenir pleinement active, la 25(OH)D doit de nouveau être hydroxylée au niveau rénal sous l'action d'une enzyme, la 1 α -hydroxylase, produit du gène CYP27B1^[31], pour produire de la 1,25-dihydroxycalciférol (1,25(OH)2D) ou calcitriol, considérée comme la principale forme active de la Vit D^[32]. Sa demi-vie est courte (environ 4 heures).

Avant d'être hydroxylé dans le rein, le complexe 25(OH)D liée à la VDBP est filtré par le glomérule puis réabsorbé de manière active au niveau du tube proximal via des récepteurs membranaires exprimés sur la membrane luminale dont le plus connu est la mégaline^[33]. Aidée par une autre protéine, la cubuline, la mégaline trappe la VDBP et l'internalise dans la cellule tubulaire proximale ou elle est détruite^[32].

L'hydroxylation par la 1 α -hydroxylase rénale est étroitement régulée 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 (Figure 2).

De nombreux tissus sont également capables d'hydroxyler la 25(OH)D en 1,25(OH)2D puisqu'ils expriment la 1 α -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 induit 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 [34,35]. L'importance de cette enzyme a été récemment mise en évidence avec la démonstration que des mutations inactivatrices du gène codant pour celle-ci (CYP24A1) étaient responsables d'une hypersensibilité à la Vit D induisant une hypercalcémie sévère et une néphrocalcinose [36].

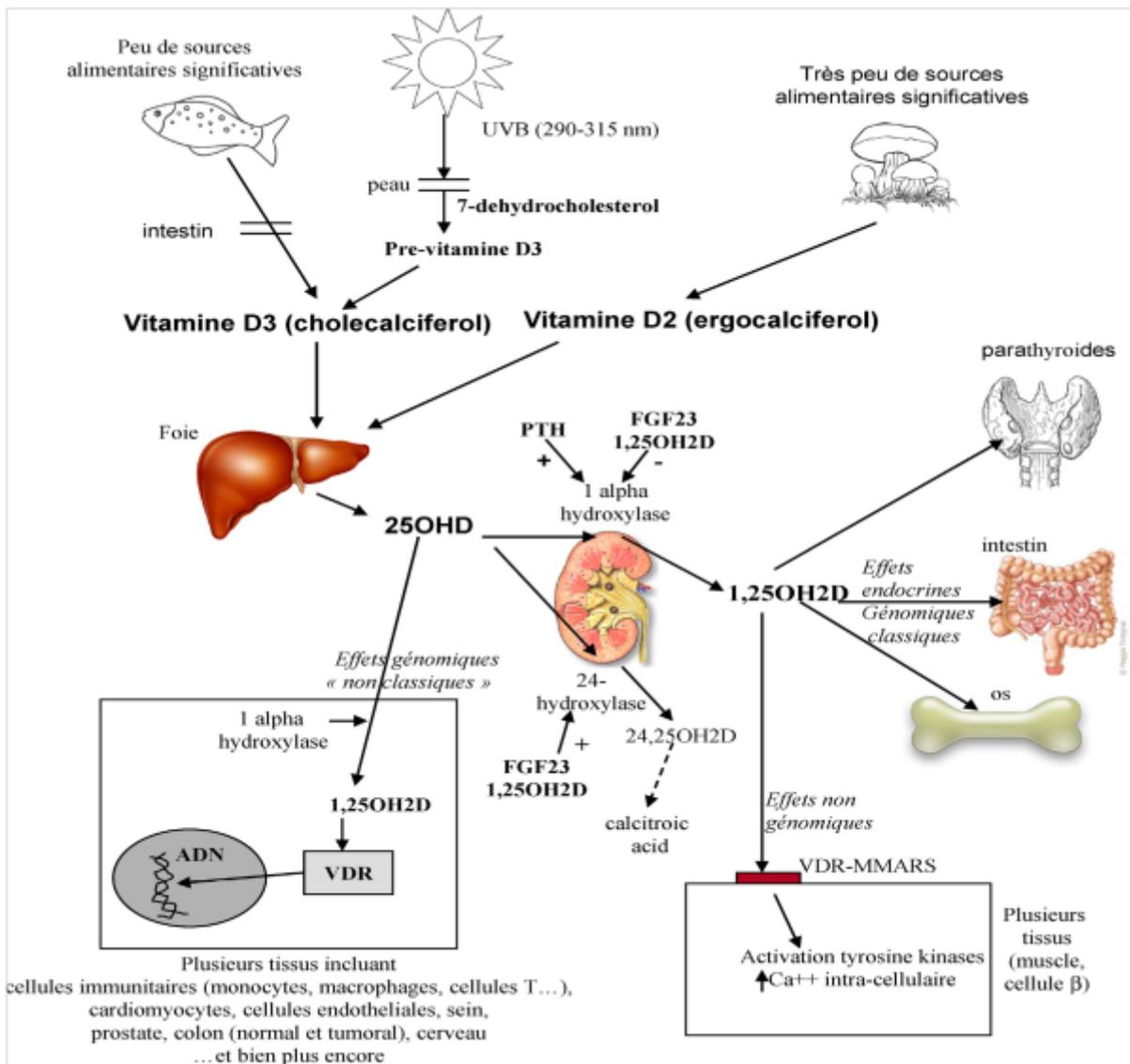


Figure 2 : Résumé du métabolisme de la Vit D [37]

4.5- Action cellulaire

4.5.1- Effets génomiques « classiques »

Le métabolite actif de la Vit D, la 1,25(OH)₂D ou calcitriol se comporte comme une hormone et se lie à un récepteur cytosolique, le VDR, présent dans de nombreux tissus (une trentaine). Ce dernier appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires. Ce mécanisme hormonal est à la base d'effets « classiques » phosphocalciques et osseux de la Vit D (la 1,25(OH)₂D est produite par le rein et transportée dans le sang jusqu'à ses tissus cibles).

4.5.2- Effets génomiques « non classiques »

De nombreux tissus expriment la 1 α -hydroxylase ainsi que le VDR. Dans ce dernier cas, la 25(OH)D pénètre dans ces tissus en traversant la membrane plasmique et elle est hydroxylée en 1,25(OH)₂D dans le cytosol. Sous cette forme plus hydrophile, elle ne « ressort » pas de la cellule et y agit localement. Dans la cellule, la 1,25(OH)₂D, se lie au VDR. Le complexe VDR-1,25(OH)₂D est dirigé vers le noyau de la cellule où il s'associe au récepteur de l'acide rétinoïque (RXR) dont le ligand est l'acide rétinoïque 9-cis (9CRA). Le complexe RXR-VDR-1,25(OH)₂D se lie à l'ADN en des sites appelés « éléments de réponse à la Vit D » (VDRE), proches de gènes (CYP24A1) dont l'expression est, ainsi, soit activée, soit réprimée, ce qui module la synthèse de nombreuses protéines ^[2,38] (Figure 3). L'excès de 1,25(OH)₂D est métabolisé en un composé inactif.

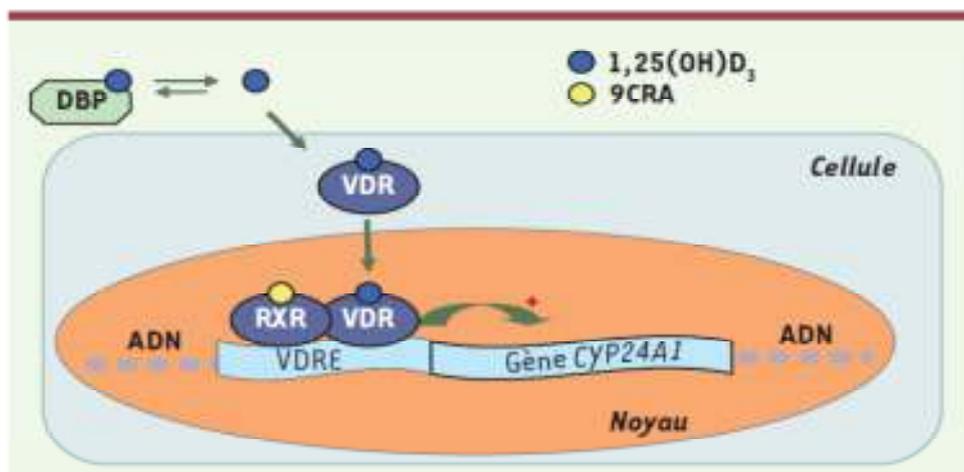


Figure 3: Schéma de la régulation transcriptionnelle de l'expression du CYP24A1 via le VDR ^[39].

4.5.3- Effets non génomiques

Le calcitriol circulant peut exercer aussi des effets non génomiques sur certains tissus.

Si le VDR est parfois nécessaire à certains de ces effets non génomiques, un récepteur nommé Membrane Associated Rapid Response Steroid-Binding Receptor (MARRS) semble également être impliqué ^[40]. Le calcitriol se fixe sur ce récepteur membranaire et déclenche des effets non génomiques, comme l'entrée rapide de calcium et de phosphore dans la cellule, l'activation de tyrosines kinases ^[41] (Figure 2).

5- Vitamine D et homéostasie phosphocalcique

5.1- Métabolisme phosphocalcique et sa régulation

Le rôle fondamental joué par le calcium et le phosphore dans l'organisme, impose le maintien de la concentration extracellulaire du calcium ionisé dans des limites étroites et stables et l'adaptation des taux de phosphates aux besoins de l'organisme. Cette « homéostasie » phosphocalcique s'effectue grâce à un contrôle ionique et hormonal composé de la PTH et de la Vit D et, accessoirement de la calcitonine. Toutefois, de nouveaux éléments, tels que le récepteur sensible au calcium ou le FGF-23, une hormone osseuse, s'ajoutent sans cesse, éclairant mais aussi complexifiant la compréhension du métabolisme phosphocalcique.

L'intestin, l'os et le rein, sont les trois sites de régulation du calcium et du phosphore. L'objectif prioritaire est de maintenir l'homéostasie calcique tout en permettant une minéralisation satisfaisante du squelette qui constitue un réservoir calcique.

Il existe donc un système régulé, représenté par la calcémie ionisée et dont la stabilité dépend de l'équilibre entre les débits d'entrée et de sortie du calcium dans le liquide extra cellulaire (LEC) ; un système de stockage représenté par le squelette, où l'organisme va piocher quand la calcémie diminue et enfin un système « régulant » représenté par les hormones calciotropes comme la calcitonine (hypocalcémiante et hypophosphatémiante), la PTH (hypercalcémiante et hypophosphatémiante) et la 1,25(OH)2D (hypercalcémiante) qui corrige les variations de la calcémie ionisée détectées par une protéine, le récepteur sensible au calcium (CaSR), présent à la surface des cellules parathyroïdiennes ^[42] (Figure 4).

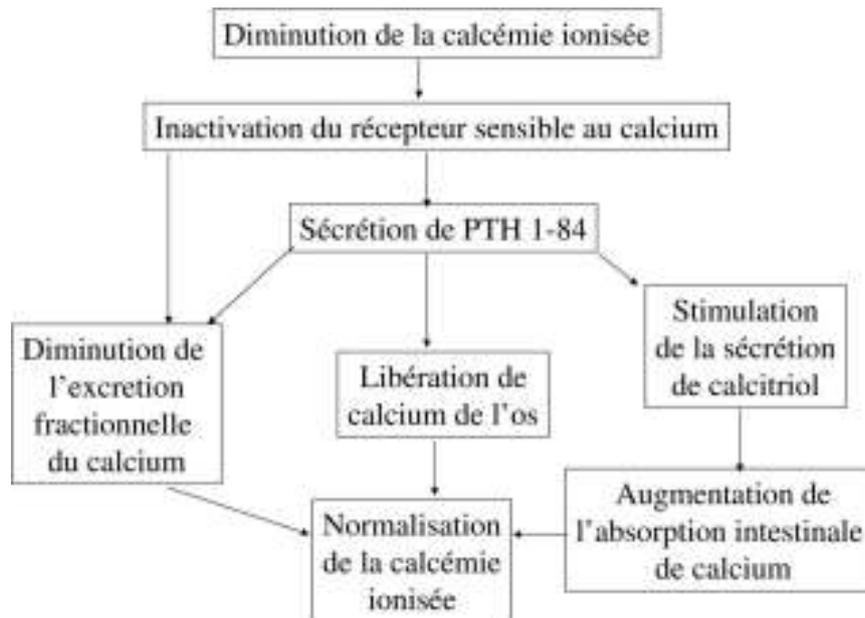


Figure 4 : Régulation schématique de la calcémie ionisée ^[43].

La phosphatémie est également très régulée, mais a des limites plus larges que celles de la calcémie. C'est le rein qui, chez l'adulte est prépondérant pour le maintien de la phosphatémie et du bilan du phosphate. La PTH ainsi que le FGF23, intervient dans la régulation de la phosphatémie en diminuant la réabsorption tubulaire proximale des phosphates. Mais, contrairement à la PTH qui stimule la synthèse rénale de 1,25(OH)2D, le FGF23 l'inhibe.

5.2- Vitamine D et absorption intestinale du calcium et du phosphate

La Vit D joue un rôle essentiel en favorisant l'absorption intestinale du calcium et des phosphates. L'action de la 1,25(OH)2D dans les différentes étapes d'absorption du calcium permet sa capture au pôle luminal, par un transporteur appelé « Transient Receptor Potential cation channel subfamily Vanilloid member 6 » (TRPV6) ou par l'Epithelium Calcium Chanel 2 (ECaC₂) via le VDR et, à un moindre degré par le Transient Receptor Potential cation channel subfamily Vanilloid member 5 (TRPV5) ^[44].

Sous l'influence de la Vit D, le calcium s'accumule dans les organites de la cellule intestinale, à partir desquels il peut être exporté au travers de la membrane baso-latérale vers la circulation par transport actif ATP-dépendant, également induit par la 1,25(OH)2D.

La concentration intracellulaire du calcium est réglée au niveau des entérocytes comme au niveau d'autres tissus, par une protéine appelée la calbindine 9k, dont la synthèse et la concentration intracellulaire sont induites par l'action de la Vit D ^[45,46].

La calbindine lie deux Ca^{2+} et contribue ainsi à favoriser son absorption intestinale.

En parallèle, l'entrée des phosphates dans l'entérocyte est favorisée par des processus de diffusion passive des ions phosphates ^[47] ou après activation de la protéine Npt2b (co-transporteur sodium-phosphate) ^[48]. Ce mécanisme est prépondérant lorsque les apports calciques ou phosphorés sont faibles.

5.3- Actions de la 1,25(OH)2D sur l'os

La 1,25(OH)2D, a un rôle majeur dans la régulation du métabolisme phosphocalcique et dans l'homéostasie calcique. Elle maintient des taux de calcium physiologique en augmentant l'absorption intestinale du calcium, et en agissant directement sur l'os via une action sur le VDR situé dans les ostéoblastes. Le VDR lié à la Vit D, active le système RANK/RANKL (Receptor Activator for Nuclear factor K Ligand) cytokine, qui augmente l'ostéoclastogenèse, et favorise ainsi la libération du calcium et du phosphore ^[49]. L'influence directe des concentrations de la 1,25(OH)2D sur les parathyroïdes, explique aussi son effet sur l'os ^[50]. En cas d'apports insuffisants en calcium, la 1,25(OH)2D et la PTH augmentent la mobilisation du calcium par le squelette ^[2,51].

5.4- Effets de la vitamine D sur le rein

Les effets de 1,25(OH)2D sur le rein sont complexes. L'un des effets majeurs de 1,25(OH)2D est de contrôler son homéostasie en inhibant la 1 α -hydroxylase, en stimulant la 24-hydroxylase et en induisant l'expression de la mégaline dans le tube proximal contourné.

La 1,25(OH)2D stimule la réabsorption du calcium, l'expression des calbindines et accélère le transport du calcium induit par la PTH dans le tubule distal, le principal déterminant de l'excrétion rénale du calcium ^[26]. De plus, en synergie avec la PTH, la 1,25(OH)2D augmenterait le nombre de canaux calcium TRPV5, indispensables à la réabsorption du calcium et des phosphates ^[52].

5.5- Action de la vitamine D sur les glandes parathyroïdes

La PTH est très importante pour la régulation de la calcémie. Ses effets en réponse à une baisse, même très modérée de la calcémie ionisée, sont rapides. L'interaction entre la PTH et la Vit D est cruciale pour l'équilibre phosphocalcique. Schématiquement, la PTH stimule la synthèse rénale de calcitriol qui, en retour, inhibe la sécrétion de PTH en une boucle de rétrocontrôle très efficace. A l'exception des hypoparathyroïdies, toute situation induisant une diminution de la sécrétion du calcitriol aura pour conséquence une élévation de la sécrétion de PTH^[53] (Figure 5).

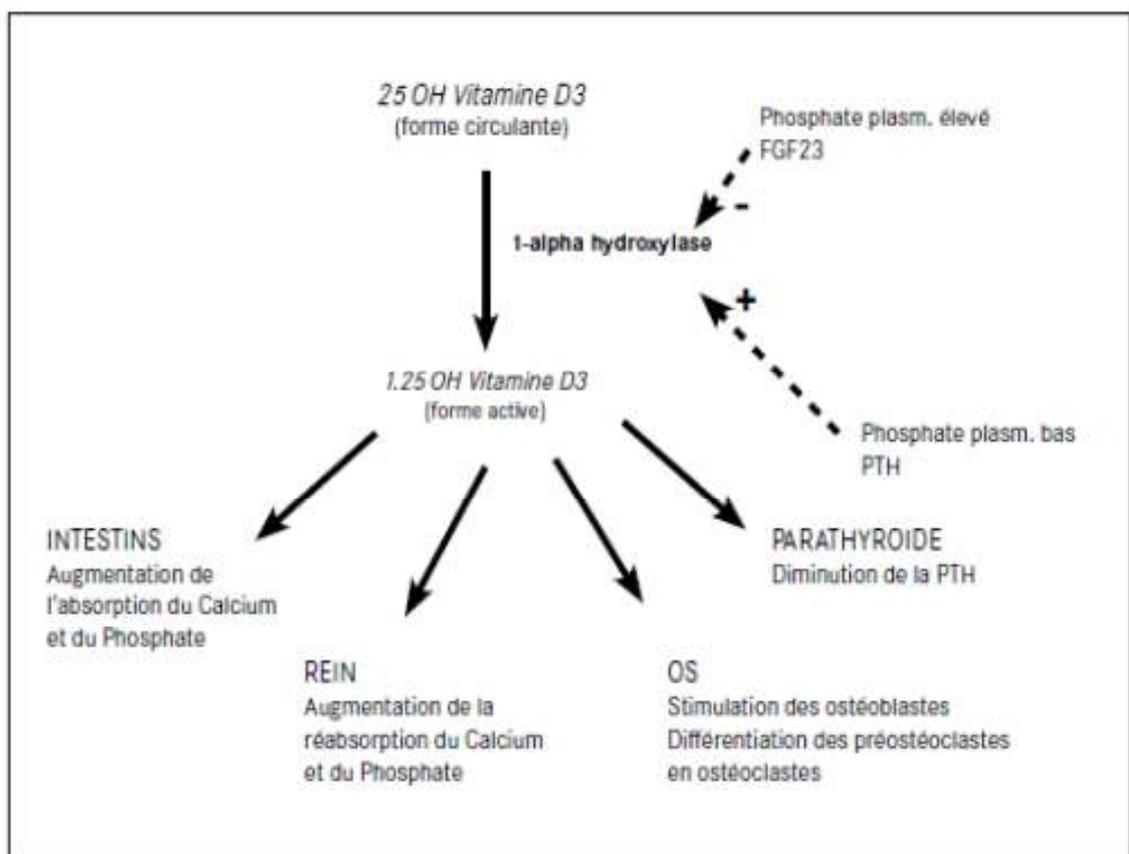


Figure 5: Actions de la Vit D^[54].

6- Statut de la vitamine D

Le statut vitaminique D est évalué par la mesure de la 25(OH)D sérique, considérée comme le meilleur paramètre pour définir la réserve en Vit D chez un individu, et non pas par la mesure de la 1,25(OH)2D qui est une hormone. Dans une carence vitaminique D, la 1,25(OH)2D sérique peut être normale, basse ou élevée, dépendant de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne et du FGF 23 [55].

6.1- Valeurs de références de la 25(OH)D

La valeur seuil définissant l'insuffisance en Vit D est difficile à déterminer ; Lips [55], propose de définir l'insuffisance en Vit D à partir d'une concentration de 25(OH)D en dessous de laquelle il existe des effets délétères pour la santé en particulier sur l'os, du fait de l'hyperparathyroïdie et du remodelage osseux qui en découle. Un autre critère utilisé a été l'absorption intestinale du calcium, celle-ci étant diminuée par l'insuffisance vitaminique D [56].

Pour la plupart des spécialistes, le seuil de 75 nmol/L (30 ng/mL), est considéré comme valeur normale, il est basé initialement sur la relation entre la 25(OH)D et la PTH retrouvée dans des populations en bonne santé apparente (concentrations de 25(OH)D au-dessous de laquelle la PTH peut s'élever). Il faut cependant souligner que les différents travaux qui ont étudié cette relation ont abouti à des conclusions quelques peu discordantes [57]. Cette valeur de 30 ng/mL est toutefois cohérente avec une étude récente où un défaut de minéralisation osseuse détecté sur des biopsies osseuses était retrouvé pour des concentrations de 25(OH)D jusqu'à 30 ng/mL [58].

Certains auteurs préfèrent un seuil plus bas, de 20 ng/mL pour définir l'insuffisance vitaminique D [59], alors que d'autres proposent des valeurs plus hautes, 40 ng/mL au minimum [60]. On peut insister sur le fait que l'insuffisance vitaminique D, n'est pas en soi une maladie, mais une situation clinique exposant à un risque accru de diverses pathologies. La limite supérieure acceptable aujourd'hui pour définir un statut vitaminique D satisfaisant se situe entre 60 et 80 ng/mL [61]. Elle est par ailleurs suffisamment éloignée de la concentration minimale associée à une possible intoxication à la Vit D (150 ng/mL) [62].

Actuellement, la plupart des experts internationaux se sont accordés pour fixer chez l'adulte et l'enfant le seuil du déficit en Vit D à 20 ng/mL et celui de l'insuffisance à 30 ng/mL [6]. Ces nouveaux taux actuellement recommandés ne sont pas consensuels et sont proposés uniquement en considération des conséquences sur le métabolisme osseux (Tableau II).

Tableau II : Valeurs limites de la Vit D et retombées cliniques correspondantes [63].

Classification	25(OH)D (nmol/L)	25(OH)D (ng/mL)	Retombés cliniques
Carence grave en Vit D	< 25	< 10	Risque accru rachitisme, ostéomalacie, HPT secondaire, myopathie liée à une carence en vit D, chutes et fractures.
Carence en Vit D	25 à 50	10 à 20	Risque accru résorption osseuse, HPT secondaire, chutes et fractures.
Taux de Vit D adéquat	> 50	> 20	Faible risque de résorption osseuse, effet neutre sur chutes et fractures.
Taux cible souhaité pour une prévention optimale des fractures	75	30	Réduction optimale de la résorption osseuse, suppression de l'activation de la PTH, ∇risque chutes et fractures.

HPT : Hyperparathyroïdie PTH : parathormone

6.2- Causes d'insuffisance en vitamine D

6.2.1- Manque d'exposition solaire

Le manque d'exposition au soleil est largement reconnu comme étant la première cause mondiale de carence en Vit D. Cependant, un taux sérique bas de 25(OH)D peut exister en dépit d'une exposition solaire importante [64]. Pour atteindre les concentrations plasmatiques souhaitables de Vit D chez l'adulte sous l'effet des rayons UVB, l'exposition solaire nécessaire serait de 20 à 30 minutes par jour, sur 30% de la surface corporelle (le visage et les bras par exemple), entre 10 heures et 15 heures, à une intensité lumineuse équivalente à celle des mois de juin à octobre [65].

En dessus de la latitude de 33° parallèle nord (ligne allant de la région de Los Angeles aux USA, en passant par le nord du Maroc, le nord de l'Algérie, le nord de l'Iran et de l'Irak ainsi que le Japon) [66], on considère qu'il n'est pas possible de synthétiser de la Vit D par une exposition au soleil durant certains mois d'hiver [6].

6.2.2- Protection solaire

L'augmentation de l'utilisation de crèmes solaires liée à l'application des consignes de photoprotection en prévention des cancers cutanés, réduit la synthèse de la Vit D de 90 %, et ce, même pour des crèmes solaires avec un index de protection de 15 contre les UVB ^[67]. Des aspects socioculturels tels que le port de vêtements couvrants limitent également la synthèse endogène.

6.2.3- IMC (indice de masse corporelle)

L'épidémie d'obésité et de surpoids vient aggraver le problème du déficit en Vit D. Cette dernière étant liposoluble, une partie est stockée dans le tissu adipeux limitant ainsi sa biodisponibilité ^[68]. De plus, quand des patients adultes sont exposés simultanément au soleil ou reçoivent une dose orale de 50 000 UI de Vit D, les patients obèses ne sont pas capables d'augmenter leur taux sanguin de Vit D de plus de 50% contrairement aux autres ^[6].

6.2.4- Âge

La synthèse de la Vit D est également influencée par l'âge (diminution des capacités de production du cholécalciférol produite dans la peau) ^[51]. Les personnes âgées, particulièrement celles vivant en institution, représentent une population particulièrement à risque de carence en Vit D (faible exposition, besoins accrus, etc.). Selon la littérature, par rapport à une personne de 20 ans, une personne de 70 ans, synthétise quatre fois moins de Vit D par voie cutanée ^[51,69].

6.2.5- Sexe

Les femmes sont à risque accru de carence en Vit D en raison du pic de masse osseuse plus faible par rapport aux hommes, des demandes accrues durant la grossesse et de l'habillement traditionnel dans certaines régions ^[70].

6.2.6- Pigmentation de la peau

La mélanine située dans les cellules cutanées, absorbe les radiations solaires dont la longueur d'onde est comprise entre 290 et 700 nm. En cas de forte concentration de mélanine au niveau de la peau, la pigmentation augmente et la production cutanée de Vit D diminue ^[71].

A exposition solaire égale, plusieurs études ont mis en évidence des différences de statut vitaminique D chez les populations à la peau noire, comparées aux populations à peau blanche, confirmant le rôle de la pigmentation de la peau comme barrière à la synthèse de la Vit D ^[72].

6.2.7- Manque d'activité physique

Le mode de vie moderne notamment la sédentarité, la préférence pour les déplacements motorisés, la mauvaise planification urbaine et la qualité médiocre de l'air, contraignent à pratiquer les activités physiques à l'intérieur, favorisant ainsi l'insuffisance en Vit D ^[73].

6.2.8- Autres facteurs

Certaines conditions sont associées à une malabsorption des lipides (comme la maladie cœliaque, la maladie de Crohn, l'ablation chirurgicale des intestins ou de l'estomac) et par conséquent peuvent provoquer une carence en Vit D. La prise de certains médicaments (exemple : les antiépileptiques, les corticostéroïdes...), l'insuffisance rénale chronique, sont aussi associés à une hypovitaminose D ^[74].

Les principaux facteurs responsables d'une carence en Vit D sont répertoriés dans le Tableau III.

Tableau III : Facteurs de risque d'une carence en Vit D ^[75]

FACTEUR DE RISQUE	MECANISME
Manque d'exposition solaire	Synthèse de Vit D moins importante au niveau de la peau.
Latitude	A la latitude de 52°, aucune synthèse de Vit D de novembre à mars.
Utilisation d'écran solaire	Un facteur de protection solaire (FSP) de 15, bloque 93% d'UVB.
Urbanisation	Mode de vie sédentaire.
Viellissement	Réduction de 75% de la régénération de la peau à 70 ans.
Plus grande prévalence des maladies chroniques	Certains problèmes chroniques réduisent la production de Vit D (exemple : Néphropathie chronique).
Utilisation accrue de médicaments	Antiépileptiques, glucocorticostéroïdes, antirétroviraux et certains agents anti-rejets réduisent les taux de Vit D.
Choix alimentaires limités	Les poissons gras et les huiles de poisson sont les seules sources alimentaires à forte teneur en Vit D.
Habillement traditionnel	Le port de vêtements couvrant, limite la synthèse endogène de la Vit D
Obésité	La Vit D est emprisonnée dans le tissu graisseux de la peau limitant sa biodisponibilité.
Réduction de l'activité physique	Préférence pour les déplacements motorisés, mauvaise planification urbaine et qualité médiocre de l'air d'où la pratique des activités physiques à l'intérieur.
Pigmentation de la peau	La mélanine bloque efficacement les rayons UVB.
Saisons	Très peu de synthèse de la Vit D en hiver dans les pays du Nord.
Sexe	Les femmes sont à risque accru de carence en Vit D en raison du pic de masse osseuse plus faible, des besoins accrus durant la grossesse et de l'habillement traditionnel dans certaines régions.
Demandes métaboliques	La croissance squelettique rapide dans l'utérus et durant la petite enfance augmente la demande de calcium et de Vit D.
Malabsorption	La Vit D est liposoluble ; ceux qui souffrent de syndromes de malabsorption comme la maladie de Crohn ou la maladie cœliaque sont des sujets à risque.

7- Apports recommandés en vitamine D

Les apports nutritionnels conseillés (ANC), en Vit D sont variables, en fonction de l'âge et de l'état physiologique, mais aussi en fonction de la dose de soleil reçue chaque jour. De même que les objectifs en termes de valeurs sériques, les moyens et les recommandations à mettre en œuvre pour arriver à des valeurs seuil de Vit D font également l'objet de nombreuses discussions ^[67].

En Europe, les ANC ont été fixés à 5 µg/jour (1µg = 40UI), ce qui correspond à une dose permettant de prévenir l'ostéomalacie associée à l'insuffisance en Vit D.

En France, l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (ANSES), a établi en 2001 les ANC conseillés pour la population adulte française ^[76] (Tableau IV).

D'autres pays d'Europe, ont récemment revu leurs recommandations, notamment le cas de l'Allemagne où la German Nutrition Society, conseille un apport de 20 µg/jour (800 UI/jour) pour la majorité des groupes de populations ^[77].

De même en outre-Atlantique, l'Institute Of Medicine (IOM) a fixé les recommandations entre 15 et 20 µg/jour (600 et 800 UI/jour) selon les groupes de populations ^[67,78].

Tableau IV : Valeurs nutritionnelles recommandées (ANC) ^[51].

Tranche d'âge	ANC (µg/j)	ANC (UI/j)
Enfants (1 à 3 ans)	10	400
Enfants (4 à 12 ans)	5	200
Adolescents (13 à 19 ans)	5	200
Adultes	5	200
Personnes âgées	10 à 15	400 à 600
Femmes enceintes et allaitantes	10	400

8- Modalités de supplémentation en vitamine D

Les dernières recommandations du groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO) sur la supplémentation en Vit D chez l'adulte, illustre le rôle important du biologiste dans le dépistage, le traitement et la prévention de la carence et de l'insuffisance en Vit D, par un dosage initial de la 25(OH)D (D2 + D3), en utilisant une technique de dosage mesurant les deux formes. Le concept d'entretien est fondamental, et la posologie d'entretien doit être adaptée au résultat d'un nouveau dosage effectué 03 mois après la fin du traitement d'attaque, juste avant la prise suivante, s'il s'agit de prises espacées ^[79] (Annexe 1 et 2).

9- Dosage des métabolites de la vitamine D

9.1- Dosage de la 25(OH)D

Le dosage de la 25(OH)D, doit être considéré comme un dosage de routine puisque c'est lui qui permet d'évaluer le statut vitaminique D. Ce dosage est relativement facile à pratiquer et est disponible dans de nombreux laboratoires. Il n'est toutefois pas facile à mettre au point. Les principales difficultés proviennent du fait que la 25(OH)D est une molécule hautement hydrophobe et qu'il existe deux formes à doser, la 25(OH)D2 et la 25(OH)D3 ^[80].

9.1.1- Facteurs pré analytiques

Il n'y a pas d'argument évident pour utiliser préférentiellement tel ou tel type d'échantillon (sérum ou plasma). En pratique c'est le sérum qui est le plus utilisé.

Des travaux ont toutefois mis en évidence des problèmes avec les dosages de 25(OH)D en Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance (HPLC) ou en Spectrométrie de Masse (MS) lorsque l'échantillon est recueilli sur des tubes à gel ^[81].

La 25(OH)D est extrêmement stable dans le sérum, rendant inutile des précautions particulières pour la conservation des échantillons. Elle peut être conservée à 24°C pendant 72h. Cette stabilité a été également montrée pour les sérums et des plasmas soumis à des cycles de congélation-décongélation ^[82]. En pratique, si le dosage est effectué dans la journée, l'échantillon (décanté), peut rester à température ambiante. Si le dosage est effectué un autre jour, il est conseillé de conserver le sérum à moins (-) 20° C ^[83].

9.1.2- Facteurs analytiques

Il est important de choisir une technique de dosage qui mesure les deux formes, la 25(OH)D2 et la 25(OH)D3. Une technique qui ne dose que la 25(OH)D3 sous estimera obligatoirement la concentration de 25(OH)D d'un patient qui prend de la vitamine D2 [84]. Jusqu'à une période très récente, il n'existait pas de méthode de référence pour le dosage de la 25(OH)D, ni de standard international. Une méthode consensuelle basée sur la dilution isotopique et la mesure en Spectrométrie de Masse en tandem: Chromatographie en phase Liquide couplée à la Spectrométrie de Masse (LC-MSMS), est aujourd'hui bien définie [85]. Il s'agit d'une méthode trop lourde pour être utilisée en routine.

9.1.3- Techniques de Dosages de la 25(OH)D

On peut séparer les techniques de dosage de la 25(OH)D en deux grandes familles :

Les méthodes séparatives comme l'HPLC ou la MS et les immunodosages.

Un certain nombre d'auteurs mettent en avant les avantages des immunodosages, en particulier sur les plates-formes automatisés pour leur praticabilité face à des activités importantes [86,87]. Cependant, d'autres auteurs redoutent que ces méthodes, à côté de leur simplicité et automatisation varient largement par leur exactitude et leur précision [88] ; ces techniques ne seraient finalement capables de fournir de façon semi-quantitative qu'un statut relatif en Vit D. Elles ne peuvent prétendre à la même qualité que celle des méthodes chromatographiques et de MS qui nécessitent en revanche, un équipement coûteux, un étalonnage de l'équipement, un contrôle de qualité et une expertise élevée pour leur utilisation [89].

9.1.4- Dosage de la 1,25(OH)2D

Les dosages de la 1,25(OH)2D sont des techniques délicates car elles se heurtent à trois types de problèmes. Elles nécessitent obligatoirement de séparer la 1,25(OH)2D des autres métabolites de la Vit D avant le dosage proprement dit. Il faut souligner que la concentration sérique de la 1,25(OH)2D est mille fois inférieure à celle de la 25(OH)D et fortement lipophile [80]. Actuellement, deux techniques radio-immunologiques sont utilisables [90,91], elles se distinguant par leurs étapes de séparation.

Les méthodes de détection utilisant la MS en tandem après chromatographie liquide ou gazeuse représentent l'avenir [92].

9.2- Dosage de la 24,25(OH)2D

Il ne s'agit pas encore d'un dosage de routine. Il est probable que des techniques de MS simplifiées seront développées à l'avenir pour ce paramètre.

Ce dosage sera particulièrement important dans les suspicions d'hypersensibilité à la Vit D par mutation du gène CYP24A1 ^[93].

10- Epidémiologie du déficit en vitamine D

La fréquence de l'insuffisance en Vit D, dépend de la valeur-seuil de la 25(OH)D choisie pour définir cette situation, cette fréquence étant bien sûr d'autant plus grande que le seuil choisi est élevé. Cela dit, même en considérant la concentration seuil de 20 ng/mL proposée par l'IOM (USA) pour la population générale, les revues de littérature et méta-analyses, décrivent toutes une fréquence importante de l'insuffisance en Vit D ^[94, 95].

La prévalence de l'insuffisance Vit D est estimée à environ un milliard d'individus à travers le monde ^[2] (Tableau V).

10.1- Europe

En France, les deux études ayant apporté des données sur le statut vitaminique D de la population générale française adulte, sont l'étude sur la Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants (SUVIMAX) ^[96], qui a enrôlé 13 017 sujets en bonne santé de 35 à 65 ans, et plus récemment, l'Etude Nationale Nutrition Santé (ENNS) entre 2006 et 2007 ^[97], qui a porté sur 1 587 adultes.

Pour l'étude SUVIMAX, une première publication en 1997, avait montré que les deux tiers des femmes d'âge moyen avaient un taux inférieur à 30 ng/mL.

Pour l'étude ENNS, des concentrations inférieures à 30 ng/mL étaient retrouvées chez 80,1 % des participants (78,7 % des hommes vs 81,4 % des femmes).

D'un autre côté, l'étude Européenne Survey in Europe on Nutrition and the Elderly, a Concerted Action (SENECA), portant sur l'alimentation et la santé des personnes âgées de 70 ans et plus, réalisée dans 19 villes de 12 pays européens, a montré que 36% des hommes et 47% des femmes vivant à domicile, avaient des concentrations de 25(OH)D inférieurs à 30 ng/mL ^[98].

10.2- Amérique du Nord

Selon une étude sur la nutrition aux USA, ayant pour but de comparer les niveaux sériques de 25(OH)D dans le cadre du Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), entre les données recueillies de 1988 à 1994 (18 883 participants) et celles du NHANES, recueillis entre 2001 et 2004 (13 369 participants), il a été constaté une hausse de la prévalence de la carence sévère en Vit D, passant de 2 % à 6 %, alors que la prévalence des taux suffisants, baissait de 45 % à 23 % ^[99]. Aussi, dans les populations supplémentées en Vit D, un taux suffisant en 25(OH)D a été rarement atteint, à cause de la non observance thérapeutique et/ou d'une supplémentation insuffisante.

Ainsi, dans une étude impliquant 1 536 femmes américaines ménopausées pour la plupart supplémentées en Vit D et recevant un traitement anti-ostéoporotique, seules 48% présentaient un taux sérique de 25(OH)D > 30 ng/mL ^[100].

Au Canada, une étude ayant pour but d'évaluer les taux de 25(OH)D chez 5 306 individus âgés 06 à 79 ans, un déficit en Vit D (< 11 ng/mL) a été retrouvé chez 4% de la population ^[101].

10.3- Moyen- orient et Asie

L'hypovitaminose D est notable en Asie et étonnamment au Moyen Orient, malgré l'abondance du soleil ^[2,102]. En addition aux facteurs de risques classiques d'hypovitaminose D spécifiques à cette région, notamment le style vestimentaire couvrant le corps chez les femmes et celui des hommes issus des pays du golfe, le manque d'enrichissement de l'alimentation en Vit D par les institutions gouvernementales dans cette région a été noté. Une des études originales sur l'hypovitaminose D dans le Moyen-Orient, a été menée sur 104 hommes universitaires saoudiens en bonne santé apparente.

Ils avaient une moyenne de 25(OH)D de $12,8 \pm 6,3$ ng/mL dont 35% < 10 ng/mL ^[103].

La forte prévalence de l'hypovitaminose D chez des sujets saoudiens a été validée dans plusieurs autres études.

En Iran sur 1 210 sujets âgés de 20 à 64 ans sélectionnés au hasard, la prévalence de l'hypovitaminose D sévère [25(OH)D < 5 ng/mL], modérée (entre 5 et 10 ng/mL) et moyenne (entre 10 et 14 ng/mL) était respectivement de 9,5%, 57,6% et 14,2%.

Les taux sériques de la Vit D n'avaient pas de relation statistique significative avec la durée d'exposition au soleil, le type de vêtements ni avec l'IMC ^[104].

10.4- Afrique

Dans une étude réalisée en Algérie dans la localité de Douera (Wilaya d'Alger) sur 338 femmes âgées de plus de 45 ans, ménopausées, ayant pour objectif de déterminer le statut de la Vit D et la ration calcique, 99% des participantes avaient un taux de 25(OH)D < 30 ng/mL dont 85,2% < 20 ng/mL avec un taux moyen de $14,40 \pm 5,34$ ng/mL (extrêmes de 4 et 35,94 ng/mL). Dans cette étude, seule l'exposition solaire est en corrélation avec les faibles taux de Vit D ^[105]. De manière similaire, une étude rétrospective menée au CHU de Constantine, portant sur 236 prélèvements reçus au service de biochimie pour un dosage de la Vit D, a retrouvé une hypovitaminose D ≤ 30 ng/mL chez 86,8% des patients avec un âge moyen de $44,81 \pm 16,91$ ans ^[106].

Une étude réalisée au Maroc, visant à déterminer la prévalence de l'hypovitaminose D chez 415 femmes volontaires en bonne santé âgées de 24 à 77 ans, a montré que 91% des sujets avaient un taux < 30 ng/mL ^[107]. Le manque d'exposition au soleil et le port du voile étaient les facteurs les plus importants influençant l'hypovitaminose D.

En Tunisie, une enquête descriptive et transversale chez une population saine regroupant 389 sujets âgés entre 20 et 60 ans majoritairement des femmes, ayant pour objectif d'estimer le taux de la 25(OH)D, la prévalence cumulée de l'hypovitaminose D était de 47,6% pour un seuil d'hypovitaminose D défini comme ≤ 15 ng/mL.

La multiparité, la ménopause, l'apport alimentaire faible en calcium et en Vit D, ainsi que le port du voile, étaient des facteurs associés à cette hypovitaminose D ^[108].

Tableau V : Estimation moyenne de la 25(OH)D de la population générale dans différentes régions du globe après stratification en fonction de l'âge ^[109].

Région	25(OH)D Moyenne (ng/mL)	IC 95% de la 25(OH)D
Europe		
Enfants/adolescents (> 1-17 ans)	20,3	13,7-26,7
Adultes (18-65 ans)	21,2	18-22,6
Sujets âgés (> 65 ans)	20,7	18,3-23,1
Amérique du Nord		
Enfants/adolescents (> 1-17 ans)	31,3	23,8-39,9
Adultes (18-65 ans)	28,7	23,1-34,4
Sujets âgés (>65 ans)	28,7	25,9-31,4
Asie/pacifique		
Enfants/adolescents (> 1-17 ans)	12,8	10-15,5
Adultes (18-65 ans)	27,2	23,9-30,5
Sujets âgés (> 65 ans)	26,5	24,9-28,1
Moyen-Orient/Afrique		
Enfants/adolescents (> 1-17 ans)	30,2	22,6-37,8
Adultes (18-65 ans)	13,9	11,7-16
Sujets âgés (> 65 ans)	15,3	11,7-18,9

11- Effets extra-osseux de la vitamine D

Au cours de la dernière décennie, de nombreuses données ont permis de montrer que la Vit D a un effet protecteur contre les infections, les pathologies auto-immunes, les cancers et les pathologies cardiovasculaires. En effet, un déficit en Vit D est un facteur de survenue de diabète de type 1 (DT1), de cancer, de maladies inflammatoires ou dysimmunitaires et d'infections ^[110,111].

11.1- Effets sur le muscle

A partir de biopsies musculaires, des études ont montré que l'expression du VDR dans les cellules musculaires diminuait avec l'âge, sans qu'il ait été démontré de relation entre cette diminution et les concentrations de Vit D ^[112].

D'autres parts, plusieurs études d'observation ont retrouvé une association très significative entre des concentrations sériques basses de 25(OH)D et une diminution de la masse musculaire ^[113]. Cependant, plusieurs études d'intervention ont montré qu'un traitement par la Vit D, améliorerait les performances musculaires des sujets âgés carencés et réduisait le risque relatif de chutes ^[114]. Cet effet bénéfique de la Vit D, pourrait être lié d'une part à un effet direct sur la taille des fibres musculaires, et d'autre part à une activation de la protéine kinase C qui favorise l'augmentation du pool calcique intracellulaire indispensable à la contraction musculaire ^[35].

11.2- Vitamine D et cancer

Des essais in vitro et sur des animaux ont montré que la Vit D, plus particulièrement la forme hormonale active (calcitriol), a des effets préventifs contre le cancer et retarde la progression des tumeurs cancéreuses ^[115]. L'explication la plus probable de cet effet antimorale est lié au fait que dans certains tissus, la 1,25(OH)₂D régule un certain nombre de gènes qui contrôlent la prolifération cellulaire, et stimule d'autres gènes qui, eux, inhibent l'angiogenèse et induisent l'apoptose des cellules tumorales ^[116,117].

De très nombreuses études d'observation (études cas-témoin ou études prospectives de cohorte), ont montré que les sujets qui avaient les plus forts apports en Vit D et/ou les plus fortes concentrations de 25(OH)D, avaient un risque relatif de cancers (surtout colorectaux ^[118,119], mais aussi prostate ^[120], pancréas ^[121], poumon ^[122]...) significativement plus faible (souvent environ de moitié) que les sujets qui, au contraire, avaient des faibles apports en Vit D et/ou des concentrations de 25(OH)D basses.

D'autre part, un bon nombre d'études « écologiques » indiquent qu'habiter à une latitude élevée, donc moins ensoleillée (40^{ème} parallèle et plus), est associé à un risque accru de plusieurs cancers ^[123-125], mais aucune d'entre elles n'a permis de dire que la Vit D a une quelconque efficacité sur cette pathologie.

11.3- Vitamine D et maladies cardiovasculaires

Plusieurs études d'observation rapportent une association entre le risque cardiovasculaire et les concentrations basses de 25(OH)D ^[126], mais la relation de causalité n'est pas définitivement établie. Certaines de ces études (mais pas toutes), ont confirmé cette association après ajustement statistique pour des facteurs confondants comme l'obésité, la sédentarité, la consommation d'alcool ou de tabac, qui sont tous des facteurs de risque cardiovasculaire. Parmi elles, une étude longitudinale réalisée en 2008 sur une période de 5 ans et demi, ayant inclus 1 739 hommes et femmes, avec un âge moyen de 59 ans au moment de l'inclusion ; 120 sujets ont développé un premier événement cardiovasculaire (infarctus du myocarde, angor, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou insuffisance cardiaque).

Parmi les sujets qui avaient une carence en Vit D, définie par une valeur de 25(OH)D inférieure à 15 ng/mL, le risque relatif de développer un tel événement était augmenté de 62% (RR = 1,62 ; IC = 1,11- 2,36 ; $p = 0,01$) ^[126].

Les mécanismes physiopathologiques qui peuvent expliquer cette possible association entre la Vit D et le risque cardio-vasculaire sont complexes. Elles se font via les VDR et la 1α -hydroxylase, exprimés par les cellules endothéliales des vaisseaux et dans les cardiomyocytes ^[127]. Le calcitriol produit localement, jouerait un rôle important dans l'inhibition de la prolifération, de la calcification et de l'inflammation vasculaires en diminuant les taux du TNF- α et de l'IL-6, en augmentant le taux de l'IL-10 et en inhibant le système rénine-angiotensine ^[128].

11.4- Vitamine D et Obésité

L'obésité constitue un facteur de risque indépendant reconnu du déficit en Vit D.

Selon les études et les critères établis pour définir le statut en 25(OH)D, la prévalence du déficit en Vit D varie entre 21 et 81 % chez le sujet obèses ^[129,130]. En utilisant les valeurs de Vit D actuellement admis (carence de 25(OH)D < 20 ng/mL et insuffisance pour des taux compris entre 20 et 30 ng/mL), Goldner et al ^[131], rapportent, que chez les sujets obèses (IMC moyen : 56,4+/- 12,3 kg/m²), la fréquence des carences est de 61% et celle des insuffisances de 90% contre respectivement 12 et 32% chez des témoins appariés pour l'âge, le sexe, l'origine ethnique et l'exposition solaire.

Ceci peut être expliqué par l'influence de l'axe parathyroïde-Vit D par l'IMC et l'obésité, associée à une hyperparathyroïdie secondaire qui varie de 25 à 50% selon les études ^[129,130].

11.5- Effet anti-infectieux de la vitamine D

Les macrophages ou les monocytes exposés à un agent infectieux sur-expriment le toll-like receptor 2, le VDR et la 1 α -hydroxylase. Si la concentration de 25(OH)D est suffisante, ces cellules vont pouvoir produire des protéines comme la cathélicidine, peptide antimicrobien destiné à détruire l'agent infectieux. Ce mécanisme explique en partie la fréquence de la tuberculose chez les sujets ayant des concentrations basses de 25(OH)D ^[132].

Dans le macrophage, la Vit D supprime l'activité des cytokines pro-inflammatoires (IFN α , TNF α , IL-12).

La carence en Vit D, plus fréquente durant l'hiver, pourrait participer au caractère saisonnier des infections grippales ^[133]. L'analyse à posteriori d'un essai randomisé a suggéré que l'administration de 2 000 UI/j de Vit D, réduit la fréquence des affections respiratoires.

12- Toxicité de la vitamine D

L'intoxication à la Vit D est extrêmement rare ; elle conduit à une hypercalciurie avec risque de lithiase urinaire et à une hypercalcémie avec hyperphosphatémie par augmentation de l'absorption intestinale du calcium et de la résorption osseuse.

Les signes généraux sont digestifs (anorexie, vomissements, constipations), ostéoarticulaires, hydro électrolytiques et rénaux ^[24]. Elle est le plus souvent décrite pour des taux de 25(OH)D supérieurs ou égaux à 150 ng/mL (soit 375 nmol/L) ^[33].

L'administration de 10 000 UI/j de vitamine D3 pendant 05 mois ne semble pas occasionner d'effets indésirables ^[134]. Il faudrait plus de 50 000 UI par jour pour atteindre le seuil de 150 ng/mL, valeur considérée comme limite supérieure de sécurité ^[62].

B- THYROÏDE

1- Anatomie

La glande thyroïde est située dans la partie médiane et superficielle de la région cervicale infra-hyoïdienne, en regard des deuxième et troisième anneaux trachéaux, auxquels elle est rattachée par le ligament de Gruber ^[135]. Elle est constituée de deux lobes latéraux réunis par un isthme médian situé en avant de la trachée, qui présente de façon inconstante mais fréquente, par son bord supérieur, un prolongement vertical, le lobe pyramidal (pyramide de Lalouette). En vue antérieure, l'ensemble de la glande ressemble grossièrement à un H ou à un papillon, concave en arrière. Son poids oscille entre 20 et 30 grammes, et ses dimensions sont en général de 4 cm de hauteur pour 5 cm de largeur et 2 cm d'épaisseur ^[136] (Figure 6). Sur la face postérieure des lobes thyroïdiens, on trouve aussi les glandes parathyroïdes habituellement au nombre de quatre, deux supérieures et deux inférieures. Ces glandes ont un rôle dans la régulation du métabolisme phosphocalcique.

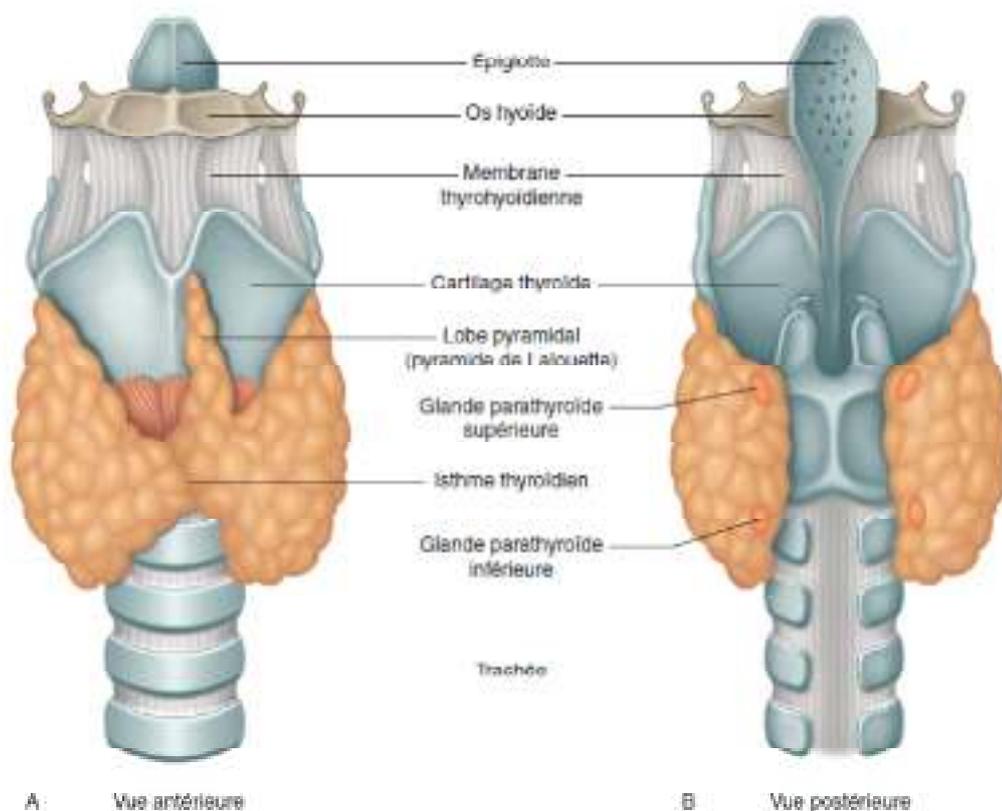


Figure 6 : Anatomie de la glande thyroïde : (A). Thyroïde de face et de profil. (B). Thyroïde : vue postérieure ^[137].

La vascularisation de la glande est assurée par les artères thyroïdiennes supérieures issues de l'artère carotide externe et des artères thyroïdiennes inférieures issues de l'artère sous clavière. L'innervation est assurée par les nerfs laryngés récurrents, qui sont au contact de la face postérieure de chaque lobe ^[138] (Figure 7).

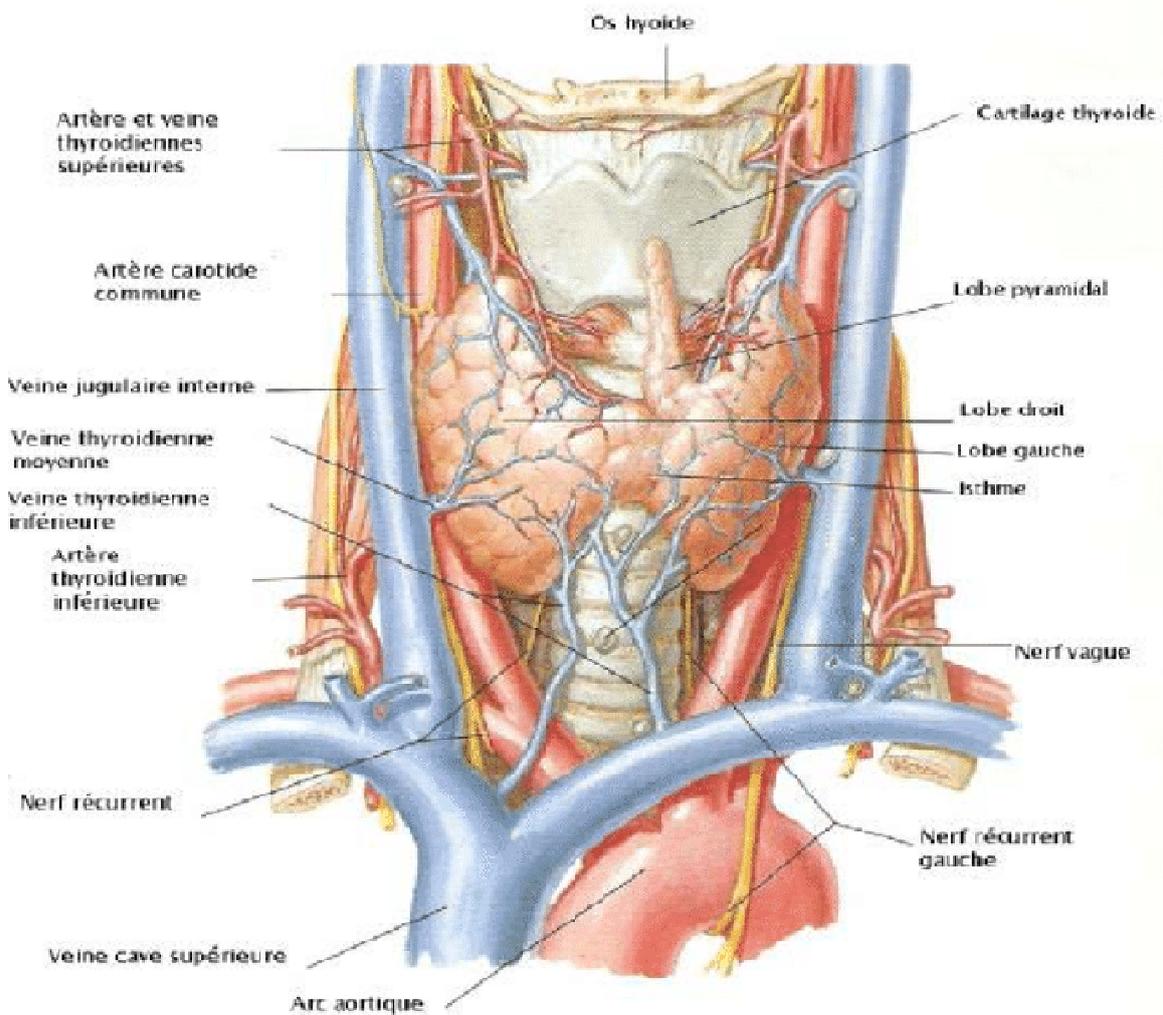


Figure 7 : Vascularisation et Innervation de la glande thyroïde ^[139].

2- Embryologie

Chez l'homme, la thyroïde est dérivée de la fusion d'une ébauche thyroïdienne centrale (ETC), impaire et médiane, et d'une paire d'ébauches latérales, les corps ultimo-branchiaux (CUB) (Figure 8).

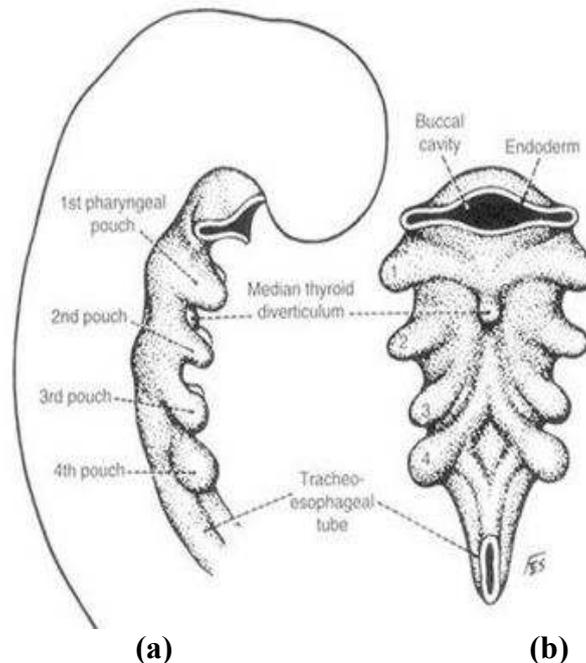


Figure 8 : Anatomie de l'endomètre pharyngien d'un embryon humain de 4 mm ^[140] :
Vue latérale droite (a) et vue ventrale (b).

L'ébauche centrale apparaît au début de la troisième semaine de développement (embryon de 2 cm) sous la forme d'un épaissement endodermique médian sur le plancher pharyngien. Progressivement appendue à une invagination issue de cet épaissement (le canal thyroglosse qui se résorbera au moins partiellement par la suite), l'ébauche thyroïdienne augmente de volume, devient bilobée et, du fait de l'allongement du cou de l'embryon, semble descendre vers sa position pré-laryngotrachéale définitive.

À la septième semaine, les corps ultimo branchiaux, issus des quatrième poches pharyngées, se développent pour venir au contact des lobes latéraux de l'ébauche centrale avec lesquels ils fusionnent en se détachant du pharynx.

Ces ébauches latérales apportent au corps thyroïde des cellules neuroectodermiques, originaires des crêtes neurales qui, lors de cette fusion, envahissent les lobes thyroïdiens, s'éparpillent dans les follicules thyroïdiens en cours de formation et se différencient en cellules claires (cellules C ou parafolliculaires) productrices de calcitonine ^[141].

3- Histologie

La glande est entourée d'une capsule fibreuse, d'où émanent des cloisons donnant au parenchyme un aspect pseudo-lobulaire. Histologiquement, deux types cellulaires sont présents dans la glande thyroïde.

Les cellules folliculaires ou thyrocytes dont l'élément caractéristique est le follicule (ou vésicule), de 200 à 300 μm de diamètre. Ces cellules représentent 99% du contingent cellulaire thyroïdien, assurent la production des hormones thyroïdiennes (HT) et de la thyroglobuline, leur hauteur varie selon leur degré d'activation. Elles sont en rapport par leur base avec les capillaires et par leur zone apicale avec la colloïde (substance amorphe et jaunâtre, lieu de stockage et de synthèse des HT), par l'intermédiaire de microvillosités [135].

Les cellules C ou para-folliculaires produisent de la calcitonine et représentent moins de 1% du parenchyme thyroïdien. Elles sont situées contre la lame basale des follicules et n'entrent jamais en contact avec la colloïde. Elles sont regroupées au tiers moyen de chaque lobe et repérables par immunomarquage.

Ces éléments essentiels du tissu thyroïdien sont entourés d'un tissu conjonctif plus ou moins développé, de capillaires, de lymphatiques, de fibres nerveuses adrénergiques et cholinergiques¹⁴², (Figure 9).

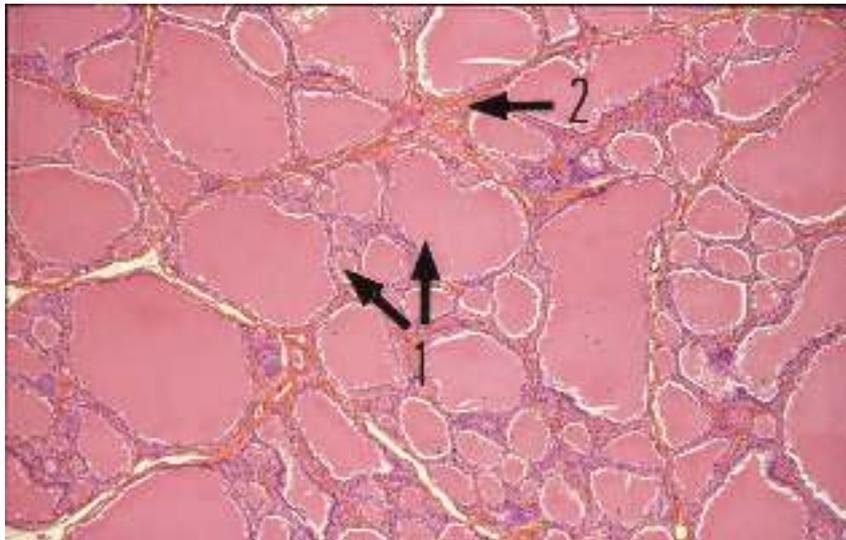


Figure 9 : Coupe histologique : vue générale de la thyroïde en microscopie photonique à fond clair [143].

1. Vésicules thyroïdiennes
2. Tissu conjonctif

4- Physiologie thyroïdienne

4.1- Structure des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes possèdent une même structure organique, la thyronine, formée par deux noyaux aromatiques reliés par un pont éther. Les hormones se différencient entre elles par le nombre et la place variables des atomes d'iode qu'elles portent ^[144]. On distingue la tri-iodothyronine (T3) et la tétra-iodothyronine ou thyroxine (T4) (Figure 10).

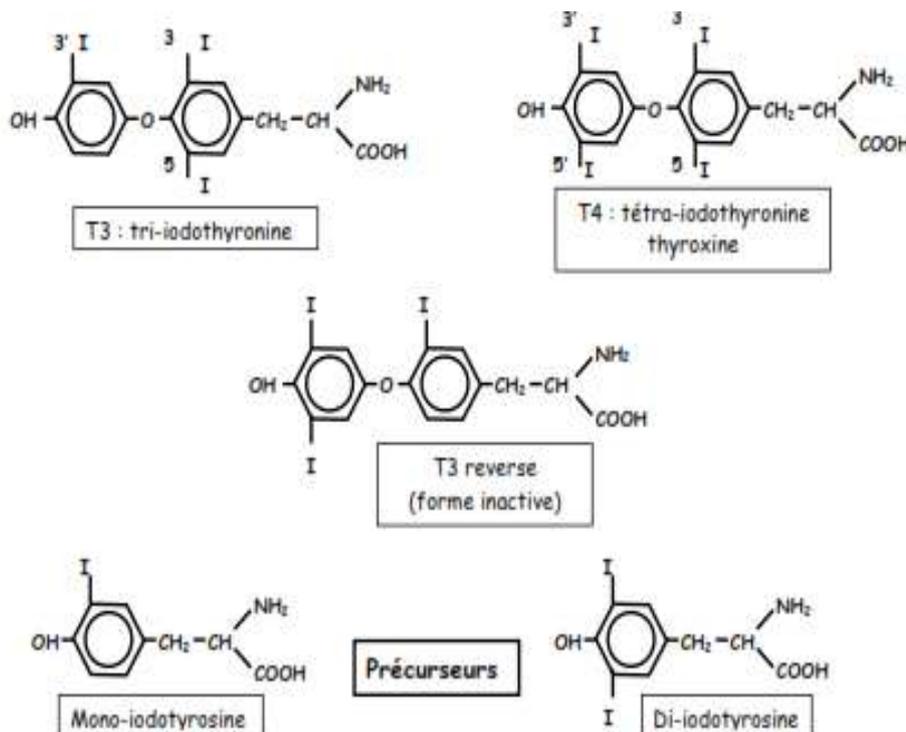


Figure 10 : Structure des HT et de leurs précurseurs ^[144].

4.2- Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

4.2.1- Rôle de l'iode

La sécrétion des HT est extrêmement liée à l'iode qui circule sous la forme d'iodure. C'est un oligo-élément relativement rare, dont les réserves sont faibles dans l'organisme (10 à 20 mg dans la thyroïde). Les besoins varient selon l'âge, de l'ordre de 100 µg/j chez l'enfant, 100 à 150 µg/j chez l'adolescent et l'adulte et de 100 à 300 µg/j durant la grossesse et l'allaitement.

Ils devraient être couverts par les apports alimentaires (poissons, crustacés, laitages et sels iodés). L'iode peut également être récupéré à partir des mécanismes de désiodation périphérique et intra-thyroïdienne (cycle interne de l'iode) ^[145].

4.2.2- La thyroglobuline (hTg)

La hTg est une glycoprotéine homodimérique de 660 kDa, glycosylée et iodée, produite exclusivement par les cellules thyroïdiennes folliculaires, elle sert de support à la synthèse des HT et en constitue le réservoir ^[146].

4.2.3- La peroxydase thyroïdienne (TPO)

La TPO, hémoprotéine glycosylée de 107 kDa, possède deux sites actifs, l'un pour l'oxydation de l'iodure, l'autre pour l'oxydation du résidu tyrosyl, ce qui permet l'organification de l'iode ^[147]. Elle catalyse l'iodation de l'hTg et le couplage des iodotyrosines en iodothyronines T3 et T4.

La TPO humaine est intégralement membranaire avec un domaine extracellulaire orienté vers la lumière folliculaire, un court domaine transmembranaire et une queue cytoplasmique ^[148].

4.2.4- Transport des hormones thyroïdiennes

Au sein du compartiment plasmatique, la fraction d'hormones libres circulantes est infime. Seulement 0,02% de T4 et 0,3% de T3, représentent la proportion d'hormones effectivement actives. Les hormones restantes, sont liées aux protéines plasmatiques.

Les trois principales sont la Thyroxine Binding Globulin (TBG), la transthyréline et l'albumine. La TBG présente une forte affinité pour la T4, mais une faible capacité de liaison, contrairement à la transthyréline et l'albumine qui ont une affinité moindre mais une capacité de liaison bien meilleure ^[135].

Les grandes étapes de la biosynthèse des HT comprennent toutes les étapes qui :

- ▶ permettent la mise à disposition de l'iode pour son incorporation intrathyroïdienne, par un transfert de l'iode capté dans le sang circulant à travers la membrane cellulaire du pôle basal folliculaire, grâce à un transporteur spécifique qui est le symporteur sodium-iodure (NIS) ; l'iode intracellulaire est ensuite transporté à travers la membrane apicale afin d'enrichir la colloïde au sein de la lumière folliculaire. Ce transfert se fait essentiellement, grâce à un transporteur spécifique, qui est la pendrine ;

- ▶ permettent l'incorporation de l'iode dans l'hTg, une protéine spécifique qui contient les précurseurs des HT, les mono-iodo-tyrosines (MIT) et les di-iodo-tyrosines (DIT). Cette phase, dite d'organification de l'iodure, nécessite une oxydation enzymatique de l'iode, utilisant des enzymes spécifiques catalysant la réaction thyroperoxydase (TPO), sous l'effet du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Ainsi, la TPO, est considérée comme l'enzyme clé de la biosynthèse hormonale ;

- ▶ libèrent les HT dans le sang au pôle basal de la cellule ^[141] (Figure 11) .

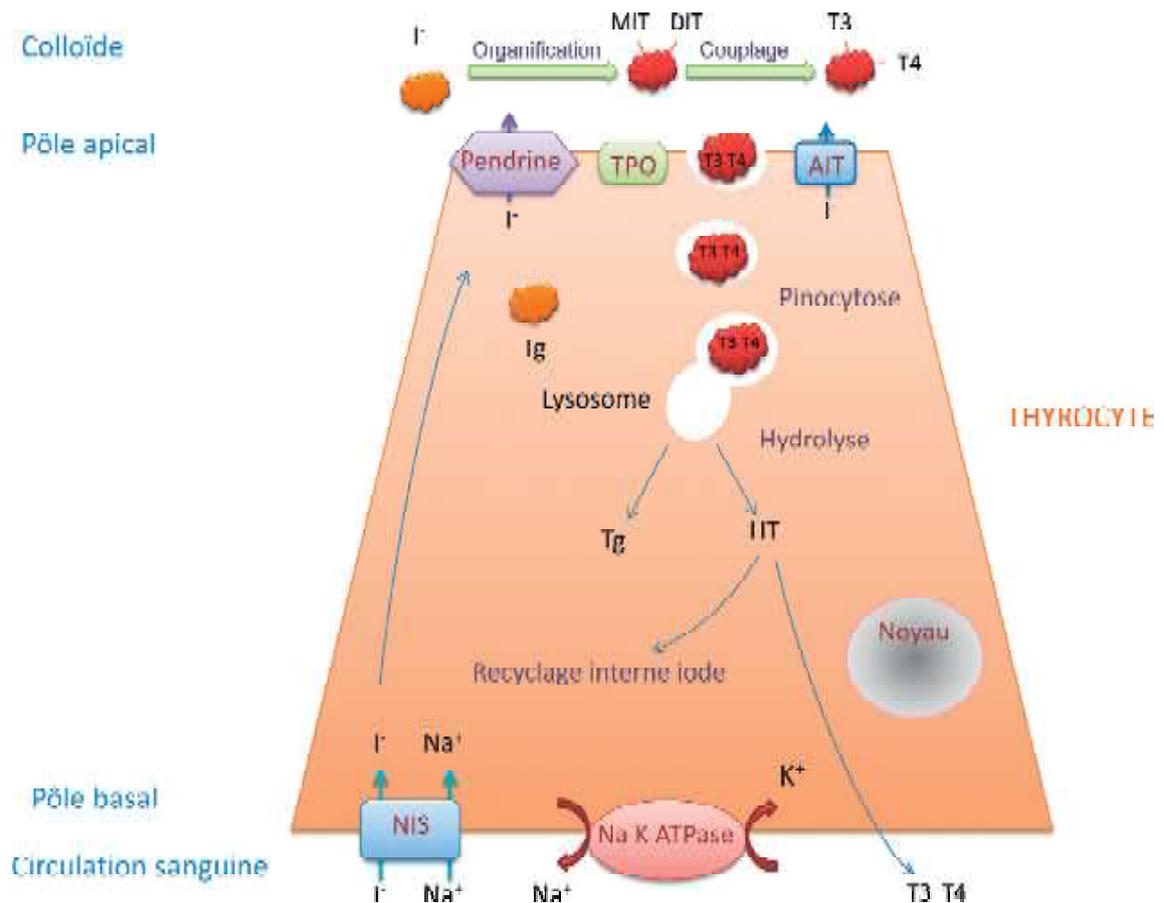


Figure 11 : Étapes de la biosynthèse des HT.

AIT : Apical Iodide Transporter, MIT : mono-iodotyrosine, DIT : di-iodotyrosine ^[134,148].

La cellule folliculaire capte les ions iodure par l'intermédiaire du NIS sous l'effet d'un gradient sodique généré par la Na⁺/K⁺-ATPase. Ces ions sont ensuite transportés du milieu intracellulaire vers la colloïde par la pendrine et l'AIT notamment. Les ions iodure sont oxydés en iode libre, incorporés à l'hTg grâce à la TPO sous l'effet d'H₂O₂. L'iodation de résidus de tyrosine et le couplage des MIT et DIT forme les hormones thyroïdiennes. Celles-ci sont stockées dans l'hTg ensuite libérées dans la circulation sanguine.

4.3- Les facteurs de régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes

4.3.1- Rôle de la thyrotropine (Thyroid Stimulating Hormone ou TSH)

La TSH est l'une des hormones hypophysaires, elle agit sur la thyroïde à trois niveaux :

En stimulant la prolifération des thyrocytes, en activant la biosynthèse des HT et en favorisant leur libération. Son site d'action est un récepteur membranaire couplé aux protéines G. L'activité de la cellule hypophysaire qui sécrète la TSH est sous contrôle négatif des HT (rétrocontrôle) et positif de la Thyrotropin Releasing Hormone (TRH), d'origine hypothalamique (Figure 12).

Cette dernière obéit également à plusieurs neurotransmetteurs et au rétrocontrôle négatif des HT sur leur propre production, en inhibant la sécrétion de la TRH et de la TSH [150].

Sur le plan hypothalamo hypophysaire, le mécanisme implique un récepteur nucléaire spécifique (TR) appelé le TR β 2 spécifiquement exprimé au niveau cérébral. En l'absence de T3, celui-ci agit comme activateur de l'expression de la TSH en facilitant l'accès des facteurs de transcription à l'ADN. La liaison de la T3 au TR β 2 génère une compaction de la chromatine qui entrave la transcription [135].

4.3.2- Auto régulation par l'iodure

L'autorégulation thyroïdienne correspond à des mécanismes transitoires, permettant en cas d'excès d'iode, l'inhibition de la synthèse des HT et en cas de carence, une plus grande sensibilité des thyrocytes à l'action de la TSH. La captation d'iode est d'autant plus forte et plus prolongée que la glande est pauvre en iode et inversement [144].

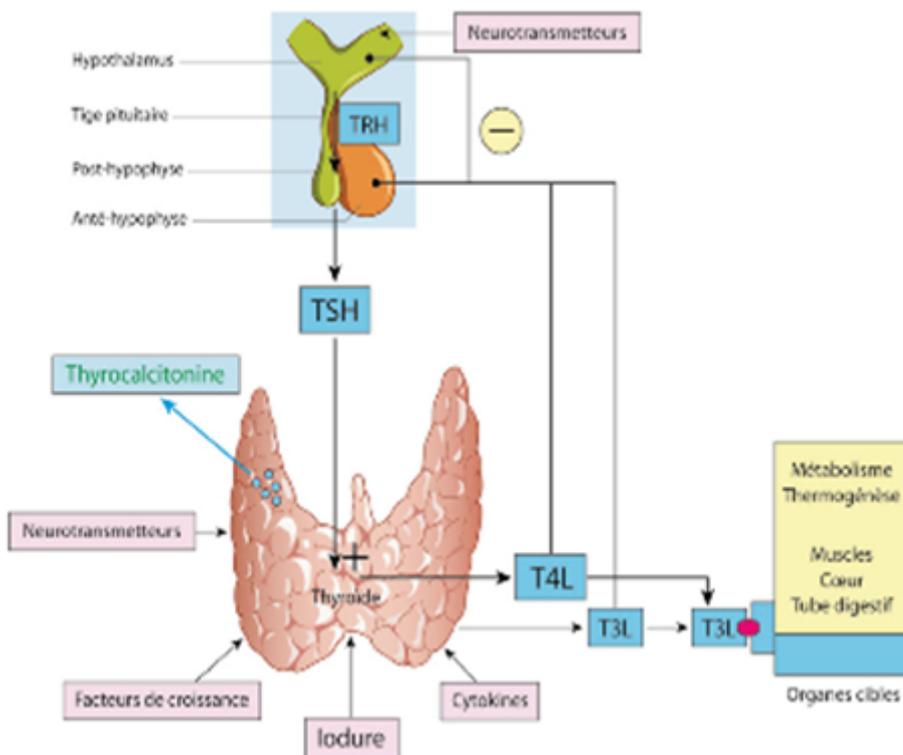


Figure 12 : Schéma de régulation de la sécrétion thyroïdienne [150].

4.3.3- Autres facteurs de régulation

La fonction thyroïdienne peut en outre être modulée par divers neurotransmetteurs (adrénaline, la Vasoactive Intestinal Peptide (VIP), etc...), par des facteurs de croissance (Tumor Growth Factor ou TGF), insuline, etc...) et des cytokines (interféron, interleukines, etc...).

La thyrocalcitonine, hormone protidique sécrétée majoritairement par les cellules C du parenchyme thyroïdien, peut aussi jouer un rôle. Son action principale se situe au niveau du métabolisme osseux et de l'homéostasie calcique sans que l'on puisse décrire de tableau pathologique en relation avec une hyper ou une hyposécrétion ^[150].

4.4- Actions des hormones thyroïdiennes

L'hormone active est la T3, elle semble agir en tous points de l'organisme.

Trois groupes d'actions ont été mis en évidence :

- a- Action sur la croissance et le développement impliquant un impact sur les synthèses protéiques.
- b- Action de stimulation de la calorigénèse que traduit l'augmentation de la consommation d'oxygène ; une action directe sur les mitochondries a été discutée mais non démontrée.
- c- Actions métaboliques complexes (glucides-lipides-protides) ; la T3 intervient soit en influençant directement certaines activités enzymatiques, mais ce point est controversé ; soit en influençant (action permissive) l'intervention de la plupart des hormones, particulièrement l'insuline, le glucagon, les catécholamines et les glucocorticoïdes ^[151].

5- Evaluation in-vitro de la fonction thyroïdienne

Les méthodes d'évaluation in-vitro de la fonction thyroïdienne interviennent en complément de l'examen clinique, permettant ainsi un diagnostic de plus en plus précis des dysfonctionnements thyroïdiens. Elles contribuent à l'enquête étiologique pour préciser l'origine auto-immune, iatrogène ou génétique de l'affection. Enfin, elles interviennent dans la surveillance de la dysfonction, ou de la pathologie tumorale.

5.1- Les hormones et leurs dosages

Les dosages actuels possèdent une très bonne sensibilité et spécificité, grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux et à l'amélioration des signaux de détection. Les traditionnels dosages compétitifs radioactifs sont remplacés par les dosages immunométriques automatisés, utilisant des traceurs enzymatiques ou luminescents ^[152]. De préférence les dosages sont réalisés sur sérum. Les HT présentent une bonne stabilité.

5.1.1- TSH

La TSH, hormone thyroïdostimulante, est une glycoprotéine bicaténaire, constituée d'une sous unité alpha et d'une sous unité bêta. Cette dernière lui confère son activité spécifique d'organe, qui consiste notamment à réguler la protéolyse de l'hTg pour libérer la T4 et la T3. Elle est produite par les cellules thyrotropes de l'antéhypophyse. Celles-ci sont particulièrement sensibles au rétrocontrôle par les HT au point que les taux de TSH sont corrélés avec ceux de la T4 circulante selon une courbe exponentielle ^[153].

La TSH est beaucoup plus informative que la thyroxine libre (FT4). Elle constitue par conséquent un paramètre précieux pour l'appréciation de la fonction thyroïdienne. C'est le paramètre à demander en première intention ; son utilisation exclusive, présuppose toutefois deux conditions essentielles, l'intégrité de l'antéhypophyse et l'état d'équilibre du fonctionnement thyroïdien ^[154]. Les concentrations de la TSH varient au cours du nyctémère, Les valeurs de référence admises en Europe, toutes techniques confondues, sont de 0,4 à 4 mUI/L pour les sujets ambulatoires ^[152].

5.1.2- Hormones thyroïdiennes : T3 et T4, T3 libre (FT3) et FT4

La thyroïde produit 80% de T4 et 20% de T3 ; la T4 est transformée en T3 lors d'une désiodation extra thyroïdienne. Dans le sang, la T4 et la T3 sont liées à des protéines essentiellement à la thyroxine binding globulin (TBG), mais aussi à la préalbumine (transthyrétine) et à l'albumine. Actuellement, seules les hormones libres sont dosées en pratique quotidienne (FT4 et FT3) en raison de leurs meilleures sensibilité et spécificité diagnostiques ^[155].

5.2- Les marqueurs de cancers thyroïdiens

5.2.1- Thyroglobuline

En pratique clinique, le dosage de l'hTg constitue un marqueur tumoral postopératoire des cancers différenciés de la thyroïde. L'hTg sérique doit être mesurée avec une méthode de dosage immunométrique utilisant un traceur radioactif, enzymatique ou luminescent, standardisée sur le standard européen de référence (CRM 457) et de sensibilité fonctionnelle < 1 ng/mL ^[156].

5.2.2- Calcitonine

La calcitonine (CT), est une hormone sécrétée par les cellules C ou cellules parafolliculaires de la thyroïde. Elle constitue un marqueur biologique du cancer médullaire de la thyroïde (CMT) ^[157].

5.3- Les Anticorps antithyroïdiens

5.3.1- Anticorps antithyropéroxydase (anti-TPO)

Les anti-TPO sont ordinairement des immunoglobulines de type G (IgG) polyclonales, dont les taux sont corrélés à l'abondance de l'infiltrat lymphocytaire thyroïdien. Ils sont présents dans la maladie d'Hashimoto à des titres très élevés, mais aussi dans les autres présentations des thyroïdites auto-immunes ^[152] (maladie de Basedow, thyroïdite atrophique, thyroïdite du post-partum, thyroïdite auto-immune asymptomatique, etc...).

Les dosages actuels sont très sensibles et spécifiques utilisant de la TPO recombinante qui permet de reconnaître essentiellement la conformation tridimensionnelle des anticorps (Ac) mais peuvent, en revanche, méconnaître certains paratopes. Des problèmes de standardisation persistent¹⁵⁴. On estime la prévalence des anti-TPO dans la population générale sans dysfonction thyroïdienne à 12% ^[152].

5.3.2- Anticorps antithyroglobuline (anti-hTg)

Les anti-hTg sont des IgG, essentiellement IgG1 et IgG4, ne fixant pas le complément^[157]. Dans l'évaluation de l'auto-immunité thyroïdienne, leur détection n'est recommandée qu'en l'absence d'anti-TPO ou de carence iodée, la recherche des anti-hTg ne doit pas être systématique en première intention ^[154]. Seulement 3% de la population américaine présentent des anti-hTg sans anti-TPO détectables, étude NHANES III ^[158].

5.3.3- Anticorps antirécepteur de la TSH (ARTSH)

Les Ac anti-récepteurs de la TSH sont hétérogènes (Ac bloquants et stimulants). Ils se lient aux récepteurs de la TSH présents à la surface des thyrocytes. La majorité de ces Ac se comportent comme des Ac stimulants et constituent un marqueur diagnostique et pronostique de la maladie de Basedow. Dans de rares situations, ils ont une activité bloquante responsable d'hypothyroïdie avec hypotrophie de la glande ^[152].

5.4- Autres anticorps

Des Ac antihormones (anti-T3, anti-T4, anti-TSH), existent et peuvent être responsables de très rares artéfacts dans les dosages. D'autres Ac notamment dirigés contre le NIS, lequel assure la pénétration conjointe du sodium et de l'iode dans les cellules thyroïdiennes, sont décrits mais leur importance physiopathologique est incertaine. Leur présence a été signalée dans certains cas de maladie de Basedow et de thyroïdite d'Hashimoto ^[159].

6- Evaluation in-vivo de la fonction thyroïdienne

L'imagerie de la glande thyroïde offre le choix entre 4 examens : un examen morphofonctionnel, la scintigraphie qui peut se réaliser selon plusieurs modalités, et trois examens morphologiques, l'échographie, la tomodensitométrie X et l'imagerie par résonance magnétique nucléaire. De façon schématique, les examens d'imagerie sont demandés lors du diagnostic d'une affection thyroïdienne, soit pour explorer un trouble fonctionnel (hyper ou hypothyroïdie), soit pour explorer un trouble morphologique (nodule thyroïdien, goitre, kyste du tractus thyroïdien), ou pour rattacher à une cause thyroïdienne une anomalie découverte lors d'un autre examen (recherche d'un cancer primitif thyroïdien, d'un goitre plongeant) ^[160].

7- Pathologies : Thyroïdites

7.1- Définition et classification

Le terme de thyroïdite signifie une inflammation de la thyroïde, il englobe des affections thyroïdiennes d'étiologie, de présentation clinique très polymorphes et d'évolution extrêmement variée (Tableau VI). Leur diagnostic est l'un des plus difficiles de la pathologie endocrinienne et générale ^[161]. Les circonstances de découverte sont également très diverses : goitre ou nodule, dysthyroïdies parfois patentes sur le plan clinique ou à l'inverse peu symptomatiques et mises en évidence fortuitement par un dosage biologique. Il est indispensable de poser un diagnostic étiologique précis pour permettre une prise en charge thérapeutique adaptée ^[162].

Tableau VI : Classification des thyroïdites ^[153].

Thyroïdites auto-immunes	Thyroïdites non auto-immunes
Thyroïdite auto-immune asymptomatique	Thyroïdite subaiguë de De Quervain
Thyroïdite de Hashimoto (ou thyroïdite lymphocytaire chronique)	Thyroïdite aiguë d'origine infectieuse microbienne virale ou parasitaire
Thyroïdite à forme atrophiante	Thyroïdite infiltrative (sarcoïdose, amylose...)
Thyroïdite silencieuse	Thyroïdite de Riedel (thyroïdite fibreuse ou sclérosante ou fibreuse invasive)
Thyroïdite lymphocytaire de l'enfant et de l'adolescent	Thyroïdite iatrogène (radique, traumatique, amiodarone, interférons, interleukines)
Thyroïdite lymphocytaire asymptomatique des personnes âgées	
Thyroïdite du post partum	

7.2- Thyroïdites auto-immunes

Les maladies auto-immunes thyroïdiennes (MAIT), regroupent un large spectre de manifestations parfois cliniquement opposées, allant de l'hypothyroïdie avec atrophie thyroïdienne à la maladie de Basedow avec hyperthyroïdie, goitre, exophtalmie, voire myxœdème pré tibial.

Les seuls points communs entre ces différentes formes sont la présence d'un infiltrat plasmocytaire intrathyroïdien, de forts titres d'Ac antithyroïdiens circulants, d'un terrain génétique prédisposé et de facteurs d'environnement ^[163].

De morbidité relativement modérée, les MAIT sont très fréquentes et représentent un véritable problème de santé publique. Compte tenu de l'interaction de facteurs génétiques et d'environnement dans leur genèse, elles se distribuent différemment dans les populations. Globalement, 5 % de la population générale est affectée d'auto-immunité thyroïdienne ^[148].

Dans l'étude de cohorte SUVIMAX ^[164], ayant pour objectif d'estimer l'incidence des maladies thyroïdiennes et les facteurs de risque associés chez 12 741 sujets entre l'année 1994 et 2002 (femmes entre 35 et 60 ans et hommes entre 45 et 60 ans à l'inclusion), l'incidence globale des dysthyroïdies a été estimée à 2%, celle de l'hypothyroïdie à 1,3% pour un suivi moyen de 7,5 années. Les résultats ont conclu qu'après 45 ans, les femmes sont plus affectées par les dysthyroïdies que les hommes (3,6% vs 0,5%).

7.3- Thyroïdite d'Hashimoto

7.3.1- Historique

La Thyroïdite de Hashimoto (TH), a été décrite pour la première fois en 1912 par le docteur Hakaru Hashimoto, qui en a fait une caractérisation anatomopathologique précise. Cependant, il semblerait que la première description soit en fait rapportée par Ord en 1877 puis en 1888, qui a décrit le myxœdème comme étant dépendant d'une affection destructive de la thyroïde ^[165].

7.3.2- Définition et prévalence

La thyroïdite d'Hashimoto, également appelée thyroïdite auto-immune ou encore thyroïdite lymphocytaire chronique, est une pathologie inflammatoire chronique auto-immune spécifique d'organe. C'est une entité spécifique de trouble auto-immun, caractérisée par l'invasion thyroïdienne par des cellules lymphocytaires, suivie d'une destruction folliculaire, conduisant ainsi à l'hypothyroïdie ^[166].

Elle survient le plus souvent chez la femme (sex ratio 7/1), entre 30 et 60 ans et se définit par la présence d'un goitre lié à un infiltrat lympho-plasmocytaire abondant, témoignant de la présence d'Ac antithyroïdiens associé le plus souvent à une hypothyroïdie.

Certains patients peuvent être cependant euthyroïdiens ^[167]. La maladie peut aussi exister chez l'enfant, sa prévalence augmente avec l'âge ; près de 10% des sujets de plus de 75 ans ont une hypothyroïdie modérée ^[168].

7.3.3- Diagnostic clinique

Le goitre est caractéristique de la maladie, habituellement de volume moyen, homogène ou modérément bosselé, indolore, très ferme, non vasculaire et non compressif. Il existe rarement de petites adénopathies jugulo-carotidiennes. Au stade initial, la fonction thyroïdienne est le plus souvent préservée. Dans 15 % des cas, il existe une hypothyroïdie modérée. Plus rarement encore, chez 5 % des patients, la TH peut être associée ou succéder à une maladie de Basedow, ce qui explique l'évolution spontanée de certaines hyperthyroïdies basedowiennes vers l'insuffisance thyroïdienne ^[160].

7.3.4- Etiologie

L'étiologie de la TH est multifactorielle, la plupart des patients développent des auto-anticorps antithyroïdiens dont le plus commun est l'anti-TPO. Beaucoup d'entre eux forment également des Ac anti-hTg et anti-TSH (TRAB). Cependant un sous-ensemble de population, pas plus de 10 à 15% avec des symptômes cliniquement évidents, ont des taux d'Ac sériques négatifs. Ruggeri et al ^[169], ont découvert que la maladie d'Hashimoto est associée à diverses maladies auto-immunes non thyroïdiennes (MANT), tels que le diabète de type 1, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, etc..., et qu'un diagnostic à l'âge adulte les rend encore plus fréquentes.

7.3.5- Facteurs de risques

7.3.5.1- Facteurs génétiques

Des facteurs génétiques prédisposent à la survenue d'une thyroïdite auto-immune. Il a été identifié des régions du génome impliquées dans la susceptibilité à la maladie d'Hashimoto. Ces loci identifiés sont nombreux, les deux principaux impliqués dans la prédisposition à la maladie sont le gène cytotoxique T lymphocyte antigen 4 gene (CTLA4) et les gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ^[170].

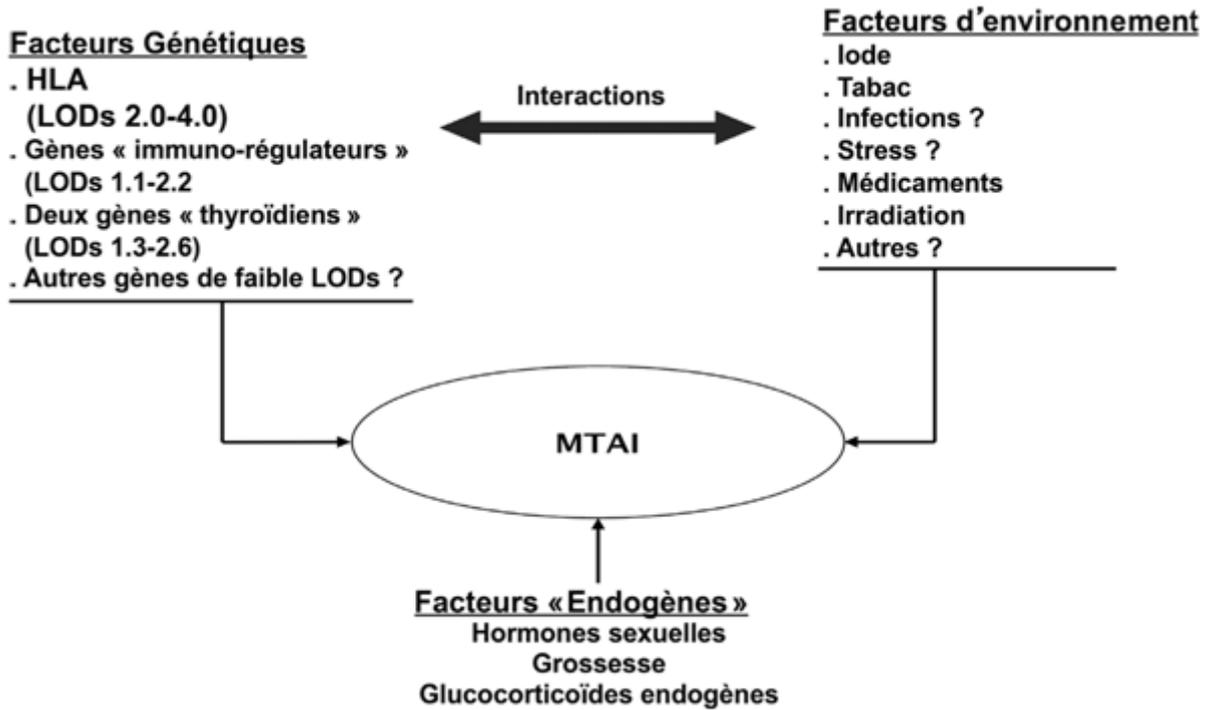
Certains polymorphismes du gène CTL4, sont associés au risque de développer des maladies auto-immunes classiques telles que la maladie de Basedow ou le diabète de type 1 ^[171]. Dans les populations blanches, une association a été rapportée entre la maladie de Hashimoto et différents allèles HLA notamment B8, DR3, DR4, DR5, DQA1*0201/*0301 et DQB1*03 ^[172,173].

Près de 50 % des apparentés de 1^{er} degré de patients atteints de TH, sont porteurs d'Ac antithyroïdiens transmis sur un mode dominant suivant une susceptibilité génétique polygénique multifactorielle et variable selon le sexe. Les femmes apparentées sont porteuses de ces Ac dans 30 à 50 % des cas contre seulement 10 à 30 % chez les hommes ^[174]. En raison de terrains prédisposés aux MAI dans certaines familles, on retrouve d'autres MAI comme la maladie de Basedow, la polyarthrite rhumatoïde ou plus rarement une sclérose en plaques ou la maladie cœliaque ^[170].

7.3.5.2- Facteurs environnementaux

La prévalence des thyroïdites auto-immunes semble augmenter dans les zones géographiques où l'ingestion d'iode est élevée. Son effet consisterait à réduire la biosynthèse et la libération des HT par cytotoxicité ^[170]. Une association entre l'exposition aux radiations ionisantes et l'augmentation de la fréquence de positivité des Ac antithyroïdiens a également été retrouvée ^[175]. Le tabac de par la présence de thiocyanates, semble également être un facteur favorisant ^[170].

La prise de certains médicaments, comme le lithium, l'amiodarone, les traitements à base d'iode radioactif, sont également d'importants facteurs de risque d'hypothyroïdie. Plusieurs études suggèrent, également, un lien entre la carence en Vit D et la survenue de la TH ^[176-178] (Figure 13).



LODs : Logarithm of odds : modèle mathématique estimant le degré d'association d'un marqueur génétique et les traits d'associations.

Figure 13 : Représentation des principaux facteurs de susceptibilité aux MAIT ^[179].

7.3.6- Histologie

Sur le plan histologique, la TH, est caractérisé par un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire. L'infiltrat est formé à la fois par les lymphocytes T et B avec formation de follicules lymphoïdes à centre clair germinatif qui va remplacer progressivement les vésicules thyroïdiennes qui se retrouvent atrophiques ou dystrophiques avec métaplasie oxyphile, de couleur plus rouge. Il y a aussi des dystrophies nucléaires ^[180].

7.3.7- Epidémiologie

Après l'âge de six ans, la TH est la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie aux USA et dans les régions du monde où l'apport en iode est adéquat. L'incidence est estimée à 3,5 pour 1 000 par an chez les femmes et à 0,8 pour 1 000 par an chez les hommes.

Des études danoises ^[179] ont montré une concordance accrue de la thyroïdite auto-immune chez les jumeaux monozygotes par rapport aux jumeaux dizygotes avec des taux de concordance de 55% chez les jumeaux monozygotes, contre seulement 3% chez les jumeaux dizygotes. Ces résultats suggèrent que 79% de la prédisposition est due à des facteurs génétiques, 21% sont attribués aux influences de l'environnement et aux hormones sexuelles ^[181].

En Angleterre, une étude ^[182] a conclu que 10% des femmes ménopausées présentant des taux élevés d'Ac antithyroïdiens avaient une hypothyroïdie infraclinique (TSH au-dessus de la limite supérieure de normalité) et 0,5% une hypothyroïdie avérée (FT4 en dessous de la limite inférieure de la normale) ; le taux de progression vers l'hypothyroïdie avérée était de 2-4% par an. Dans une étude suisse ^[148,183], la présence d'Ac antithyroïde à titre élevé était prédictif d'hypothyroïdie avérée.

Le tabagisme et l'iode sont les deux facteurs qui ont été le plus étudiés par rapport à la TH. Une étude chinoise ^[185] qui s'est intéressée à 03 régions différentes dont le taux d'iode ingéré été faible, moyen et excessif, a montré une incidence cumulée de la TH respectivement de 0,2%, 1% et 1,3%. Des résultats similaires ont été signalés au Danemark en comparant les données avant (1997-1998) et après (2008-2010) avec l'introduction d'un programme d'enrichissement du sel en iode. L'addition d'iode a augmenté l'apparition d'Ac dirigés contre la thyropéroxydase et l'incidence de l'hypothyroïdisme ^[184]. Le mécanisme sous-jacent à l'effet pro-immunogénique de l'iode chez l'homme reste à expliquer.

Contrairement à l'iode, le tabagisme semble avoir un effet étonnamment bénéfique sur la TH, alors qu'il a des effets néfastes sur la maladie de Basedow. Le tabagisme diminue le taux d'auto-Ac thyroïdiens ainsi que le risque d'hypothyroïdie. Ces résultats ont été systématiquement rapportés dans neuf études épidémiologiques ^[185]. Les mécanismes sous-jacents à cet effet protecteur du tabac sur la TH restent inconnus, mais il semblerait que l'anatabine, un alcaloïde secondaire du tabac, est capable d'améliorer le développement de la TH dans un modèle expérimental de thyroïdite auto-immune, probablement en agissant sur la voie inflammatoire sur un complexe protéique oligomérique, impliqué dans l'immunité innée appelé inflammasome ^[186].

Dans le sud tunisien, une étude épidémiologique rétrospective des MAIT ^[187], portant sur 1 079 patients colligés dans le service d'endocrinologie de Sfax entre 1990 et 2003, a retrouvé une incidence globale de 9,9% de MAIT par rapport aux patients hospitalisés durant 14 ans, dont 22,8% étaient des cas de TH.

7.3.8- Immunopathogénie

La Thyroïdite d'Hashimoto, est la conséquence d'une rupture de la tolérance centrale et périphérique du fait de facteurs génétiques et environnementaux. Les mécanismes immunopathologiques font intervenir aussi bien l'immunité cellulaire que l'immunité humorale.

Les principaux facteurs impliqués dans la pathogénèse de la TH sont les Ac antithyroïdiens, les lymphocytes B, les lymphocytes T [en particulier les T régulateurs (Tregs) et les lymphocytes axillaires sécrétant l'interleukine 17 (Th 17)], l'activation du complément, les cellules NK (Natural Killer), les cellules thyroïdiennes et l'expression des antigènes HLA. Les antigènes (Ag) primaires impliqués dans les réactions immunitaires sont la TPO et la hTg. D'autres Ag ont aussi été décrit, le symporteur Na^+ /Iode et la pendrine. Les premières études sur la pathogénèse de la TH, ont révélé que la maladie était générée par un Ac nommé antimicrosomal, car il affectait les microsomes (organites cellulaires des thyrocytes) ^[166].

Plusieurs études ont essayé d'expliquer le mécanisme de survenu des MAIT en l'occurrence la TH. Les cellules présentatrices d'Ag (macrophages, cellules dendritiques) appartenant au CMH de classe II (en particulier les cellules dendritiques), s'accumulent dans la glande thyroïde et présentent par le biais d'un récepteur de reconnaissance de l'Ag (T-cell receptor), des Ag thyroïdiens spécifiques aux lymphocytes, entraînant l'activation et la prolifération de lymphocytes B et T réactifs ^[188].

Ainsi, l'activation des lymphocytes T-helper CD4 + (Th1, Th2, Th17), spécifiques à l'Ag activé, induisent, par synthèse de médiateurs chimiques pro-inflammatoires appelés cytokines (interleukines ou lymphokines), en particulier l'INF- γ , la formation de lymphocytes T CD8 + cytotoxiques et activent les lymphocytes B qui produisent des auto-anticorps.

La destruction du parenchyme thyroïdien est due à l'infiltration de la glande par les lymphocytes T cytotoxiques. La TH est le résultat de la réponse immunitaire Th1 qui déclenche l'immunité à médiation cellulaire et la mort cellulaire folliculaire par apoptose en impliquant le système protéine membranaire d'expression ubiquitaire (système Fas), expression particulièrement marquée sur les lymphocytes matures activés et le Fas ligand (FasL), qui est situé sur les lymphocytes cytotoxiques ^[189]. La rencontre des deux protagonistes entraîne une lyse de la cellule portant le Fas (Figure 14).

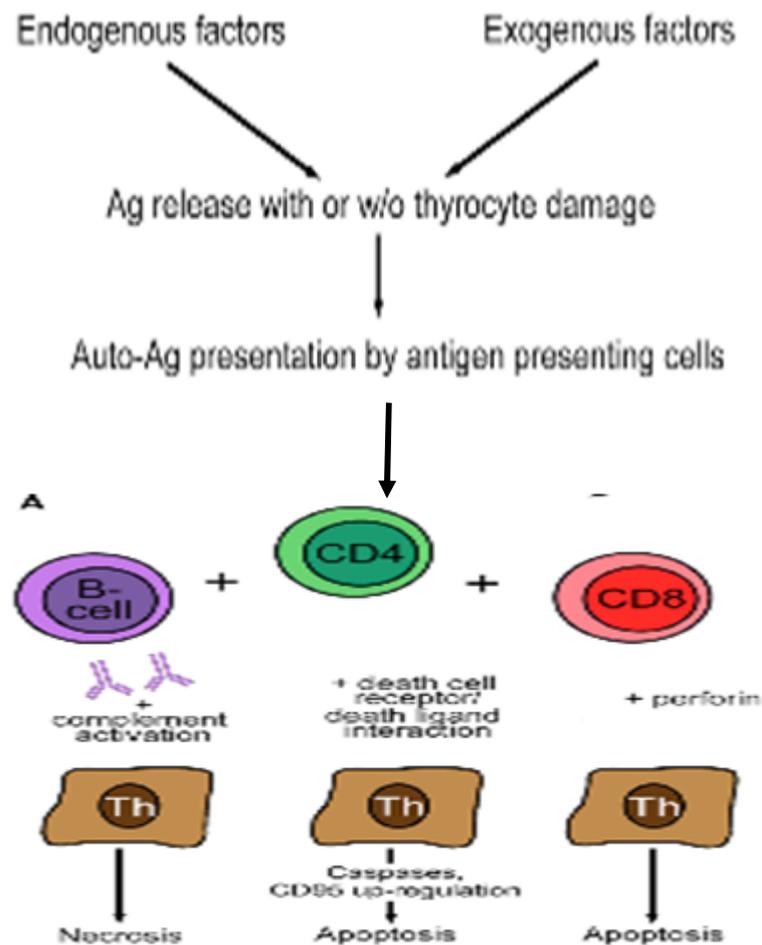


Figure 14 : Pathogénie de la thyroïdite d'Hashimoto ^[190].

Les cellules T CD4 + auto réactives dans la TH, induisent la production d'Ac par les cellules B. Les Ac se lient à la membrane basale du follicule thyroïdien, active le complément et induit la nécrose des thyrocytes. L'activation des cellules T CD8 + cytotoxiques conduit à l'induction de l'apoptose par l'action de la perforine. Enfin, l'expression de Fas (facteur de nécrose tumorale) (CD95) et FasL (CD95Ligand) par les thyrocytes fait perdurer la TH.

7.3.9- Diagnostic paraclinique de la thyroïdite d'Hashimoto

7.3.9.1- Examens biologiques

Les anti-TPO sont les meilleurs marqueurs biologiques permettant d'établir le diagnostic de la TH. Ils sont retrouvés dans 86 à 100% des cas chez les patients avec TH. Les Ac anti-hTg, ont une sensibilité variant de 60 à 80 % et sont moins spécifiques à comparer avec les anti-TPO ^[186].

7.3.9.2- Examens topographiques

a- Echographie cervicale

Elle permet d'évaluer l'échogénicité de la thyroïde, d'apprécier son volume et également de guider la ponction biopsie thyroïdienne en cas de nodules.

L'aspect typique de la TH à l'image ultrasonore, correspond à une thyroïde hypoéchogène et hétérogène. Cependant, l'échographie peut s'avérer normale et le diagnostic de la TH, se fait soit grâce à l'élévation du taux des anti-TPO, soit à l'étude histologique ^[191].

b- Scintigraphie thyroïdienne

La scintigraphie thyroïdienne n'est pas utile et ne se justifie que si l'échographie décèle d'authentiques nodules supra centimétriques. Si elle est réalisée, elle se caractérise par une captation normale ou augmentée du radio-isotope, l'Iode 123 (¹²³I), ou le technétium (^{99m}Tc) dont la captation est un peu moins spécifique. Elle montre un aspect typique en damier.

En effet, certaines zones du parenchyme restent fonctionnelles et ont une captation du traceur normale ou augmentée, alors que d'autres zones hypo ou non fonctionnelles apparaissent froides ^[170].

c- Ponction biopsie thyroïdienne

N'a d'indication que s'il y'a la présence d'un ou plusieurs nodules thyroïdiens, elle permet d'en connaître le caractère histologique.

7.3.10- Evolution de la thyroïdite d'Hashimoto

L'évolution naturelle de la TH est l'apparition progressive d'une hypothyroïdie patente (clinique et biologique), dont l'incidence est de 4.3 à 5 % par an ^[192].

Le risque d'évolution vers ce type d'hypothyroïdie est plus important chez l'homme que chez la femme et surtout en cas de tabagisme ^[170]. D'autres types de patients peuvent avoir successivement une maladie de Basedow puis une TH ou vice versa ^[170].

Une complication rare mais grave de la thyroïdite auto-immune est la survenue d'un lymphome thyroïdien. Sa prévalence chez les patients atteints de TH est 67 à 80 fois supérieure à celle de la population générale ^[192].

7.3.11- Traitement

Le traitement de la TH en cas d'hypothyroïdie avérée se fait par la lévothyroxine sodique administrée par voie orale. La chirurgie est envisagée pour un gros goitre avec des symptômes obstructifs tels que la dysphagie, l'enrouement et le stridor, un nodule malin, un lymphome, ou pour les grands goitres disgracieux ^[181].

En cas d'hypothyroïdie infraclinique (TSH modérément supérieure à la normale et des taux normaux d'hormones thyroïdiennes) et où le patient n'a pas les symptômes cliniques d'hypothyroïdie, l'indication est discutée mais la présence d'Ac incite beaucoup d'auteurs à traiter. Le traitement débute à faibles doses et est augmenté de façon progressive.

C- VITAMINE D ET AUTO-IMMUNITE

1- Introduction

La Vit D est classiquement associée au métabolisme phosphocalcique et osseux et est le plus souvent prescrite pour le traitement ou la prévention de l'ostéoporose. Depuis quelques années, une littérature de plus en plus abondante illustre, d'une part, le caractère pandémique de l'insuffisance en Vit D, et d'autre part, son implication bien plus large dans la physiologie humaine, en particulier ses effets immunomodulateurs via le récepteur nucléaire à la Vit D (VDR) ^[193].

2- Vitamine D et polymorphisme du VDR

Le VDR est un des 48 récepteurs nucléaires humains. C'est une protéine de 427 acides aminés, de 50 kDa environ, dont le gène est situé sur le chromosome 12 (12q13.11) et qui est exprimé dans tous les tissus humains à l'exception des globules rouges, des cellules du muscle strié et de certaines cellules cérébrales. Ce qui diffère d'un tissu à l'autre c'est la concentration du VDR (de 1 à 100). Le VDR fonctionne par hétérodimérisation avec le récepteur de l'acide rétinoïque (RXR). Le RXR et sa structure comprend plusieurs domaines fonctionnels.

Lorsque le VDR interagit avec son ligand, le calcitriol, il génère deux surfaces d'interactions indépendantes, l'une qui facilite l'association avec le RXR, nécessaire à la liaison avec l'ADN, et l'autre qui permet le recrutement de différents co-régulateurs nécessaires à la modulation des gènes. Après liaison au 1,25(OH)₂D, le VDR recrute son partenaire RXR et se lie à l'ADN en des sites appelés « éléments de réponse à la Vit D » (VDRE) ^[193,194] (Figure15).

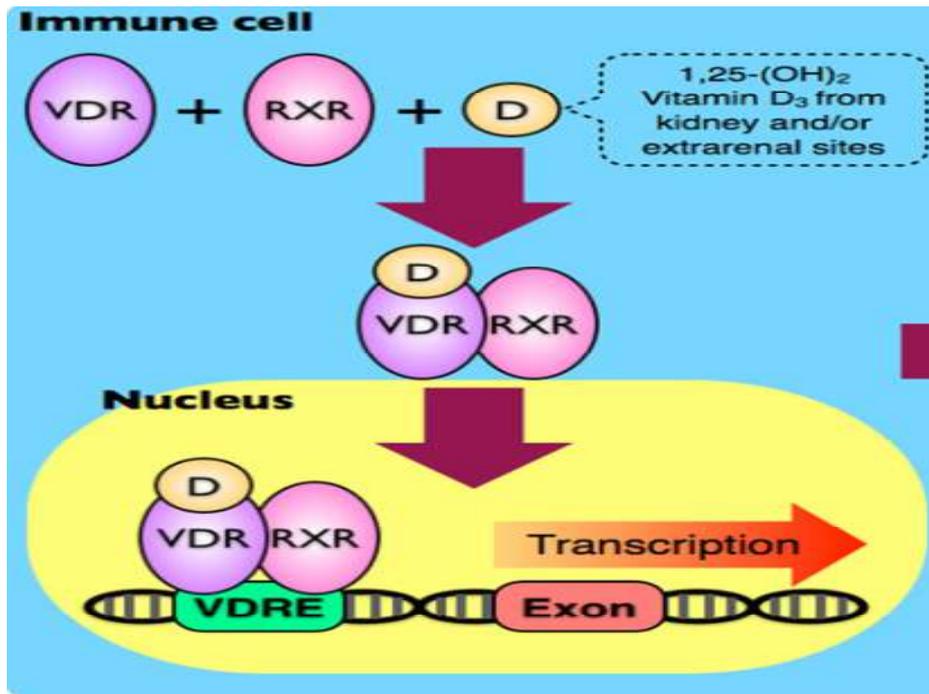


Figure 15: Action du calcitriol (1,25(OH)₂D) via le complexe VDR-RXR ^[195].

De nombreux gènes régulés par la Vit D possèdent des VDRE dans leur promoteur. Il a été montré que lors de son interaction avec les gènes en question, le complexe VDR-RXR se lie successivement aux différents VDRE ^[196].

En fonction du gène cible, des co-activateurs ou des co-répresseurs sont attirés vers le complexe VDR-RXR et se lient au VDR pour induire ou réprimer la transcription des gènes. Il existe plusieurs polymorphismes du gène du VDR générant des variantes protéiques multiples. Il est probable que ces différentes variations des acides aminés aient une influence sur les effets de la Vit D.

Les polymorphismes les plus connus, Fok1, Taq1, Bsm1, et Apal sont associés à la fréquence de nombreuses pathologies ^[193 197,198]. Plusieurs anomalies ont été observées dans les modèles murins (chez les souris) dont le gène du VDR a été invalidé, résumé dans le Tableau VII.

Tableau VII: Principales anomalies observées chez les souris dont le gène du VDR est invalidé ^[42].

▶ Rachitisme sévère avec tableau biologique typique (calcémie \downarrow , phosphatémie \downarrow , PTH $\uparrow\uparrow$, phosphatases alcalines \uparrow) mais $\uparrow\uparrow\uparrow$ concentration sérique du calcitriol en présence d'une concentration normale de 25(OH)D
▶ Déficit de maturation des muscles striés
▶ Sensibilité accrue aux infections et à l'auto-immunité (mais à priori susceptibilité normale au diabète de type 1).
▶ Le nombre de cancers n'est pas \uparrow en situation normale mais ces souris présentent une susceptibilité aux cancers induits par l'exposition à différents carcinogènes
▶ Fertilité réduite
▶ Hypertrophie cardiaque
▶ Alopécie totale
▶ Hypertension artérielle avec rénine élevée

3- Vitamine D et système immunitaire

Les cellules dendritiques et les monocytes-macrophages expriment le VDR à l'état basal, les lymphocytes T et lymphocytes B essentiellement à l'état activé ^[199] (Tableau VIII).

Les macrophages et certaines cellules dendritiques possèdent l'équipement enzymatique nécessaire aux deux étapes d'hydroxylation de la Vit D native, alors que les lymphocytes T activés et les lymphocytes B n'expriment que la 1α -hydroxylase ^[199].

À la différence de l'enzyme rénale, la 1α -hydroxylase exprimée par les cellules du système immunitaire n'est pas régulée par les paramètres du métabolisme phosphocalcique, mais par des stimuli immunologiques comme l'interféron- γ ^[193,200]. Le calcitriol produit localement serait physiologiquement concentré dans le microenvironnement lymphoïde et agirait sur le système immunitaire de façon intracrine, autocrine ou paracrine.

3.1- Vitamine D et cellules dendritiques régulatrices

Les cellules dendritiques, « sentinelles » du système immunitaire, capturent l'Ag en périphérie, migrent vers les organes lymphoïdes secondaires où elles initient la réponse immunitaire primaire en présentant l'Ag aux lymphocytes T naïfs.

Pendant leur migration, elles subissent un processus de maturation augmentant leurs propriétés immunostimulatrices ^[199].

Les cellules dendritiques dites « myéloïdes » (M-DC) sont les cellules présentatrices d'Ag (CPA) les plus efficaces, elles sont souvent considérées au sein du système immunitaire comme la principale cible du calcitriol, qui module leur phénotype et leur confère de façon stable et durable un profil tolérogène ^[201], caractérisé notamment par une diminution de l'expression des molécules du CMH de classe II et des molécules de co-stimulation, une diminution de la synthèse d'interleukine-12 (IL-12) et une production d'interleukine-10 (IL-10) ¹⁹⁹.

Les cellules dendritiques myéloïdes devenues tolérogènes sous l'effet du calcitriol orientent la différenciation lymphocytaire T vers la tolérance immunitaire.

C'est en partie via cette action sur les M-DC, que le calcitriol induit à partir de lymphocytes T naïfs, la différenciation en lymphocytes T régulateurs (Treg), tel que les Treg exprimant le Foxp3 (marqueur des Treg), sécréteurs d'interleukine-10 ^[193 202].

De même, la diminution de synthèse de l'IL-12 et de l'IL-23 par les M-DC sous l'effet du calcitriol aboutit à un blocage de la différenciation en lymphocytes T-helper 1 (Th 1) et Th 17, considérés comme les chefs d'orchestre de l'auto-immunité ^[199,202] (Figure 16).

3.2- Vitamine D et Monocytes-Macrophages

La Vit D induit la différenciation des monocytes en macrophages et module la réponse des macrophages en les empêchant de libérer les cytokines inflammatoires et chimokines. La carence en Vit D altère la capacité des macrophages à murir, entraîne la production d'Ag spécifiques aux macrophages, empêche la production d'une enzyme lysosomale (la phosphatase acide) et la sécrétion du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), qui sont des éléments essentiels à leur fonction antimicrobienne ^[203].

De plus la 1,25(OH)₂D produit localement par conversion de la 25(OH)D par la 1 α -hydroxylase au niveau des macrophages, peut diminuer l'activation présentatrice d'antigènes des macrophages aux lymphocytes en réduisant l'expression des molécules du CMH II sur la surface cellulaire ^[1].

3.3- Vitamine D et tolérance lymphocytaire T

Dans le thymus, la tolérance centrale repose sur la délétion clonale des lymphocytes T dont le T-Cell Receptor (TCR), présente une forte affinité pour les peptides issus d'auto-antigènes présentés par les molécules du CMH, et sur la différenciation de lymphocytes T régulateurs (Treg) dits « naturels » exprimant le Foxp3. Il existe également des lymphocytes T régulateurs exprimant le Foxp3 dit « adaptatifs » induits en périphérie à partir de cellules T naïves et des lymphocytes T régulateurs exprimant l'IL-10 appelés Tr1.

La tolérance périphérique est destinée à contrôler les lymphocytes T auto réactifs de faible affinité ayant échappé au filtre thymique. Il est bien établi que la rupture de l'équilibre entre les Treg et les lymphocytes T auto réactifs, induite par des défauts quantitatifs mais surtout qualitatifs en Treg, contribue à l'émergence des MAI ^[204].

Aussi, il est désormais bien démontré que la 1,25(OH)₂D exerce une action directe sur les lymphocytes T, indépendamment de son action sur les cellules dendritiques, notamment sur les lymphocytes T activés dont l'expression du VDR est accrue par rapport aux lymphocytes T naïfs. Ainsi l'exposition de lymphocytes T CD4⁺ activés au calcitriol favorise l'émergence des Treg en synergie avec l'IL-2, et diminue l'expression de cytokines pro-inflammatoires comme l'interféron γ et l'IL-17, cytokines effectrices respectivement, des lymphocytes Th1 et Th17, sans en modifier la prolifération ^[205].

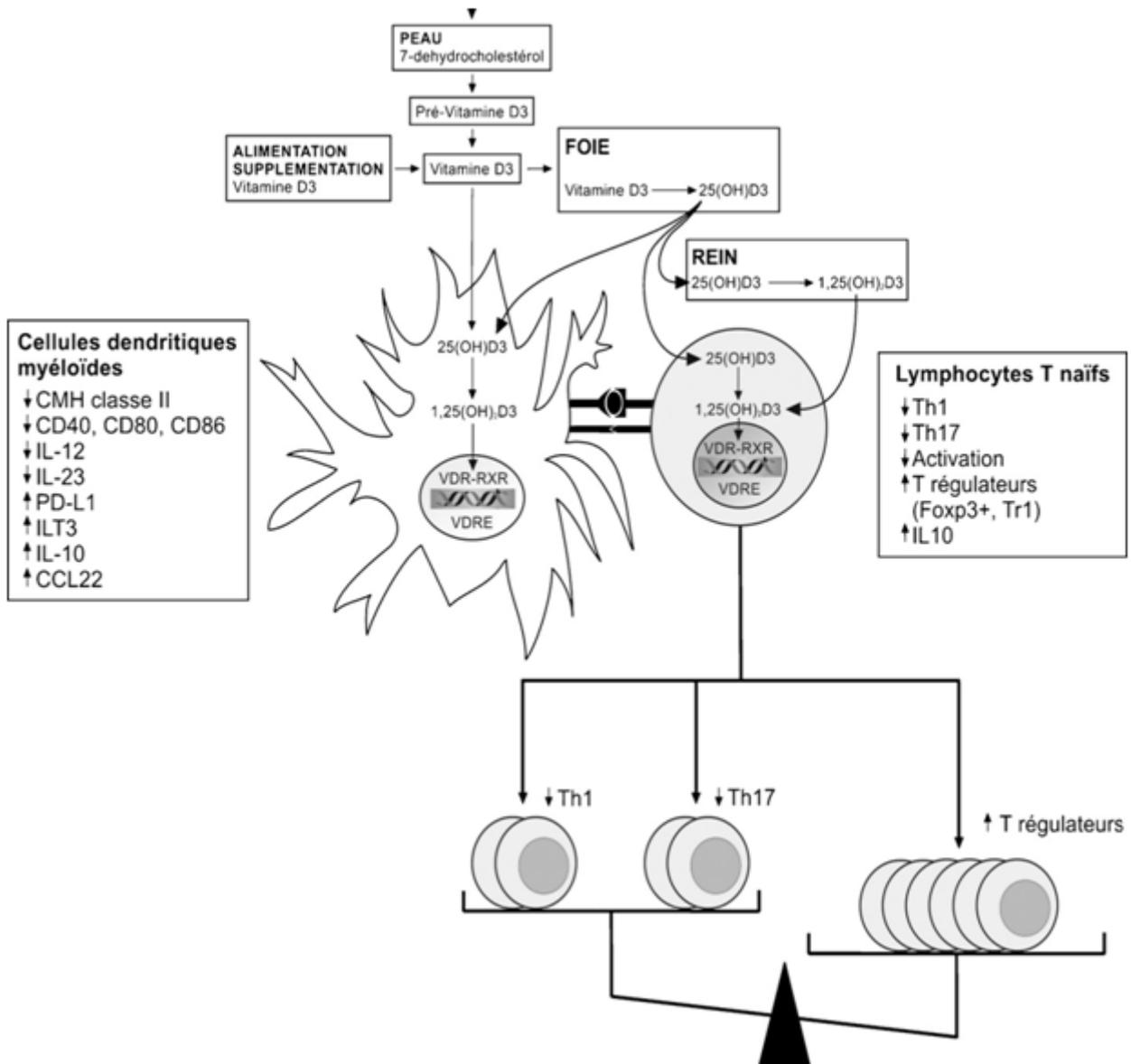


Figure 16 : Effets immuno-modulateurs de la Vit D sur les cellules immunitaires via le VDR ^[201].

3.4- Vitamine D et lymphocytes B

Les cellules B sont un élément clé dans le système immunitaire adaptatif et sont traditionnellement considérés comme précurseurs des cellules plasmatiques produisant des Ac. Elles ont d'autres fonctions, telles que la présentation d'Ag et la production des cytokines pro et anti-inflammatoires ce qui leur suggère un rôle essentiel dans la pathogenèse des MAI ^[206].

Les cellules B abritent aussi le VDR en particulier les cellules B activées, elles ont le potentiel de métaboliser la Vit D en sa composante active la 1,25(OH)2D.

En in-vitro, Chen ^[207] et al. ont démontrés que la Vit D pouvait moduler la production excessive d'Ac (IgG et IgM) en ayant un effet direct sur l'homéostasie des cellules B.

En effet, la différenciation en cellules plasmiques et en cellules B mémoire est inhibée en présence du calcitriol, induisant ainsi leur apoptose. La Vit D est également susceptible de moduler la réponse immune en augmentant l'expression d'IL-10 par les lymphocytes B .

En plus, la 1,25(OH)2D, déclenche l'activation de cellules B naïves médiés par le nuclear factor-kappa B (NF-kB), facteur de transcription et régulateur essentiel des gènes impliqués dans la réponse immunitaire ^[208].

Tableau VIII : Propriétés immunorégulatrices de la Vit D ^[208].

Population de cellules cibles	Effets médiés par la Vit D
Cellules dendritiques (CD)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effet tolérogène des CD. ▪ Inhibition de la différenciation et de la maturation des CD. ▪ Augmentation de la libération d'IL10. ▪ Inhibition de la production d'IL12. ▪ Diminution de la régulation de l'expression du CMH-II.
Monocytes et macrophages	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Accentuation des propriétés antimicrobiennes. ▪ Inhibition de la différenciation des monocytes en CD. ▪ Diminution de la régulation de molécules co-stimulantes (tel que CD40, CD80, CD86). ▪ Inhibition de l'expression de cytokines pro inflammatoires. dans les monocytes, incluant IL-1, IL-6, TNFα, IL-8.
Lymphocytes T	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Production d'IL-4 et d'IL-5. ▪ Réduction de la production de INFγ et IL-2. ▪ Inhibition de la prolifération des cellules T. ▪ Induit l'apoptose des cellules T.
Lymphocytes B	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibition de la prolifération des lym B activé. ▪ Inhibition de différenciation plasmocytaire et de la sécrétion des IgM et IgG. ▪ Inhibe la genèse des cellules B mémoire. ▪ Induit l'apoptose des cellules B

4- Effets immunomodulateurs de la vitamine D dans les principales pathologies auto-immunes.

4.1- Vitamine D et sclérose en plaque

La sclérose en plaque (SEP), est une affection auto-immune de cause encore inconnue mais dont on sait qu'elle est favorisée par de multiples facteurs de risque, à la fois génétiques (impliquant en particulier le système HLA) et environnementaux ^[209], qui interagissent entre eux. Parmi ces facteurs, il y'a l'insuffisance en Vit D.

Les arguments suggérant que le manque de Vit D contribue à la pathogénie de la SEP sont multiples, expérimentaux, épidémiologiques, génétiques, immunologiques, métaboliques et thérapeutiques (recherches préliminaires) ^[210]. Expérimentalement chez la souris, un rôle bénéfique (préventif et curatif) du calcitriol, a été démontré dans l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale murine (EAE) ^[211], modèle généralement accepté pour la SEP chez l'homme ^[212] et souvent utilisé pour vérifier l'implication de la Vit D dans le développement de la maladie.

Cette action paraît résulter d'un effet immunomodulateur, via diverses cytokines et une stimulation des lymphocytes T régulateurs ^[210]. Toutes fois, d'autres rapports aboutissent au contraire à la conclusion inverse, que la déficience en Vit D réduisait la gravité de la maladie et retardait l'apparition des symptômes ^[213].

Aussi, la latitude influence la prévalence de la SEP avec l'absence de la maladie en région équatoriale, une augmentation de la prévalence corrélée à la diminution de l'exposition aux ultraviolets et une fluctuation de l'incidence de la SEP en fonction de la saison ^[214].

4.2- Vitamine D et Diabète

Il existe une association entre l'incidence du diabète de type 1 (DT1) et le statut vitaminique D chez l'enfant et la femme enceinte, ainsi qu'une relation inverse entre les apports en Vit D sous forme de compléments alimentaires ou de supplémentation et les variations saisonnières de l'incidence du DT1 ^[215]. Une étude finlandaise ^[111], a montré que l'administration de 2 000 UI/j de Vit D à 10 366 enfants durant la première année de leur vie était associée à une réduction du risque de DT1 de 80% (suivi sur 30 ans).

D'autres études ont établi qu'une supplémentation en Vit D durant la grossesse ou l'enfance, était associée à une diminution du DT1 ; toutefois, l'association entre les apports alimentaires en Vit D et le risque de DT1 n'est pas significative ^[216].

Il n'est donc pas possible de conclure avec certitude à l'intérêt d'une supplémentation systématique en Vit D pour prévenir le risque de DT1 en l'absence d'études randomisées, contrôlées, de grande envergure.

Dans le diabète de type 2 (DT2), il a été rapporté que les taux de 25(OH)D, étaient à des niveaux plus bas chez les patients atteints de DT2 par rapport aux sujets témoins ^[217,218] et que l'obésité pourrait être à l'origine de cette hypovitaminose D.

À ce jour, aucune étude ne permet de conclure à un rôle bénéfique des suppléments en Vit D sur l'insulinosécrétion résiduelle et sur l'insulinosensibilité. Comme pour le DT1, il existe des données contradictoires.

4.3- Vitamine D et polyarthrite rhumatoïde (PR)

Dans une étude comparant 65 cas de polyarthrite rhumatoïde et 40 témoins, Turhanoglu ^[219] et al, montrent qu'il n'y pas de différence pour la concentration de 25(OH)D entre les deux groupes mais que la sévérité de la PR est inversement corrélée au taux sérique de 25(OH)D. Cette corrélation inverse entre l'activité de la maladie et la concentration de 25(OH)D est retrouvée aussi bien dans les pays du Sud que du Nord de l'Europe ^[220].

En revanche, cette corrélation n'est pas retrouvée dans une étude portant sur 266 afro-américains avec une PR récente ^[221].

Ces résultats doivent être analysés avec beaucoup de prudence car des ajustements en fonction des variables confondantes que sont le tabagisme, l'âge et l'IMC n'ont pas été réalisés de façon systématique.

4.4- Vitamine D et lupus érythémateux systémique (LES)

La plupart des études consacrées au statut vitaminique D au cours du LES, ont rapporté une prévalence accrue de l'insuffisance et de la carence en Vit D chez les patients par rapport à des témoins sains ^[207,222]. Leur variabilité concernant les effectifs, les groupes ethniques, les pays, les saisons, les seuils utilisés, les techniques de dosage de 25(OH)D, ou encore le choix des populations témoins, doit toutefois être soulignée.

Certains auteurs considèrent qu'un statut vitaminique D suboptimal, constituerait un facteur environnemental entraînant une hyperactivation du système immunitaire, synonyme d'augmentation de l'activité de la maladie ^[223]. Dans cette hypothèse, l'obtention durable d'un taux de 25(OH)D supérieur à 30 ng/mL, pourrait s'accompagner d'une diminution du risque de poussée.

4.5- Vitamine D et maladies auto-immunes thyroïdiennes (MAIT)

En se liant à son VDR, la Vit D peut empêcher les cellules immunitaires de déclencher la destruction auto-immune des cellules thyroïdiennes. Le processus auto-immun serait attribué à une aberration du polymorphisme génétique du VDR et d'autres Ag sur la surface thyrocytaire, faisant que ces cellules deviennent sujettes à une attaque auto-immune ^[224]. En plus du VDR, les cellules immunitaires expriment également la 1 α -hydroxylase (codé par le CYP27B1), qui convertit la 25(OH)D en 1,25(OH)2D.

Ainsi, toutes ces cellules sont capables de répondre non seulement au métabolite actif de la Vit D, mais aussi à ses précurseurs ^[208].

Une méta-analyse ayant pour objectif d'évaluer l'association entre le polymorphisme génétique du VDR et le risque de MAIT, a montré des associations significatives entre le polymorphisme BsmI, TaqI (sur le gène CYP27B1) et le risque de MAIT, tandis qu'avec l'Apal et le FokI l'association n'existe pas ^[194].

Comme pour les autres maladies auto-immunes (DT 1, PR et SEP), les faibles niveaux de Vit D ont été identifiés comme un facteur de risque dans le développement des MAIT.

De nombreuses études ont évalués l'association entre les taux sanguins de Vit D et les MAIT, avec des résultats contradictoires ^[225], cependant la plupart ont conclu à cette association avec une incidence plus élevée de thyroïdite auto-immune ^[208].

Dans la thyroïdite d'Hashimoto, plusieurs études ^[4,5,177] ont rapportées une carence sévère en Vit D, souvent accompagnée d'une baisse de la fonction thyroïdienne. Aussi, les niveaux de 25(OH)D semblent être un facteur indépendant influençant la positivité des anticorps anti-TPO ^[226]. En revanche, d'autres études comme celle de Goswami et al ^[10], ne retrouve pas de différence de prévalence des anti-TPO en fonction des niveaux de carence en Vit D.

CHAPITRE II : SUJETS ET METHODES

1- Type d'étude

Etude observationnelle, analytique, type cas-témoins.

2- Population d'étude

2.1- Définition des cas de thyroïdite d'Hashimoto

Tous les sujets présentant une thyroïdite d'Hashimoto nouvellement diagnostiquée.

Le diagnostic est fait sur la base de la positivité des anticorps anti-peroxydase (anti-TPO > 5,61 UI/mL) et/ou antithyroglobuline (anti-hTg > 30 UI/mL), avec une euthyroïdie ou une hypothyroïdie biologique.

2.2- Critères d'inclusion des cas

Les sujets inclus sont âgés de plus de 18 ans, présentant une thyroïdite d'Hashimoto avec :

- ▶ euthyroïdie biologique (TSH normale, FT4 normale) avec anti-TPO et/ou anti-hTg positifs.
- ▶ hypothyroïdie biologique frustrée (TSH élevée, FT4 normale) avec anti-TPO et/ou anti-hTg positifs.
- ▶ hypothyroïdie biologique avérée (TSH élevée, FT4 basse) avec des anti-TPO et/ou anti-hTg positifs.

Chaque cas a été apparié à un témoin selon le sexe, l'âge \pm 02 ans, même classe d'IMC et même saison de prélèvement sanguin.

2.3- Critères d'inclusion des témoins

Ce sont des sujets indemnes de toute pathologie thyroïdienne ou toute pathologie pouvant interférer avec le statut thyroïdien et le statut en Vit D.

2.4- Critères d'exclusion des cas

- Les patients avec hyperthyroïdie biologique (TSH bloquée).
- Les patients en hypothyroïdie biologique avec anti-TPO et anti-hTg négatifs.

2.5- Critères de non inclusion pour les deux groupes (cas et témoins)

Dans cette étude, les sujets non inclus pour les cas comme pour les témoins sont :

- ▶ les personnes résidant hors de la Wilaya de Tlemcen.
- ▶ les femmes enceintes ou allaitantes.
- ▶ les personnes avec antécédents médicaux de :
 - MAI : DT1, PR, SEP, LED.
 - maladies pouvant modifier la pharmacocinétique de la Vit D : syndrome de malabsorption digestive (maladie cœliaque, maladie de Crohn), insuffisance rénale chronique, hépatopathies.
 - maladie de Basedow.
 - radiothérapie métabolique (Irathérapie) ou radiothérapie externe de la région cervicale.
- ▶ les personnes avec antécédents chirurgicaux de la thyroïde ou de la parathyroïde.
- ▶ les personnes avec antécédents de prise médicamenteuse de :
 - corticoïdes, antiépileptiques, amiodarone, interféron, médicaments à base de lithium, ou traitements anti-ostéoporotiques.
 - prise calcium ou Vit D.
 - traitement substitutif (Lévothyroxine).
- ▶ les sujets n'ayant pas donné leur accord pour participer à l'étude.

2.6- Recrutement des sujets

Le recrutement s'est fait via la consultation d'endocrinologie, de médecine interne et au niveau du laboratoire du service de médecine nucléaire (sujets orientés pour un dosage de TSH, d'anti-TPO et/ou d'anti-hTg), du CHUT. Ils ont été revus en consultation spécialisée au service de médecine nucléaire, afin d'éliminer d'autres atteintes auto-immunes ou toute pathologie pouvant interférer avec le métabolisme de la Vit D.

Pour ce faire, un interrogatoire préliminaire a été réalisé, afin de sélectionner les sujets pouvant répondre aux critères d'inclusion et de non inclusion à notre étude.

Une fois ces critères remplis et le consentement écrit des sujets obtenu, une fiche de recueil des données est remplie par l'investigateur, suivi d'un prélèvement sanguin (bilan biologique et biochimique).

3- Nombre de sujets nécessaire

Afin d'assurer une puissance statistique suffisante au moins égale à 80%, le nombre nécessaire pour l'étude a fait intervenir dans la formule de calcul les valeurs suivantes :

n : nombre de cas nécessaire

c : nombre de témoins par cas = 1

$1-\beta = 80\%$

$1-\alpha = 95\%$

La prévalence d'hypovitaminose D choisie chez les témoins était de 80%.

En l'absence d'information précise sur l'*odds ratio* (OR) attendu, le calcul de puissance a été effectué pour un OR de 2.1.

La saisi de ces éléments sur le logiciel Epi-info version 7.1.1.14 (mise à jour février 2013), indique qu'il faut inclure un échantillon de 252 cas et 252 témoins

4- Recueil des données

La collecte des données, s'est faite de manière semi-active à l'aide d'une fiche de recueils des données (Annexe 3).

5- Ethique

Les sujets inclus ont été informés du protocole de l'étude et un consentement signé, libre et éclairé a été obtenu de leur part afin d'y participer (Annexe 4).

6- Déroulement de l'étude

- Les cas et les témoins ont fait l'objet :
 - ▶ d'un dosage biochimique : calcémie, phosphorémie, albuminémie, phosphatases alcalines, glycémie, urémie, créatininémie et transaminases.
 - ▶ d'une évaluation biologique de leur fonction thyroïdienne : la TSH, la FT4 et les anticorps anti-TPO et anti-hTg.
 - ▶ d'un dosage de la PTH, ainsi qu'un dosage de la 25(OH)D.

Les dosages biochimiques ont été réalisés au niveau du laboratoire d'hémodialyse du service de néphrologie du CHUT et les dosages hormonaux, immunologiques ainsi que ceux de la Vit D ont été réalisés au niveau du laboratoire du service de médecine nucléaire du CHUT.

6.1- Sélection des cas et des témoins

Elle s'est faite sur la base des résultats biologiques obtenus.

Etant donné que le diagnostic de la TH repose sur la positivité des anticorps antithyroïdiens (anti-TPO et/ou anti-hTg)¹⁸⁶, les patients en euthyroïdie ou en hypothyroïdie biologique avec un taux d'Ac supérieur aux seuils de normalité ont été inclus parmi les cas.

Les sujets en euthyroïdie biologique avec des valeurs normales d'Ac, ont intégré la liste des témoins. Ces derniers ont été appariés aux cas selon les critères d'inclusion.

Le choix d'appariement (un témoin pour un cas) selon le sexe, l'âge \pm 02 ans, l'IMC et la même saison de prélèvement, a été fait par tirage au sort et de manière aléatoire.

6.2- Dosages biologiques

6.2.1- Conditions de prélèvement et de conservation des échantillons

Pour les paramètres hormonaux et immunologiques, les prélèvements sanguins ont été réalisés le matin sur 03 tubes de type EDTA potassique.

Les tubes ont été ensuite centrifugés à une vitesse de rotation de 3500 tours/minutes pendant 15 min ; une fois le plasma récupéré, il est aliquoté dans des tubes eppendorf.

Dans le cas où les dosages ne se sont pas réalisés le même jour, les sérums sont congelés à -20 °C jusqu'à analyse. Pour les paramètres biochimiques, le prélèvement s'est fait à jeun sur un tube hépariné et dosé le même jour.

6.2.2- Dosage des paramètres hormonaux

L'ensemble des dosages hormonaux (TSH, FT4, Vit D et PTH,) ont été réalisés par technique immunologique de type chimiluminescent appelée Chemiluminescent Microparticle Immuno Assay (CMIA) avec des protocoles de dosages flexibles, appelée chemiflex. Les dosages ont été réalisés sur l'analyseur d'immunoanalyse ARCHITECT i1000 SR de chez Abbott diagnostics.

6.2.2.1- Dosage de la 25(OH)D

Le principe de la technique repose sur un dosage immunologique en une étape retardée, avec pré-traitement de l'échantillon, pour la détermination quantitative de la 25(OH)D dans le sérum et le plasma humains. C'est un dosage par compétition.

L'échantillon est mis en présence d'un réactif de prétraitement pour qu'ensuite lui soit ajoutées des microparticules paramagnétiques recouvertes d'Ac anti-Vit D pour créer le mélange réactionnel. La Vit D présente dans l'échantillon, se lie aux microparticules recouvertes d'Ac anti-Vit D. Après incubation, le conjugué sous forme d'un complexe IgG anti-biotine /Vit D biotinylée marqué à l'ester d'acridinium (DMAE) est ajouté au mélange réactionnel et se lie aux sites de liaison libres sur les microparticules recouvertes d'Ac anti-Vit D. Après lavage, les solutions de préactivation et d'activation sont ajoutées au mélange réactionnel. La réaction chimiluminescente qui en résulte est mesurée en unités relatives de lumières (URL). Il existe une relation indirecte entre la quantité de la Vit D présente dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique de l'appareil (Figure 17).

La sensibilité analytique est définie comme étant la plus petite concentration mesurable, correspondant à une concentration égale à 2 écarts-types au-dessus du calibrateur 0 (Blanc). Le dosage de la 25(OH)D avec cette méthode est conçu pour donner une sensibilité analytique égale à 3,1 ng/mL.

La sensibilité fonctionnelle est définie comme la plus petite concentration mesurable de façon répétée avec un coefficient de variation (CV) inter-séries $\leq 20\%$, elle est de 8 ng/mL. La concentration sérique de la 25(OH)D peut être exprimée soit en ng/mL ou en nmol/L. l'équation d'équivalence est la suivante : **Vit D (ng/mL) x 2,5 = Vit D (nmol/L).**

Le test diagnostique de l'insuffisance en Vit D est posé sur la base d'un seuil de 25(OH) D < 30 ng/mL.

ARCHITECT 25-OH Vitamin D Assay (3L52) – Assay Principle & Design Configuration

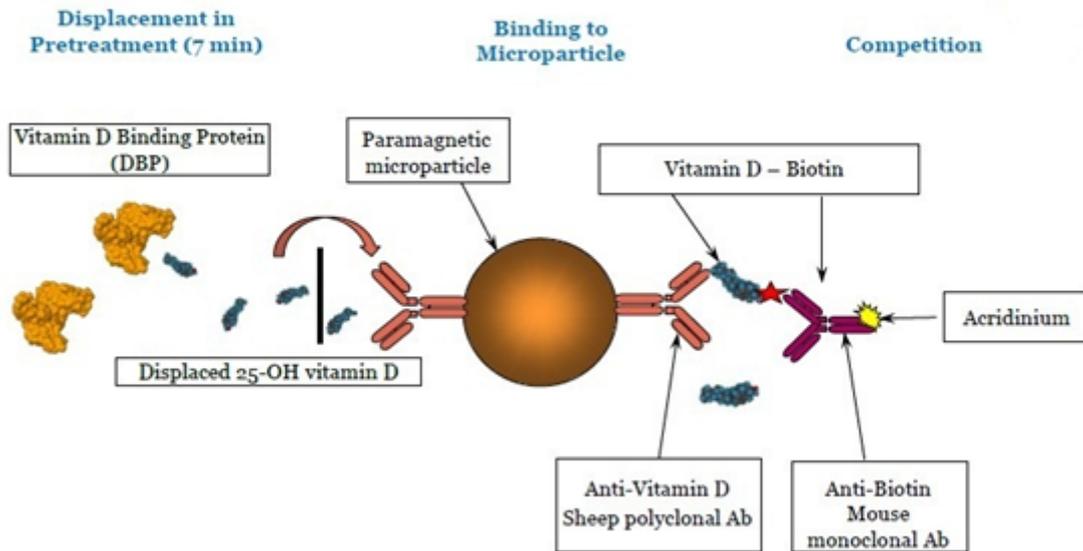


Figure 17 : Principe de dosage de la 25(OH)D par méthode CMIA ^[227].

6.2.2.2- Dosage de la TSH

C'est un dosage immunologique en deux étapes pour la détermination de la concentration de la TSH dans le sérum et le plasma humains.

Dans un premier temps, l'échantillon est mis en présence de microparticules recouvertes d'Ac anti- β TSH, la TSH présente dans l'échantillon du malade se lie à ses microparticules. Cette phase est suivie d'une étape de lavage pour éliminer les parties non liées.

La deuxième étape consiste à rajouter le conjugué d'Ac anti- α TSH marqué à l'acridinium pour créer un mélange réactionnel. Les solutions de préactivation et d'activation sont ensuite ajoutées au mélange réactionnel, la réaction chimiluminescente résultante est mesurée en URL dont l'intensité est proportionnelle à la quantité de TSH présente dans l'échantillon.

Cette méthode est conçue pour donner une sensibilité analytique $\leq 0,0025 \mu\text{UI/mL}$ est une sensibilité fonctionnelle $\leq 0,01 \mu\text{UI/mL}$.

6.2.2.3- Dosage de la FT4

Le dosage de la FT4 est un dosage immunologique en deux étapes pour la détermination quantitative de la FT4 dans le sérum et le plasma humains.

Dans un premier temps, l'échantillon et les microparticules paramagnétiques recouvertes d'Ac anti-T4 sont mis en présence. La FT4 (non liée) présente dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'Ac anti-T4. Après lavage, le conjugué T4 marqué à l'acridinium est ajouté lors de la deuxième étape.

Les solutions de préactivation et d'activation sont ensuite ajoutées au mélange réactionnel et la chimiluminescence résultante est mesurée en URL. Il existe une relation inverse entre la quantité de FT4 présente dans l'échantillon et les URL détectées par l'appareil.

La sensibilité analytique est de 3,60 pmol/L et la sensibilité fonctionnelle est de 5,14 pmol/L.

6.2.2.4- Dosage de la PTH

Il s'agit d'un dosage immunologique de type sandwich en deux étapes pour la détermination quantitative de la PTH intacte dans le sérum et le plasma humains.

Dans un premier temps, l'échantillon, le diluant de dosage et les microparticules paramagnétiques recouvertes d'Ac anti-PTH sont mis en présence.

La PTH intacte présente dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'Ac anti-PTH. Après lavage, le conjugué d'Ac anti-PTH marqué à l'acridinium est ajouté dans un deuxième temps pour former un mélange réactionnel. Après un autre cycle de lavage, les solutions de préactivation et d'activation sont ajoutées au mélange réactionnel.

La réaction chimiluminescente qui en résulte est mesurée en URL. Il existe une relation directe entre la quantité de PTH intacte présente dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique de l'automate.

La sensibilité analytique est ≤ 1 pg/mL et la sensibilité fonctionnelle est ≤ 5 pg/mL.

6.2.3- Dosage des anticorps antithyroïdiens

6.2.3.1- Dosage des anti-TPO

C'est un dosage immunologique en deux étapes pour la détermination quantitative des Ac anti-TPO. L'échantillon, le diluant de dosage et les microparticules paramagnétiques recouvertes de TPO sont mis en présence et incubés ; ces derniers vont se lier aux Ac anti-TPO présents dans l'échantillon.

Après lavage, le conjugué d'Ac anti-IgG humaines marqué à l'acridinium est ajouté pour former un mélange réactionnel.

Après une seconde incubation et de lavage, les solutions de pré activation et d'activation sont ajoutées au mélange réactionnel. La réaction de chimiluminescence résultante est mesurée en URL. Il existe une relation directe entre la quantité d'Ac anti-TPO présents dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique de l'appareil (Figure 18).

La sensibilité analytique est de 0,16 UI/mL, la sensibilité fonctionnelle est de 0,5 UI/mL.

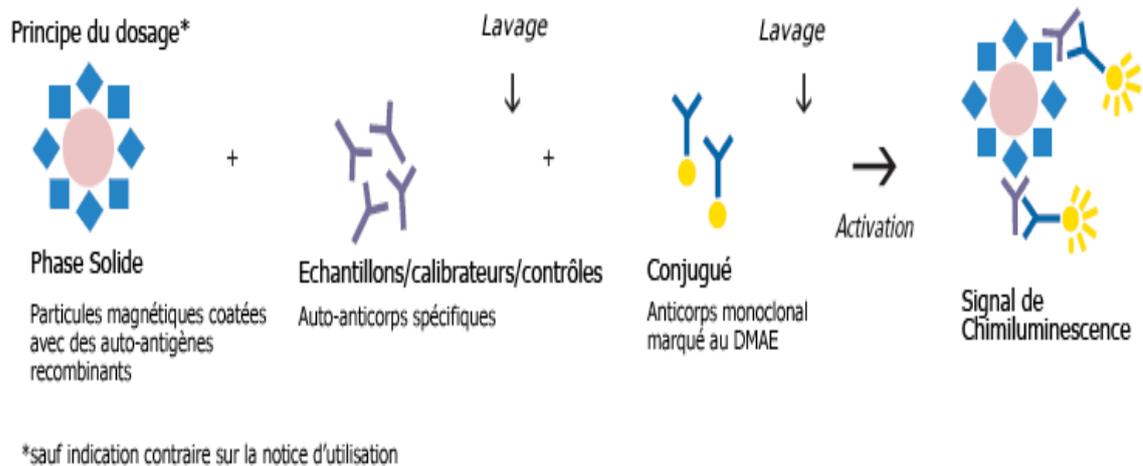
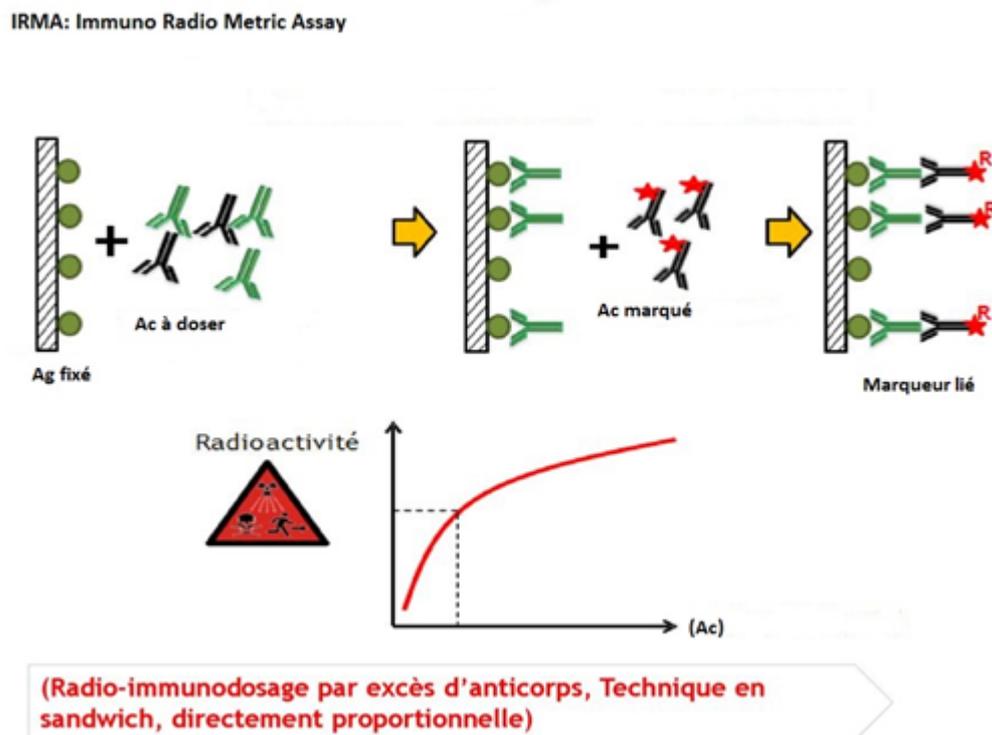


Figure 18 : Principe de dosage des anti-TPO par méthode CMIA ^[228].

6.2.3.2- Dosage des anti-hTg

La détermination quantitative des Ac anti-hTg, a été effectuée avec une méthode radio-immunologique de type immunoradiométrique (IRMA), dite aussi en « sandwich » (Figure 19). Les dosages ont été effectués avec la trousse du fournisseur Beckman-Coulter. Le dosage est réalisé en deux étapes; tout d'abord, les échantillons sont incubés dans des tubes enduits de hTg. Les Ac anti-hTg, le cas échéant, se lient à l'hTg immobilisée, ensuite un lavage avec aspiration des tubes est réalisé, par la suite un traceur radioactif (^{125}I) est ajouté. Après une deuxième incubation, un second lavage suivi d'une aspiration est effectué, afin d'éliminer les Ac marqués non liés. La radioactivité liée est mesurée à l'aide d'un compteur gamma automatique à 05 détecteurs (modèle, Wizard 2470. Perkin Elmer). La concentration des Ac anti-hTg présents dans l'échantillon est directement proportionnelle à la radioactivité.

La sensibilité analytique est de 2,02 UI/mL, la sensibilité fonctionnelle est de 19,7 UI/mL.



L'Ac à doser se lie aux Ag fixés, ensuite, l'Ac est révélé par un deuxième Ac marqué (qui se fixe sur un autre épitope) On mesure ainsi, le signal émis par la fraction liée du conjugué qui est proportionnel à la concentration en Ac à doser.

Figure 19 : Principe du dosage des anti-hTg par méthode IRMA ^[229].

6.2.4- Dosage des paramètres biochimiques

Le dosage de la calcémie totale, des phosphatases alcalines, de l'albuminémie, du phosphore, de la glycémie, de l'urémie, de la créatininémie et des transaminases, a été réalisé sur l'automate « Indiko de Thermo scientific », utilisant le principe de dosage colorimétrique.

- Les seuils de normalité des variables biologiques sont reportés dans le Tableau IX.

Tableau IX : Intervalles et seuils de normalité des paramètres biologiques.

Paramètres	Méthode de dosage	Se analytique	Se fonctionnelle	Normes
TSH (μUI/mL)	CMIA	≤ 0,0025	≤ 0,01	[0,35 – 4,94]
FT4 (pmol/L)	CMIA	3,60	5,14	[09 – 19,04]
Anti-TPO (UI/mL)	CMIA	0,16	0,5	< 5,61
Anti-hTg (UI/mL)	IRMA	2,02	19,7	< 30
25(OH)D (ng/mL)	CMIA	3,1	8	[30 – 80]
PTH (pg/mL)	CMIA	≤ 1	≤ 5	[15 – 68,30]
Calcémie (mmol/L)	Colorimétrie	/	/	[2,02 – 2,50]
Phosphorémie (mmol/L)	Colorimétrie	/	/	[0,60 – 1,80]
Albuminémie (g/L)	Colorimétrie	/	/	[35 – 50]
Protidémie (mmol/L)	Colorimétrie	/	/	[65 – 80]
PAL (U/L)	Colorimétrie	/	/	[33 – 90]

Se : sensibilité.

6.2.5- Contrôle de qualité des dosages

Pour tracer la courbe d'étalonnage, le dosage des calibrateurs de concentrations connues (solutions étalons fournies par le fabricant), a été réalisé en double. Cette courbe, permet de déterminer la concentration inconnue d'un Ag ou d'un Ac dans le sérum du malade.

Un coefficient de variations de plus 10% entre les deux tubes, fait rejeter cet étalon et un autre point est refait. Pour les échantillons de patients et les sérums contrôles, les dosages ont été réalisés en double avec la méthode IRMA et en simple avec la méthode automatisée de type CMIA. Les paramètres biochimiques par méthode colorimétrique ont également été dosés en simple (dosage automatisé).

Les sérums contrôles de concentrations connues (niveau bas, moyen et haut), fournis par le fabricant, ont été utilisés dans chaque série de dosage et traités de la même manière que les échantillons de patients. Ils ont été positionnés de manière aléatoire pour la méthode IRMA et au début de la série dans la méthode CMIA et colorimétrique selon la procédure recommandée par le fournisseur. Une valeur dépassant le seuil d'avertissement (moyenne \pm 02 écarts types), fait rejeter la séance de dosage.

7- Analyse des données

7.1- Génération des variables

La variable âge est stratifiée et regroupée en 04 classes par tranche de 10 ans.

La variable IMC exprimée en kg/m² est calculée par la formule suivante :

$$\text{IMC} = \text{poids en kg} / \text{taille au carré.}$$

Les classes d'IMC définies selon l'OMS sont :

- ▶ Inférieur à 18,5 → maigre.
- ▶ entre 18,5 et 24,9 → corpulence normale.
- ▶ entre 25 et 29,9 → surcharge pondérale.
- ▶ entre 30 et 39,9 → obésité.
- ▶ supérieur à 40 → obésité morbide.

La variable parité, correspond au nombre de grossesses (gestité), est divisée en 03 classes :

- ▶ nullipare.
- ▶ de 01 à 03 grossesses.
- ▶ plus de 04 grossesses.

La variable « antécédents familiaux de pathologies thyroïdiennes », qu'elle soit d'origine auto-immune ou non est une variable binaire (0/1).

La saison de prélèvement : variable binaire, correspondant à 02 périodes saisonnières :

- ▶ la période Printemps-Eté, entre le mois d'avril et septembre.
- ▶ la période Automne-Hiver entre le mois d'octobre et mars.

La variable, durée d'exposition solaire est une variable binaire. Elle a été définie comme suit : Etre exposé au moins 30 min, 2 à 3 fois par semaine (jambes, visage et bras, entre dix et quinze heures) ^[230,231].

La variable couleur de peau : les 03 types de teints adoptés dans ce travail sont le :

- ▶ teint blanc.
- ▶ teint mat et/ou brun.
- ▶ teint noire.

L'appréciation de la couleur de peau s'est faite au simple regard.

La variable « activité physique » est une variable binaire divisée en 02 classes :

- ▶ absence d'activité physique.
- ▶ présence d'activité physique.

Selon l'OMS, elle est définie comme tout mouvement produit par les muscles squelettiques, responsable d'une augmentation de la dépense énergétique.

Les recommandations pour un adulte âgé de 18 à 64 ans sont de pratiquer au moins 150 minutes au cours de la semaine, d'activité d'endurance, d'intensité modérée ou au moins 75 minutes d'activité d'endurance, d'intensité soutenue, ou une combinaison équivalente d'activité d'intensité modérée et soutenue. Dans notre travail, une marche de 30 min / j à raison de 05 fois /semaine ou la pratique d'une activité sportive régulière, a été considérée comme suffisante.

La variable tenue vestimentaire (port du voile) est une variable binaire, correspond à une tenue couvrant le corps de la femme avec le port d'un foulard, visage et mains découverts.

La variable Vit D a été classée selon 04 seuils selon les recommandations de la Société Américaine d'Endocrinologie (USES) (Tableau X).

Tableau X: Classification des seuils de 25(OH)D selon USES (2011) ^[6].

Taux de 25(OH)D ng/mL	
Carence	< 10
Déficit modéré	10 - 20
Insuffisance	20 - 30
Seuil optimal	> 30

La variable calcémie corrigée (Ca_c) à l'albuminémie (A), a été calculée selon la formule suivante : $Ca_c = Ca_{\text{mesurée}} - 0,025 (A - 40)$ [232].

avec $Ca_{\text{mesurée}}$ en mmol/L et A en g/L.

L'hypothyroïdie biologique a été classée en deux modalités (1/2), en fonction de la TSH et de la FT4. La stratification a été réalisée par rapport aux seuils de normalité de chaque variable en fonction de la méthode de dosage utilisée dans cette étude :

Hypothyroïdie frustrée : TSH > 4,94 μ UI/mL avec FT4 normale (9-19 pmol/L)

Hypothyroïdie avérée : TSH > 4,94 μ UI/mL avec FT4 basse (< 9 pmol/L)

7.2- Analyse statistique

7.2.1- Logiciel utilisé

La saisie, le contrôle et l'analyse statistique des données sont réalisés à l'aide du logiciel Statistical Package for the Social Sciences-USA (SPSS), version 21.

7.2.2- Analyse descriptive

L'analyse descriptive des variables quantitatives, s'est faite par la moyenne comme indicateur de tendance centrale \pm écart-types, la médiane ainsi que la détermination des intervalles de confiance (95%). Pour les variables qualitatives, l'analyse descriptive est exprimée en pourcentage. Les données ont également été représentées sous forme de graphiques.

7.2.3- Analyse univariée

Le test de Student pour deux échantillons indépendants et l'analyse de la variance ANOVA ont été utilisés pour la comparaison des variables continues ; le test non paramétrique de Kruskal-Wallis a été effectué pour la comparaison de petits groupes. La comparaison des pourcentages est faite deux à deux par le test du khi-deux (χ^2) de Pearson.

7.3.4- Analyse bivariée

Le degré d'association entre deux variables quantitatives a été évalué par le test de corrélation de Pearson. Le test de corrélation de Spearman a également été utilisé pour évaluer cette association dans deux groupes de faibles effectifs ; une valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. Le « ***p*** » significatif est mentionné en gras et en italique.

7.3.5- Analyse multivariée

Dans le cadre de l'étude multivariée, la relation entre la variable dépendante (à expliquer) et les variables indépendantes (explicatives) a été testée par une analyse multivariée.

Nous avons utilisé la régression logistique pour expliquer le lien entre la variable dépendante présentée sous forme binaire (0/1) et des variables indépendantes quantitatives et qualitatives binaires (0/1). Nous avons adopté la méthode descendante pas à pas de Wald.

Nous avons également utilisé, la régression linéaire multiple pour expliquer l'association entre la variable dépendante quantitative et des variables indépendantes quantitatives.

Le seuil de signification retenu pour l'introduction dans le modèle est $p \leq 0,20$.

CHAPITRE III : RESULTATS

1- Caractéristiques descriptives de la population d'étude

Entre le 01 Janvier 2015 et le 31 Décembre 2017, cent cinquante-cinq (155) cas de thyroïdite d'Hashimoto et 155 témoins ont été inclus dans l'étude.

1.1- Données sociodémographiques

1.1.1-Origine géographique

La Wilaya de Tlemcen compte vingt daïras chacune comprenant plusieurs communes pour un total de cinquante-trois communes (Annexe 5).

Les cas et témoins (n = 310), sont tous issus de la Wilaya de Tlemcen dont plus de la moitié provenaient de la Daïra de Tlemcen (chef-lieu), avec respectivement :

60% de cas vs 56 % de témoins (Figure 20).

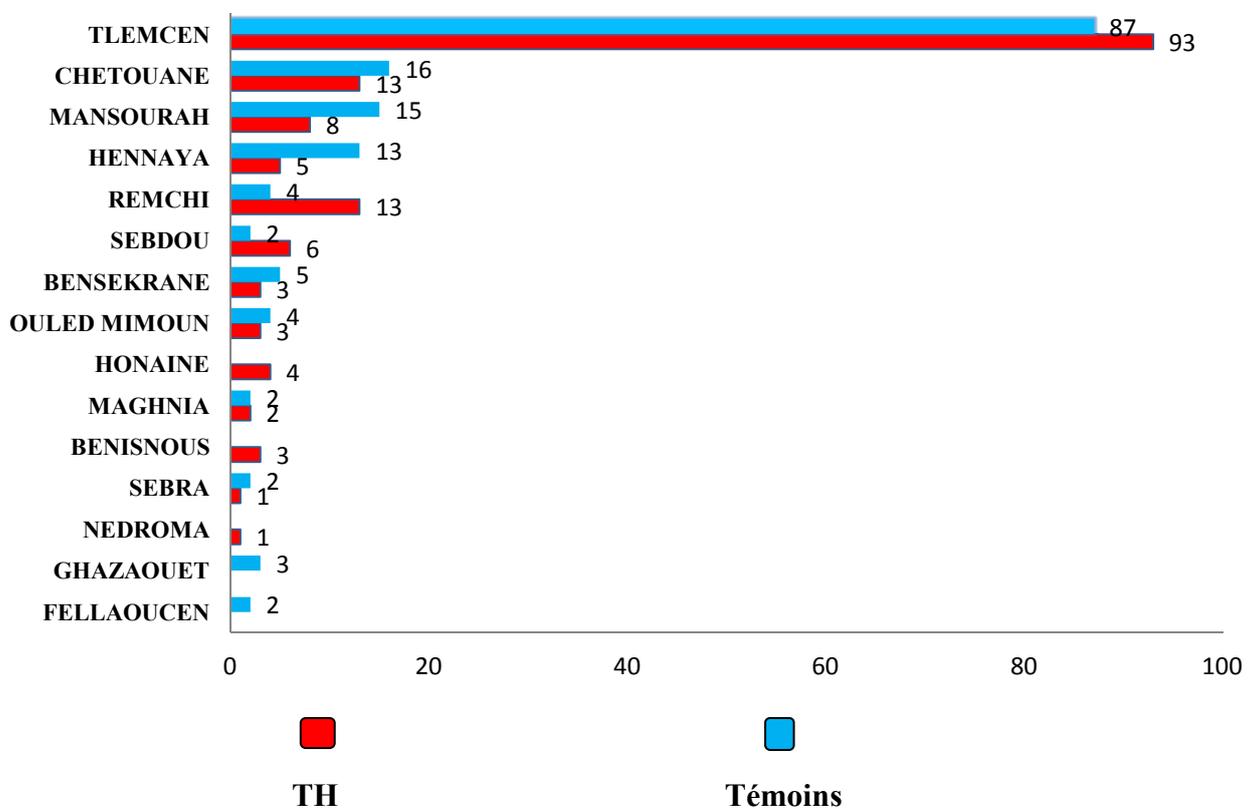


Figure 20 : Population d'étude : répartition géographique par Daïra.

1.1.2- Sexe

La répartition des 02 groupes selon le sexe, montre une prédominance féminine (93%) avec un sex-ratio de 0,07 (Figure 21).

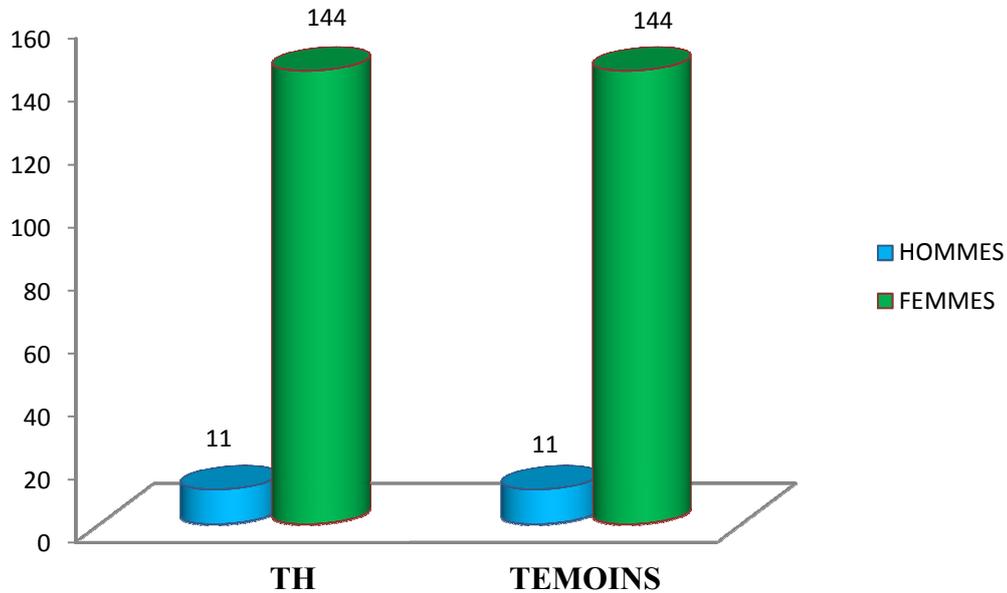


Figure 21 : Répartition de la population d'étude en fonction du sexe.

1.1.3- Âge

L'âge moyen de notre population d'étude est de $40,76 \pm 12,32$ ans avec $40,47 \pm 12,46$ chez les femmes vs $44,64 \pm 9,67$ chez les hommes.

Dans le groupe TH, la moyenne d'âge est de $40,78 \pm 12,40$ ans [extrêmes 18-73 ans] avec $40,49 \pm 12,54$ chez les femmes vs $44,64 \pm 10,14$ chez les hommes.

Dans le groupe témoin, l'âge moyen est de $40,75 \pm 12,27$ ans [extrêmes 18-71 ans] avec $40,45 \pm 12,42$ chez les femmes vs $44,64 \pm 9,66$ chez les hommes (Tableau XI).

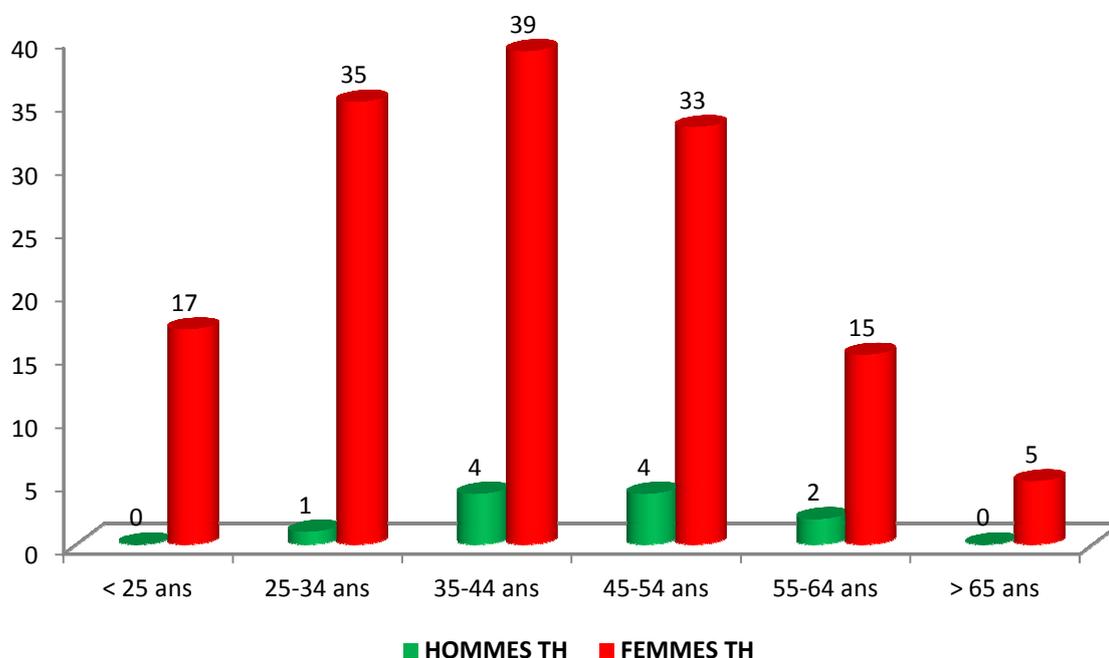
Tableau XI : Moyenne d'âge de la population d'étude en fonction du statut et du sexe.

Statut	Age : Moy ± ET (années)			p
	Total	Femmes	Hommes	
Population d'étude (n= 310)	40,76 ± 12,32	40,47 ± 12,46 (n = 288)	44,64 ± 9,67 (n = 22)	0,12
TH (n=155)	40,78 ± 12,40	40,49 ± 12,54 (n = 144)	44,64 ± 10,14 (n = 11)	0,28
Témoins (n=155)	40,75 ± 12,27	40,45 ± 12,42 (n = 144)	44,64 ± 9,66 (n = 11)	0,27

Moy : moyenne, ET : écart type

La répartition des cas (n = 155) en fonction des tranches d'âge et du sexe, montre que le pic de prédominance de la maladie se situe chez :

- les femmes, dans la tranche d'âge de 35 à 44 ans.
- les hommes, dans les tranches d'âge de 35 à 44 ans et 45 à 54 ans (Figure 22).

**Figure 22** : Répartition du groupe TH en fonction des tranches d'âge et du sexe.

1.2- Données anamnestiques

1.2.1- Antécédents familiaux de pathologies thyroïdiennes

Les antécédents familiaux (AF) de pathologie thyroïdiennes, qu'elles soient d'origine auto-immunes ou non, ont été retrouvés chez 34,52 % des effectifs (107/310) dont 42% dans le groupe de TH (65/155) et 27% dans le groupe témoin (42/155) avec une différence significative ($p = 0,006$) (Figure 23).

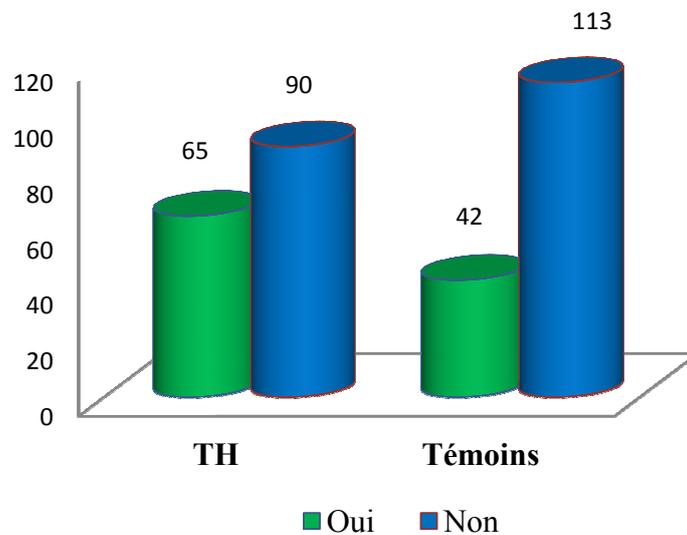


Figure 23 : Répartition de la population d'étude selon les AF de pathologies thyroïdiennes.

1.2.2- Nombre de grossesses (gestité)

La gestité dans le groupe de femmes TH et témoin est représentée sur la Figure 24.

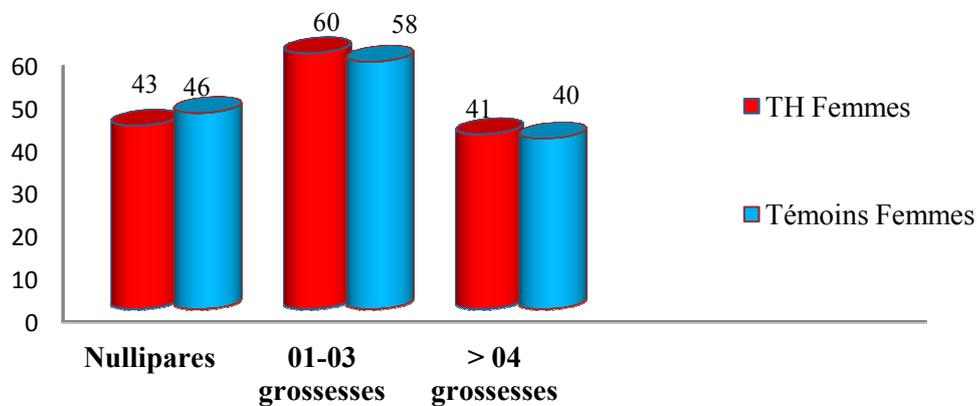


Figure 24 : Répartition de la population d'étude selon la gestité.

1.3- Données biologiques

1.3.1- Hormones thyroïdiennes périphériques

Afin d'évaluer sur le plan biologique la fonction thyroïdienne, le groupe TH et le groupe témoin a fait l'objet d'un dosage de la TSH et de la FT4.

1.3.1.1- TSH

Dans le groupe TH, la moyenne de la TSH ($\mu\text{UI/mL}$) est de $9,07 \pm 17,71$ vs $1,75 \pm 0,95$ dans le groupe témoin avec une différence significative ($p < 0,001$).

1.3.1.2- FT4

Dans le groupe TH, la moyenne de la FT4 (pmol/L) est de $12,97 \pm 2,82$ vs $13,48 \pm 1,48$ dans le groupe témoin avec une différence significative ($p = 0,04$) (Tableau XII).

Tableau XII : Moyenne de TSH et de FT4 dans la population d'étude en fonction du statut.

Population d'étude (n = 310)	Groupe TH (n=155)	Groupe Témoin (n=155)	<i>p</i>
TSH ($\mu\text{UI/mL}$) (Moy \pm ET)	$9,07 \pm 17,71$	$1,75 \pm 0,95$	<i><0,001</i>
FT4 (pmol/L) (Moy \pm ET)	$12,97 \pm 2,82$	$13,48 \pm 1,48$	<i>0,04</i>

Moy : moyenne, ET : écart type

- TSH et FT4 selon le sexe

En fonction du sexe, la différence de moyenne de la TSH entre les deux groupes n'est pas significative; pareil pour la FT4 (Tableau XIII).

Tableau XIII : Moyenne de TSH et de FT4 dans les deux groupes en fonction du sexe.

Moyenne \pm ET	Groupe TH (n=155)			Groupe Témoin (n=155)		
	F (n= 144)	H (n=11)	p	F (n= 144)	H (n=11)	p
TSH (μ UI/mL)	9,45 \pm 18,29	4,14 \pm 3,99	0,34	1,76 \pm 0,96	1,60 \pm 0,87	0,60
FT4 (pmol/L)	12,88 \pm 2,84	14,09 \pm 2,38	0,17	13,45 \pm 1,49	13,82 \pm 1,26	0,42

Moy : moyenne, ET : écart type, F : femmes, H : hommes

1.3.1.3- Groupe TH en hypothyroïdie biologique

Le pourcentage de patients TH présentant une hypothyroïdie biologique frustrée est de 31,6% (49/155), il est de 9,03 % (14/155) pour les patients avec hypothyroïdie biologique avérée. La différence de moyenne entre les deux groupes est très significative ($p < 0,0001$) (Tableau XIV).

Tableau XIV : Moyenne de la TSH dans le groupe TH selon le stade d'hypothyroïdie biologique.

TSH	Groupe TH en Hypothyroïdie frustrée (n= 49/155)	Groupe TH en Hypothyroïdie avérée (n= 14/155)	p
Moy \pm ET (μ UI/mL)	9,61 \pm 6,54	49,81 \pm 38,23	$< 0,0001$

Moy : moyenne, ET : écart type

1.3.2- Marqueurs de l'auto-immunité thyroïdienne (anti-TPO et anti-hTg)

Tous les sujets inclus dans l'étude (cas et témoins), ont bénéficié d'un dosage sérique des anti-TPO et des anti-hTg ; une valeur supérieure aux limites de normalité est considérée comme positive. Tous les témoins ont un taux d'anticorps négatif.

La prévalence selon la présence ou l'absence d'anticorps dans le groupe de cas est reportée dans le Tableau XV.

Tableau XV : Prévalence des anti-TPO et anti-hTg dans le groupe TH.

	Groupe TH (n=155)			
	anti-TPO		anti-hTg	
	Présents	Absents	Présents	Absents
Nombre	131	24	107	48
%	84,52	15,48	69,03	30,97

1.3.2.1- Moyenne des anti-TPO et anti-hTg dans les deux groupes

La moyenne des anti-TPO (UI/mL) dans le groupe TH et témoin est respectivement de $446,44 \pm 562,63$ vs $0,67 \pm 0,56$ avec une différence significative ($p < 0,001$).

Pour les anti-hTg (UI/mL), la moyenne est respectivement de $151,14 \pm 376,40$ dans le groupe TH vs $15,30 \pm 3,73$ dans le groupe témoin avec une différence significative ($p < 0,001$) (Tableau XVI).

Tableau XVI : Moyenne des anti-TPO et anti-hTg en fonction du statut.

Anticorps (UI/mL)	Groupe TH (n=155)	Groupe Témoin (n=155)	<i>p</i>
anti-TPO (Moy ± ET)	$446,44 \pm 562,63$	$0,67 \pm 0,56$	< 0,001
anti-hTg (Moy ± ET)	$151,14 \pm 376,40$	$15,30 \pm 3,73$	< 0,001

Moy : moyenne, ET : écart type

1.3.2.2- Moyenne des anti-TPO et anti-hTg en fonction du sexe

Selon le sexe, la moyenne des anti-TPO et anti-hTg dans le groupe TH est plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes sans différence significative.

Pour les anti-TPO, la moyenne est respectivement de $458,43 \pm 577,81$ vs $289,43 \pm 267,23$.

Pour les anti-hTg, elle est de $155,34 \pm 387,88$ vs $96,17 \pm 163,71$ (Tableau XVII).

Tableau XVII : Moyenne des anti-TPO et anti-hTg dans le groupe TH selon le sexe.

	Groupe TH			
	Anti-TPO (UI/mL)		Anti-hTg (UI/mL)	
	Moy ± ET	<i>p</i>	Moy ± ET	<i>p</i>
Femmes (n=144)	458,43 ± 577,81	0,34	155,34 ± 87,88	0,61
Hommes (n=11)	289,43 ± 267,23		96,17 ± 163,71	

Moy : moyenne, ET : écart type

1.3.2.3- Moyenne des anti-TPO et anti-hTg par tranche d'âge

La moyenne des anti-TPO la plus élevée dans le groupe TH, se situe dans la tranche d'âge entre 55 et 64 ans, mais la différence reste non significative (Tableau XVIII).

Tableau XVIII : Moyenne des anti-TPO selon les tranches d'âge dans le groupe TH.

Tranches d'âge (ans)	Groupe TH (n=155)	Présence anti-TPO (n= 131)	Moy ± ET (UI/mL)	<i>p</i>
< 25	17	16	461,01 ± 591,56	0,55
25-34	36	29	426,32 ± 565,63	
35-44	43	35	443,58 ± 571,08	
45-54	37	32	349,38 ± 458,64	
55-64	17	15	738,66 ± 715,41	
> 65	5	04	291,02 ± 371,82	

Moy : moyenne, ET : écart type

Nous notons également que la moyenne des anti-hTg dans le groupe TH est plus élevée dans la tranche d'âge de 25 à 34 ans, sans différence significative (Tableau XIV).

Tableau XVIV : Moyenne des anti-hTg selon les tranches d'âge dans le groupe TH.

Tranches d'âge (ans)	Groupe TH (n=155)	Présence anti-hTg (n= 107)	Moy ± ET (UI/mL)	<i>p</i>
< 25	17	13	118,19 ± 148,02	0,56
25-34	36	28	256,72 ± 679,87	
35-44	43	36	122,21 ± 187,94	
45-54	37	16	138,59 ± 293,44	
55-64	17	11	75,68 ± 78,20	
> 65	05	03	101,32 ± 98,22	

Moy : moyenne, ET : écart type

1.3.2.4- Moyenne des anti-TPO et anti-hTg selon le seuil de vitamine D

En fonction des seuils de 25(OH)D, la moyenne des anti-TPO et des anti-hTg, augmente selon le stade d'hypovitaminose D mais la différence reste non significative (Tableau XX). Cependant, une stratification des anti-TPO en fonction du seuil de carence en Vit D [25(OH)D < 10 ng/mL], montre une différence significative entre les 02 groupes ($p=0,04$) ; cette différence de significativité, n'est pas retrouvée pour les anti-hTg (Tableau XXI).

Tableau XX : Moyenne des anti-TPO et anti-hTg selon les seuils de 25(OH)D dans le groupe TH.

Seuil de 25(OH)D (ng/mL)	N	anti-TPO (UI/mL)		anti-hTg (UI/mL)	
		Moy ± ET	<i>p</i>	Moy ± ET	<i>p</i>
Carence	71	545,20 ± 640,96	0,21	168,71 ± 380,86	0,50
Déficit modéré	72	384,49 ± 501,86		144,33 ± 399,32	
Insuffisance	10	307,69 ± 288,64		96,09 ± 171,61	
Seuil optimal	02	34,45 ± 47,72		48,02 ± 41,93	

Moy : moyenne, ET : écart type, N : nombre

Tableau XXI : Moyenne des anti-TPO et anti-hTg selon le seuil de carence en 25(OH)D dans le groupe TH.

Seuil de 25(OH)D (ng/mL)	N	anti-TPO (UI/mL) (n = 155)		anti-hTg (UI/mL) (n = 155)	
		Moy ± ET	<i>p</i>	Moy ± ET	<i>p</i>
< 10	71	545,20 ± 640,96	0,04	168,71 ± 380,86	0,59
≥ 10	84	367,01 ± 477,35		136,30 ± 374,24	

Moy : moyenne, ET : écart type, N : nombre

1.3.3- Vit D

1.3.3.1- Moyenne de la 25(OH)D dans la population d'étude

La moyenne de la 25(OH)D dans notre population d'étude est de $12,23 \pm 6,50$ ng/mL avec 98 % des sujets (n = 310) ayant un taux insuffisant (< 30 ng/mL) ; ceci témoigne de la forte prévalence d'hypovitaminose D dans notre effectif.

1.3.3.2- Moyenne de la 25(OH)D dans les deux groupes

Les taux moyens de 25(OH)D dans le groupe TH et le groupe témoin sont de $11,45 \pm 5,16$ ng/mL vs $13,02 \pm 7,54$ ng/mL respectivement, avec une différence significative ($p = 0,03$) (Tableau XXII).

Tableau XXII : Moyenne de la 25(OH) D dans les deux groupes.

Paramètre	Moy ± ET Groupe TH (n=155)	Moy ± ET Groupe Témoin (n= 155)	<i>p</i>
25(OH)D (ng/mL)	11,45 ± 5,16	13,02 ± 7,54	0,03

Moy : moyenne, ET : écart type

1.3.3.3- Moyenne de la 25(OH)D dans les deux groupes selon les seuils d'hypovitaminose D.

Selon le stade du déficit en Vit D, les différences de moyennes entre les deux groupes sont significatives (Tableau XXIII).

Tableau XXIII : Moyenne de la 25(OH)D dans les deux groupes selon les seuils de Vit D.

Seuil de 25(OH)D (ng/mL)	Groupe TH (n=155)			Groupe Témoin (n=155)		
	Moy ± ET	N (%)	<i>p</i>	Moy ± ET	N (%)	<i>p</i>
Carence	7,76 ± 1,40	71 (45,8)	< 0,001	7,61 ± 1,49	61 (39,35)	< 0,001
Déficit modéré	12,82 ± 2,35	72 (46,45)		13,26 ± 2,48	73 (47,1)	
Insuffisance	23,18 ± 2,19	10 (6,45)		24,44 ± 2,72	17 (10,97)	
Seuil optimal	34,20 ± 3,53	2 (1,29)		42,7 ± 13,57	4 (2,58)	

Moy : moyenne, ET : écart type

Pour un seuil de 25(OH)D < 30 ng/mL, 98% des cas sont en insuffisance vs 97% de témoins. La répartition des effectifs en fonction des seuils de 25(OH)D est représentée dans la Figure 25.

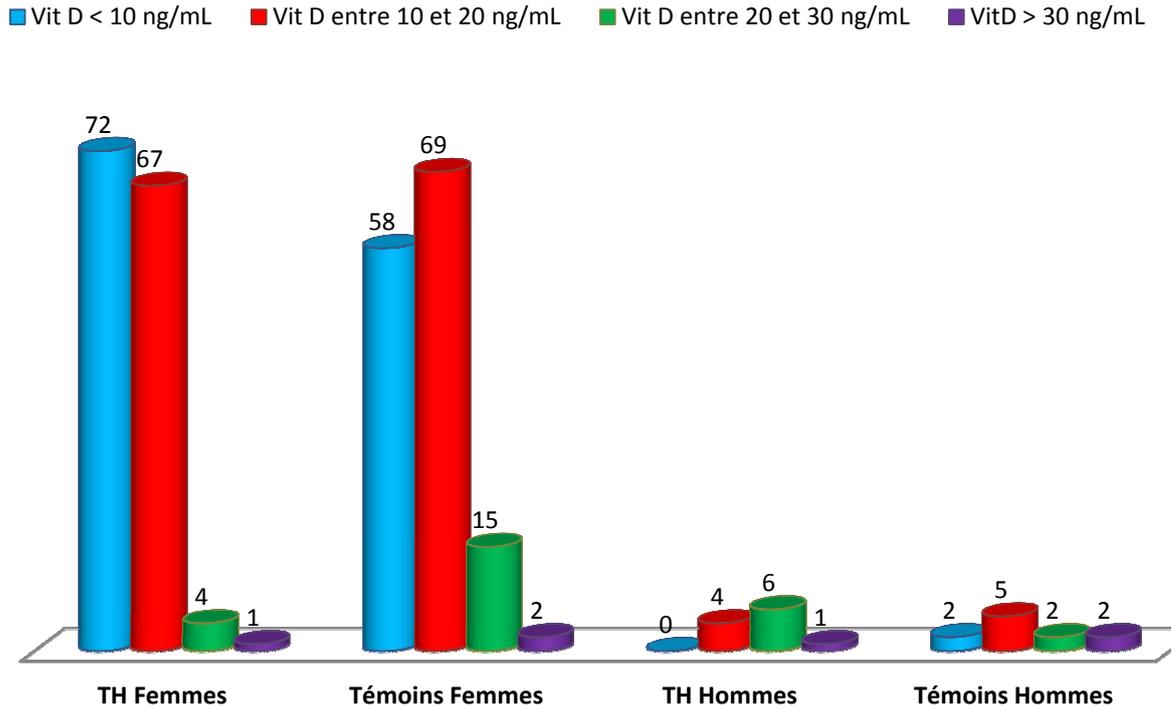


Figure 25 : Répartition de la population d'étude en fonction des seuils de 25(OH)D.

1.3.3.4- Moyenne de la 25(OH)D selon le stade d'hypothyroïdie biologique.

Selon la profondeur de l'hypothyroïdie biologique, la carence en 25(OH)D dans le groupe TH, semble être plus prononcée chez les patients en hypothyroïdie avérée par rapport à ceux présentant une hypothyroïdie frustrée, mais la différence reste non significative (Tableau XXIV).

Tableau XXIV : Moyenne de la 25(OH)D dans le groupe TH selon le stade d'hypothyroïdie biologique.

Stade d'hypothyroïdie biologique (Groupe TH)	Moy \pm ET 25(OH)D (ng/mL)	<i>p</i>
Hypothyroïdie frustrée (n=49/155)	11,64 \pm 4,32	0,11
Hypothyroïdie avérée (n= 14/155)	9,72 \pm 2,19	

Moy : moyenne, ET : écart type

1.3.4- Parathormone (PTH)

Le taux moyen de PTH (pg/mL) dans le groupe TH est de $81,54 \pm 32,67$ vs $75,80 \pm 29,39$ dans le groupe témoin. On remarque que les taux moyens de PTH sont plus élevés chez le groupe TH par rapport au groupe témoin, mais la différence reste non significative (Tableau XXV).

Tableau XXV : Moyenne de la PTH dans les deux groupes.

PTH (pg/mL)	Groupe TH (n=155)	Groupe Témoin (n=155)
Moy \pm ET	$81,54 \pm 32,67$	$75,80 \pm 29,39$
<i>p</i>	0,10	

Moy : moyenne, ET : écart type

Selon le sexe, on note que la moyenne de PTH est plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes dans les deux groupes, mais la différence reste non significative (Tableau XXVI).

Tableau XXVI : Moyenne de la PTH dans les deux groupes en fonction du sexe.

PTH (pg/mL)	Groupe TH (n=155)		Groupe Témoin (n=155)	
	Femmes (n= 144)	Hommes (n=11)	Femmes (n= 144)	Hommes (n=11)
Moy \pm ET	$82,52 \pm 32,48$	$68,69 \pm 33,98$	$76,62 \pm 29,49$	$65,05 \pm 26,97$
<i>p</i>	0,17		0,21	

Moy : moyenne, ET : écart type

1.3.5- Bilan phosphocalcique et phosphatases alcalines

L'ensemble de l'effectif (n = 310), a bénéficié d'un dosage de calcémie totale corrigée par l'albuminémie, une phosphorémie (P) ainsi que d'un dosage des phosphatases alcalines (PAL). Le taux moyen de ces paramètres dans les deux groupes, est reporté sur le Tableau XXVII. Nous notons une différence de moyenne significative de la calcémie corrigée entre le groupe TH et le groupe témoin, $p = 0,02$. Par contre, pas de différence significative pour la phosphorémie et les PAL.

Tableau XXVII : Moyenne de la calcémie corrigée, du P et des PAL dans les deux groupes.

Paramètre	Groupe TH (n= 155) Moy ± ET	Groupe Témoin (n= 155) Moy ± ET	p
Calcémie corrigée (mmol/L)	2,18 ± 0,15	2,13 ± 0,17	0,02
P (mmol/L)	1,05 ± 0,19	1,04 ± 0,18	0,58
PAL (UI/L)	72,23 ± 16,88	75,15 ± 17,69	0,13

Moy : moyenne, ET : écart type, P : phosphore

Les principales caractéristiques biologiques retrouvées dans les deux groupes, sont résumées dans le Tableau XXVIII.

Tableau XXVIII : Tableau récapitulatif des caractéristiques descriptives des deux groupes.

Variable	TH (n = 155)	Témoins (n = 155)	p
Âge (années)	40,78 ± 12,40	40,75 ± 12,27	0,98
Sexe (H/F)	11/155	11/155	/
IMC (kg/m ²)	27,71 ± 5,29	27,46 ± 5,14	0,68
25(OH)D (ng/mL)	11,45 ± 5,16	13,02 ± 7,54	0,03
FT4 (pmol/L)	12,97 ± 2,82	13,48 ± 1,48	0,000
TSH (µUI/mL)	9,07 ± 17,71	1,75 ± 0,95	0,000
Anti-TPO (UI/mL)	446,44 ± 562,53	0,67 ± 0,56	0,000
Anti-hTg (UI/mL)	151,14 ± 376,40	15,30 ± 3,73	0,000
Calcémie corrigée (mmol/L)	2,18 ± 0,15	2,13 ± 0,17	0,02
P (mmol/L)	1,05 ± 0,19	1,04 ± 0,18	0,58
PTH (pg/mL)	81,54 ± 32,67	75,80 ± 29,39	0,10
PAL (U/L)	72,23 ± 16,88	75,15 ± 17,69	0,13

1.4- Déterminants influençant le statut de la vitamine D

1.4.1- Sexe

Dans notre population d'étude, la moyenne de la 25(OH)D (ng/mL), est plus élevée chez les hommes par rapport aux femmes.

Elle est respectivement de $20,22 \pm 9,06$ vs $11,62 \pm 5,85$ avec une différence significative ($p = 0,000$) (Tableau XXIX).

Tableau XXIX : Moyenne de 25(OH)D dans la population d'étude en fonction du sexe.

	25(OH)D (ng/mL)	
	Moy \pm ET	<i>p</i>
Femmes (n=288)	11,62 \pm 5,85	0,000
Hommes (n=22)	20,22 \pm 9,06	

Moy : moyenne, ET : écart type

En fonction du statut et du sexe, les taux de 25(OH)D (ng/mL) sont également plus élevés chez les hommes comparativement aux femmes avec une différence significative (Tableau XXX).

Tableau XXX : Moyenne de la 25(OH)D dans les deux groupes en fonction du sexe et du statut.

25(OH)D (ng/mL)	Groupe TH		Groupe Témoin	
	Femmes (n = 144)	Hommes (n = 11)	Femmes (n = 144)	Hommes (n = 11)
Moy \pm ET	10,74 \pm 4,27	20,70 \pm 6,92	12,51 \pm 6,99	19,74 \pm 11,13
<i>p</i>	0,000		0,002	

Moy : Moyenne, ET : écart type

1.4.2- Âge

Les femmes (n = 288) ont été subdivisées en deux groupes selon l'âge présumé de la ménopause : âge compris entre 18 et 49 ans et âge supérieur ou égal à 50 ans.

Pour les hommes (n = 22), l'âge de 45 ans a été choisi comme seuil de stratification afin d'homogénéiser les groupes.

Pour les femmes, on remarque une diminution des taux de 25(OH)D chez les plus de 50 ans par rapport à celles qui ont moins de 50 ans, sans différence significative.

Pour les hommes, pas de différence significative en fonction de l'âge (Tableau XXXI).

Tableau XXXI : Moyenne de 25(OH)D dans la population d'étude en fonction de l'âge et du sexe.

25(OH)D	Population d'étude (n= 310)			
	Femmes (n= 288)		Hommes (n=22)	
	< 50 ans (n = 217)	≥ 50 ans (n = 71)	< 45 ans (n = 11)	≥ 45 ans (n = 11)
Moy± ET (ng/mL)	11,88± 5,25	10,83 ± 7,37	18,54 ± 7,90	21,90 ± 10,18
<i>p</i>	0,18		0,43	

Moy : Moyenne, ET : écart type

1.4.3- IMC

Le groupe de cas et le groupe témoin ont été appariés selon l'IMC.

Selon les différentes classes d'IMC, 32,26% de l'échantillon total (n=310) à une corpulence normale et 67,74% à un IMC supérieur à 25 dont 37,42% en surpoids, 28,06% obèses et 2,26% en obésité morbide.

Aucun cas de maigreur n'a été noté dans notre échantillon (Tableau XXXII).

La moyenne d'IMC dans le groupe TH et témoin est respectivement de :

27,71 ± 5,29 vs 27,46 ± 5,14 ; p = 0,68 (Tableau XXXIII).

On note que l'IMC moyen chez les femmes est plus élevé que pour les hommes avec une différence à la limite de la significativité (p = 0,05).

Tableau XXXII : Distribution de la population d'étude selon les classes d'IMC.

Classes IMC (kg/m ²)	Population d'étude (n = 310)		Groupe TH (n = 155)		Groupe Témoin (n = 155)	
	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Corpulence normale	100	(32,26)	50	(16,13)	50	(16,13)
Surcharge pondérale	116	(37,42)	58	(18,71)	58	(18,71)
Obésité	87	(28,06)	44	(14,19)	43	(13,87)
Obésité morbide	7	(2,26)	03	(0,97)	04	(1,29)

Tableau XXXIII : Moyenne de l'IMC dans la population d'étude selon le statut et le sexe.

IMC (kg/m ²)	Population d'étude (n= 310)			
	TH (n=155)	Témoins (n=155)	Femmes (n = 288)	Hommes (n = 22)
Moy ± ET	27,71 ± 5,29	27,46 ± 5,14	27,75 ± 5,30	25,50 ± 3,21
p	0,68		0,05	

Moy : moyenne, ET : écart type, IMC : indice de masse corporelle

1.4.4- Saison de prélèvement

Le recrutement des cas et des témoins s'est déroulé sur deux périodes saisonnières :

La période Printemps-Eté, soit 22% des effectifs (68/310) et la période Automne-Hiver, soit 78% (242/310) (Figure 26).

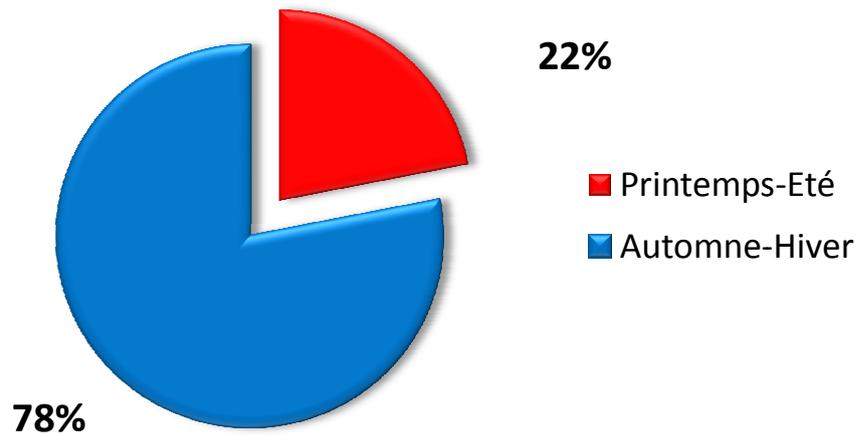


Figure 26 : Répartition de la population d'étude selon la saison de prélèvement.

1.4.5- Couleur de peau (phototype)

Dans le groupe de cas, 29,67% (46/155) sont de teint blanc et 70,33% (109/155) sont de teint mat et/ou brun.

Dans le groupe témoin, 28,38% (44/155) sont de teint blanc et 71,62% (111/155) sont de teint mat et/ou brun.

Aucun cas de teint noir ne s'est présenté dans notre échantillon (Figure 27).

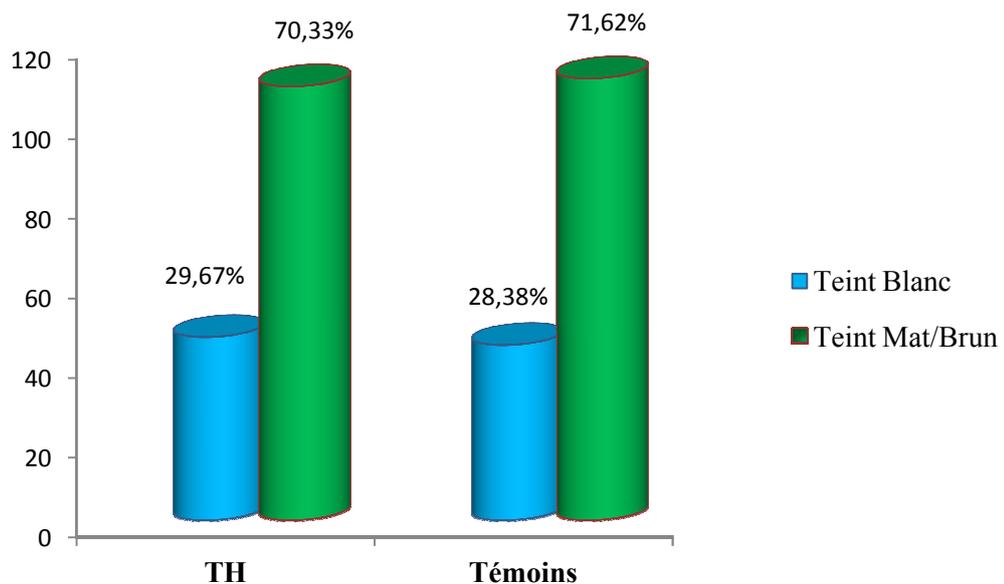


Figure 27: Répartition de la population d'étude selon le statut et la couleur de peau.

1.4.6- Durée d'exposition solaire

Dans cette étude, la durée moyenne d'exposition solaire (ES) de 30 min ou plus, 02 à 03 fois par semaine a été considérée comme suffisante.

Quatre-vingt et onze pour cent (91%) des cas et quatre-vingt-neuf pour cent (89%) des témoins ne s'exposent pas ou très peu au soleil (< 30 min), (Tableau XXXIV).

Tableau XXXIV : Répartition de la population d'étude selon le statut et la durée d'ES.

Durée d'ES	Groupe TH (n=155)	Groupe Témoin (n=155)
≥ 30 min	14 (09%)	17 (11%)
< 30 min	141 (91%)	138 (89%)

1.4.7- Port du voile

Sur les 144 cas et 144 témoins femmes incluses dans cette étude, le pourcentage de port du voile est respectivement de 97,22% dans le groupe TH (140/144) vs 93,75% dans le groupe témoin (135/144), (Figure 28).

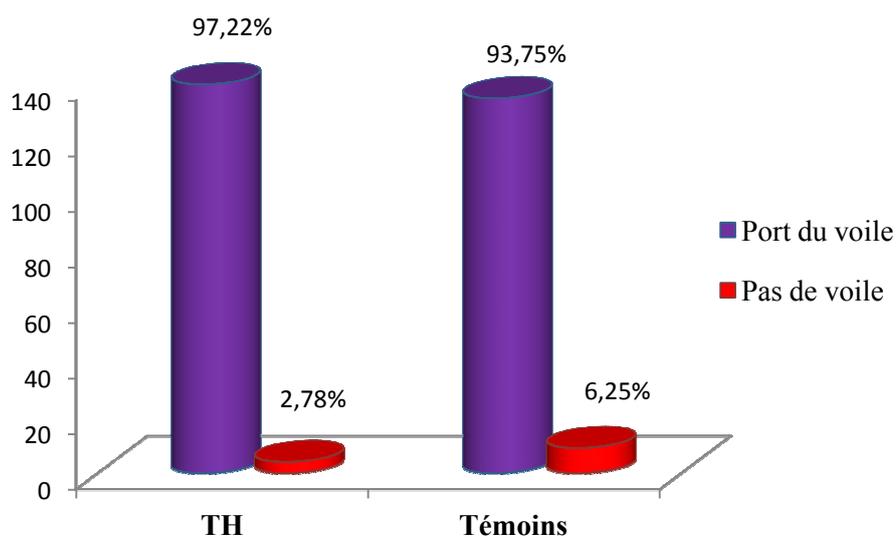


Figure 28 : Répartition de la population d'étude selon le statut et le port du voile.

1.4.8- Activité physique (AP)

Dans notre effectif, nous notons que plus de 80% des femmes et 60% d'hommes ne pratiquent aucune activité physique (Figure 29).

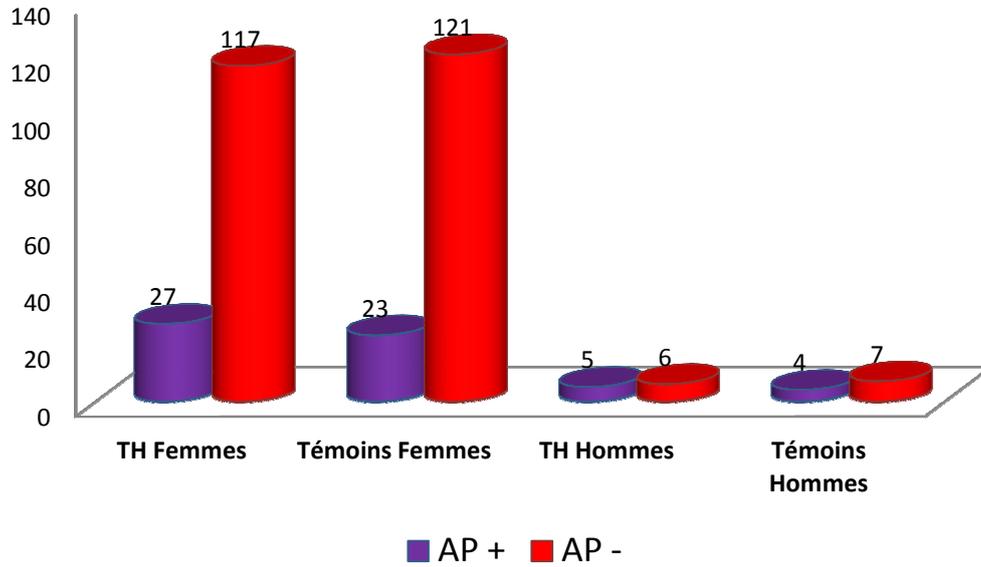


Figure 29 : Répartition de la population d'étude selon le statut et la pratique ou non de l'AP.

2- Etude analytique des associations de la vitamine D avec les différentes variables

2.1- Etude des corrélations de Vit D avec les variables qualitatives

2.1.1-Analyse univariée

2.1.1.1- Vit D et saison de prélèvement

Les cas et les témoins ont été prélevés durant la même période saisonnière, la différence de moyenne de la 25(OH)D en fonction de la saison est significative (Tableau XXXV).

Tableau XXXV : Moyenne de la 25(OH)D dans la population d'étude selon la saison de prélèvement.

Saison de prélèvement Population étude (n = 310)	25(OH)D (ng/mL)	
	Moy ± ET	<i>p</i>
Automne-Hiver (n = 242)	11,60 ± 5,17	0,001
Printemps-Eté (n = 68)	14,47 ± 9,60	

Moy : moyenne, ET : écart type

2.1.1.2- Vit D et exposition solaire

Dans notre population d'étude, la comparaison des moyennes de la 25(OH)D en fonction de la durée d'exposition solaire est reportée dans le Tableau XXXVI.

On note que les taux de Vit D sont plus élevés chez les sujets ayant une exposition solaire supérieure ou égale à 30 minutes par rapport aux sujets qui s'exposent moins de 30 minutes, avec une différence significative.

Tableau XXXVI : Moy de la 25(OH)D dans la population d'étude selon la durée d'ES.

Durée d'ES Population d'étude (n=310)	25(OH)D (ng/mL)	
	Moy ± ET	p
< 30 min (n = 279)	11,66 ± 5,44	0,000
≥ 30 min (n = 31)	17,35 ± 11,43	

Moy : Moyenne, ET : écart type, min : minutes, ES : exposition solaire.

2.1.1.3- Vit D et couleur de peau

La comparaison des moyennes en fonction de la couleur de peau, révèle un taux de 25(OH)D plus élevé chez les personnes dont le teint de peau est blanc par rapport aux personnes dont le teint est mat ou brun. La différence de moyenne est significative (Tableau XXXVII).

Tableau XXXVII : Moyenne de la 25(OH)D dans la population d'étude selon la couleur de peau.

Couleur de Peau Population d'étude (n = 310)	25(OH)D (ng/mL)	
	Moy± ET	p
Peau blanche (n = 90)	13,61 ± 6,90	0,01
Peau mate ou brune (n = 220)	11,67 ± 6,26	

Moy : Moyenne, ET : écart type

2.1.1.4- Vit D et activité physique

Selon la pratique ou pas d'une activité physique dans notre population d'étude, la moyenne de la 25(OH)D est plus élevée chez les personnes ayant une activité physique régulière comparativement à celles qui ne l'ont pas, avec une différence significative ($p < 0,01$) (Tableau XXXVIII).

Tableau XXXVIII : Moyenne de la 25(OH)D dans la population d'étude selon l'AP.

Activité physique Population d'étude (n = 310)	25(OH)D (ng/mL)	
	Moy ± ET	<i>p</i>
Présente (n = 60)	14,88 ± 8,92	< 0,01
Absente (n = 250)	11,60 ± 5,61	

Moy : Moyenne, ET : écart type, AP : activité physique.

2.1.1.5- Vit D et port du voile

Dans notre échantillon, plus de 95% des femmes portent le voile avec une moyenne de 25(OH)D inférieure au groupe de femmes non voilées ; cependant la différence reste non significative (Tableau XXXIX).

Tableau XXXIX : Moyenne de la 25(OH)D dans la population d'étude selon le port du voile.

Port du voile Effectif Femmes (n = 288)	25(OH)D (ng/mL)	
	Moy ± ET	<i>p</i>
Oui (n = 275)	11,51 ± 5,81	0,14
Non (n = 13)	13,96 ± 6,46	

Moy : Moyenne, ET : écart type

2.1.1.6- Vit D et antécédents familiaux de pathologies thyroïdiennes

Selon la présence ou pas d'AF de pathologies thyroïdiennes dans notre population d'étude, qu'elles soient d'origine auto-immune ou autres, la différence de moyenne de la 25(OH)D est non significative (Tableau XL).

Tableau XL : Moyenne de la 25(OH)D dans la population d'étude selon les AF de pathologies thyroïdiennes.

ATCD familiaux de PT Population d'étude (n = 310)	25(OH)D (ng/mL)	
	Moy ± ET	<i>p</i>
Présence (n = 107)	12,07 ± 6,96	0,75
Absence (n = 203)	12,32 ± 6,26	

Moy : moyenne, ET : écart type, ATCD : antécédents, PT : pathologies Thyroïdiennes

2.1.1.7- Vit D et gestité

Dans notre échantillon de femmes (n = 288), la différence de moyenne de la 25(OH)D selon la gestité, n'est pas significative (Tableau XLI).

Tableau XLI : Moyenne de la 25(OH)D dans la population d'étude selon la gestité.

25(OH)D (ng/mL)	Gestité (Effectif femmes : 288)		
	Nullipares (n = 89)	1-3 Grossesses (n= 117)	> 4 Grossesses (n=82)
Moy ± ET	10,93 ± 4,77	12,48 ± 5,60	11,15 ± 7,06
<i>P</i>	0,12		

Moy : moyenne, ET : écart type

- L'analyse univariée de la Vit D avec les variables qualitatives est résumée dans le Tableau XLII.

Tableau XLII : Tableau récapitulatif de l'analyse univariée de la Vit D avec les variables qualitatives.

Variables qualitatives Population d'étude		25(OH)D (ng/mL)	
		Moy \pm ET	P
Saison de prélèvement (n = 310)	Automne-Hiver (n = 242) Printemps-Eté (n = 68)	11,60 \pm 5,17 14,47 \pm 9,60	0,001
Exposition solaire (n = 310)	< 30 min (n = 279) \geq 30 min (n = 31)	11,66 \pm 5,44 17,35 \pm 11,43	0,000
Couleur de peau (n = 310)	Peau Blanche (n = 90) Peau Mate ou Brune (n = 220)	13,61 \pm 6,90 11,67 \pm 6,26	0,01
Activité physique (n = 310)	Présente (n = 60) Absente (n = 250)	14,88 \pm 8,92 11,60 \pm 5,61	< 0,01
Port du voile (n = 288)	Oui (n = 275) Non (n = 13)	11,51 \pm 5,81 13,96 \pm 6,46	0,14
ATCD familiaux de PT (n = 310)	Oui (n = 107) Non (n = 203)	12,07 \pm 6,96 12,32 \pm 6,26	0,75
Gestité (n = 288)	Nullipares (n = 89) 1-3 Grossesses (n = 117) > 4 Grossesses (n = 82)	10,93 \pm 4,77 12,48 \pm 5,60 11,15 \pm 7,06	0,12

Moy : moyenne, ET : écart type

2.1.2- Analyse multivariée

Dans l'optique d'apporter une explication à l'hypovitaminose D retrouvée dans notre population d'étude, une analyse multivariée par régression logistique a été utilisée. La variable 25(OH)D est la variable dépendante codée en mode binaire (0/1) par rapport au seuil de 30 ng/mL. Les variables indépendantes pouvant influencer la synthèse de la Vit D et introduites dans le modèle sont : l'âge, le sexe, l'IMC, l'exposition solaire, la saison de prélèvement, l'activité physique, le port de voile, la couleur de peau et la gestité.

Après l'élimination des variables ayant un $p > 0,20$ (l'âge, l'activité physique et la gestité), le dernier modèle de l'analyse, retient comme facteurs significativement associés à l'hypovitaminose D au seuil de 30 ng/mL et par ordre d'importance : le sexe masculin comme facteur protecteur ($p = 0,009$), l'exposition solaire ($p = 0,008$), la saison ($p = 0,02$) et la couleur de peau ($p = 0,04$), (Tableau XLII).

Tableau XLIII : Analyse multivariée par régression logistique avec Vit D comme facteur dépendant.

	Variables explicatives	Wald	OR	P	IC pour OR _{95%}	
					Inferieur	Supérieur
Modèle Final	Sexe	6,91	0,06	0,009	0,009 - 0,501	
	ES	7,02	22,49	0,008	2,251 - 224,803	
	Saison	5,52	14,53	0,02	1,561 - 135,422	
	Couleur de peau	4,13	10,34	0,04	1,089- 98,368	

OR : *odds ratio*, IMC : Indice de masse corporelle, ES : exposition solaire.

2.2- Etude des corrélations entre la vitamine D et les variables quantitatives

2.2.1- Vit D et IMC

Dans notre population d'étude (n = 310), la comparaison de moyenne de la 25(OH)D selon les différentes classes d'IMC, montre que la prévalence de l'hypovitaminose D augmente avec l'IMC et de façon significative ($p = 0,01$) (Tableau XLIII).

De même, le coefficient global de corrélation entre les deux variables est négatif et significatif ($r = - 0,167$ et $p < 0,01$) (Figure 30).

Tableau XLIV : Moyenne de la 25(OH)D en fonction des classes d'IMC.

25(OH)D (ng/mL)	IMC (kg/m ²) Population d'étude (n= 310)			
	Corpulence normale (n = 100)	Surcharge pondérale (n= 116)	Obésité (n=82)	Obésité morbide (n = 7)
Moy ± ET	13,08 ± 6,37	12,97 ± 7,83	10,52 ± 4,21	9,98 ± 2,75
p	0,01			

Moy : moyenne, ET : écart type, n : nombre

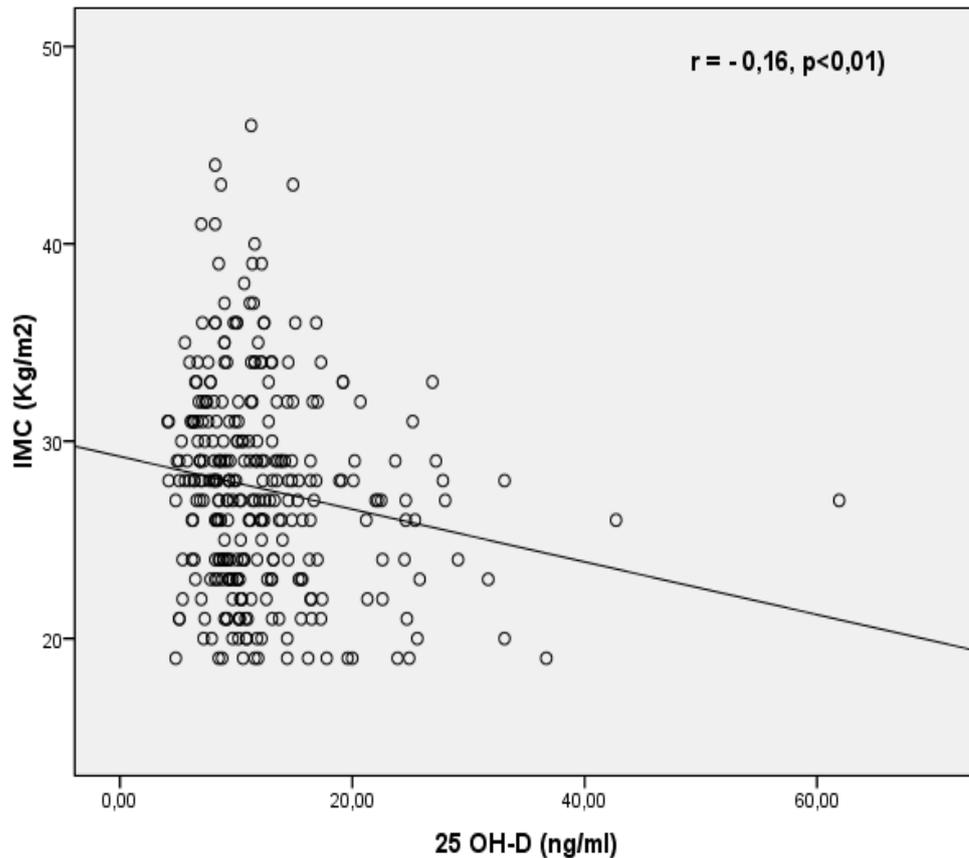


Figure 30 : Corrélation entre la 25(OH)D et l'IMC dans la population d'étude.

2.2.2- Vit D et PTH

En se référant au seuil de 68,3 pg/mL, correspondant à la limite supérieure de normalité de la PTH selon la technique de dosage, 55,16 % de l'effectif total (171/310), développe une hyperparathyroïdie secondaire.

Une corrélation négative et significative a été retrouvée entre les taux sériques de la 25(OH)D et ceux de la PTH dans notre population d'étude ($r = -0,20$, $p < 0,01$).

Cette corrélation inverse entre les deux variables est aussi retrouvée dans le groupe TH et dans le groupe témoin ($r = -0,21$; $p = 0,009$ vs $r = -0,19$; $p = 0,01$), respectivement (Figure 31 et 32).

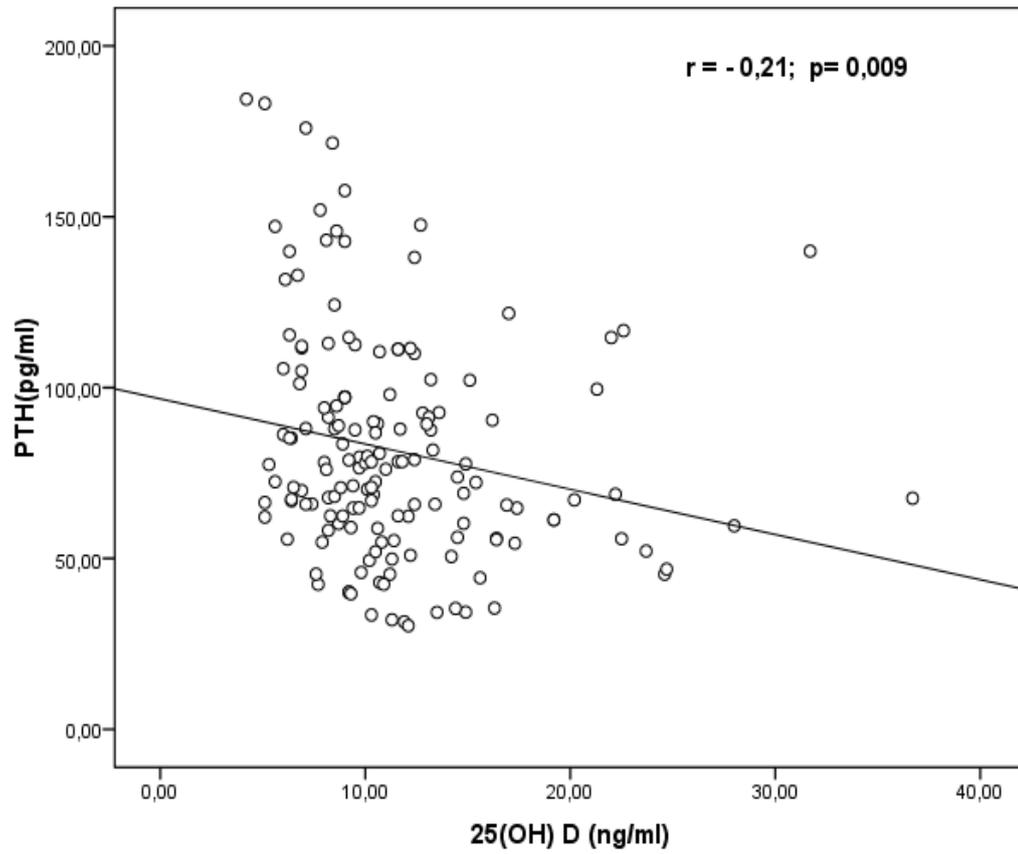


Figure 31 : Corrélation entre la PTH et la 25(OH)D dans le groupe TH.

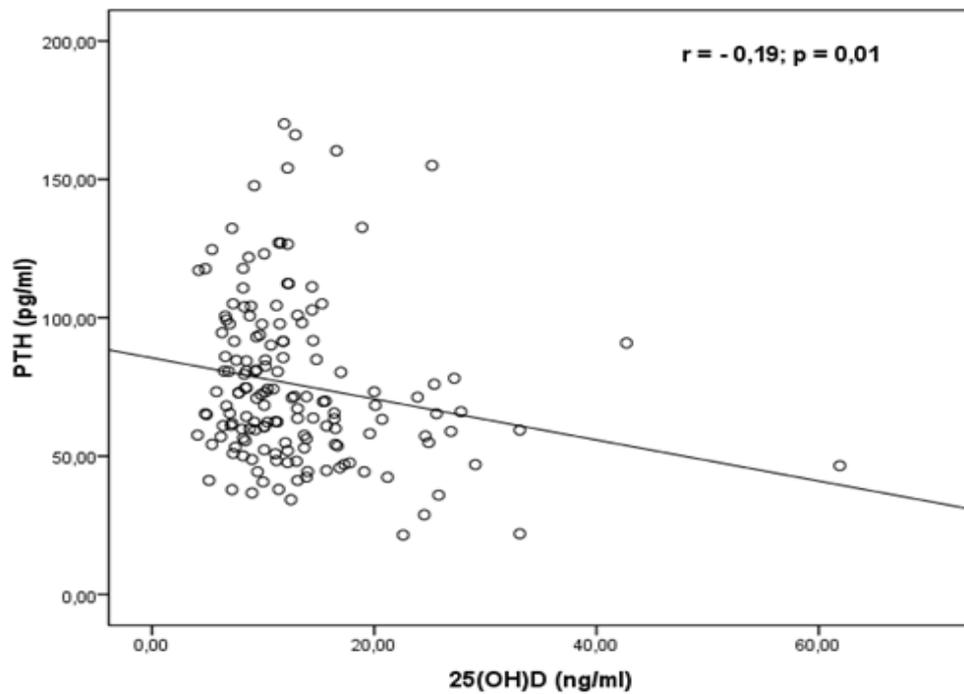


Figure 32 : Corrélation entre la PTH et la 25(OH)D dans le groupe témoin.

2.2.3- Vit D, calcémie, phosphorémie et PAL

Il existe une corrélation positive et significative entre les taux sériques de 25(OH)D et le calcium corrigé ($r = 0,20$; $p < 0,01$), ainsi qu'une corrélation positive et significative entre le calcium corrigé et le phosphore ($r = 0,26$; $p < 0,01$). Par contre, pas de corrélation entre les taux de la Vit D et la phosphorémie ($r = 0,05$; $p = 0,29$), ni entre la 25(OH)D et PAL ($r = 0,03$; $p = 0,61$) (Tableau XLIV).

Tableau XLV : Degré de corrélation de la 25(OH)D avec l'IMC, la PTH, le Phosphore et les PAL.

25(OH)D (ng/mL) Population d'étude (n = 310)		
	r	p
IMC (Kg/m²)	- 0,167	< 0,01
PTH (pg/mL)	- 0,202	< 0,01
Calcium corrigé (mmol/L)	0,206	< 0,01
Phosphore (mmol/L)	0,05	0,29
PAL (U/L)	0,03	0,61

r : coefficient de corrélation de Pearson, PAL : phosphatases alcalines, IMC : Indice de masse corporelle.

2.2.4- Vit D, TSH et FT4

Dans le groupe TH, la corrélation entre la TSH et la 25(OH)D est non significative ($r = - 0,05$; $p = 0,52$), pareille entre la 25(OH)D et la FT4 ($r = 0,13$; $p = 0,08$).

Néanmoins, si on se base sur le seuil interventionnel (thérapeutique) de la TSH (TSH ≥ 10 , FT4 normale ou basse), ce qui correspond à 21% du nombre total de cas (33/155), la corrélation entre la TSH et la 25(OH)D dans ce sous-groupe, devient négative et la limite de la significativité ($r = - 0,33$; $p = 0,05$).

Notons aussi, que l'association entre la TSH et la FT4 est inverse et très significative ($r = - 0,52$; $p = 0,0001$).

2.2.5- Vit D et anticorps antithyroïdiens (anti-TPO et anti-hTg)

La corrélation entre les taux sériques de la 25(OH)D et les taux d'anti-TPO dans le groupe TH est inverse et significative ($r = -0,185$; $p = 0,02$) (Figure 33) ; par contre pas de corrélation entre les anti-hTg et la 25(OH)D ($r = -0,09$; $p = 0,28$).

Notons aussi, que la corrélation entre les anti-TPO et les anti-hTg, est positive et significative ($r = 0,172$; $p = 0,03$).

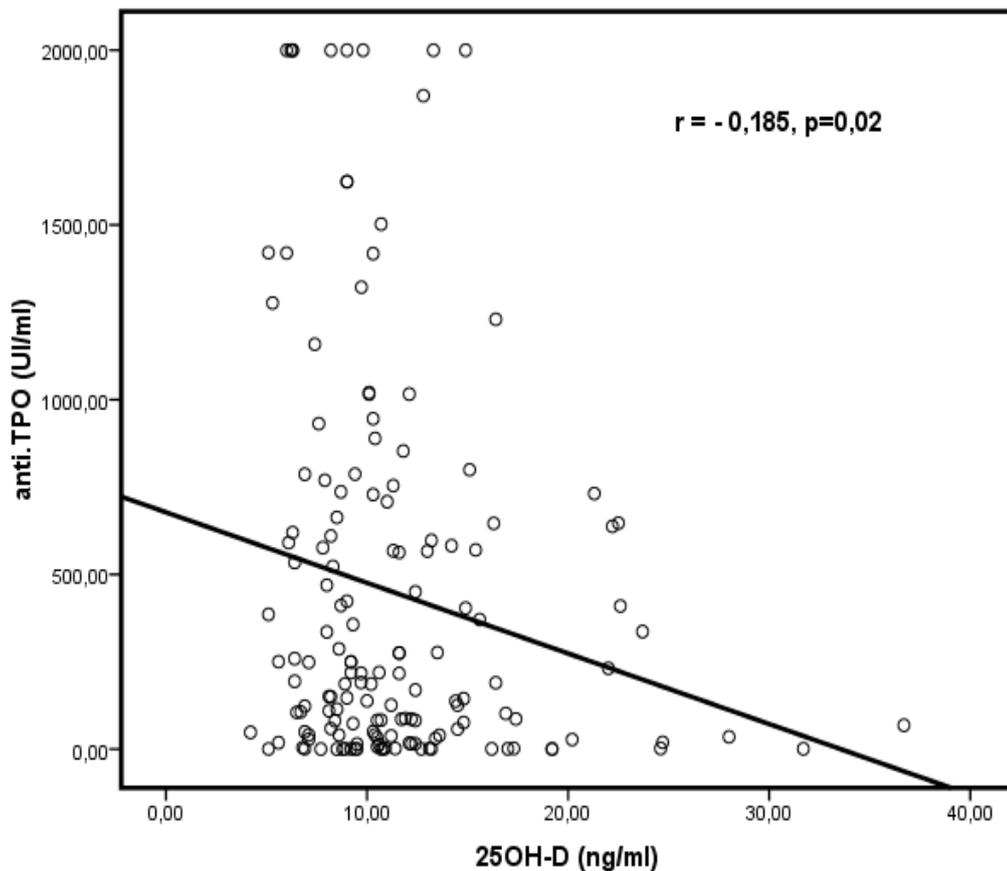


Figure 33 : Corrélation entre la 25(OH)D et les anti-TPO dans le groupe TH.

Dans l'objectif de rechercher l'existence éventuelle d'une relation entre les anti-TPO pris comme variable dépendante et les variables indépendantes qui sont : la 25(OH)D, l'âge, la TSH et les anti-hTg, nous avons utilisé une régression linéaire multiple avec la méthode descendante.

Le seuil de significativité retenu pour l'élimination d'une variable dans le modèle est $p > 0,20$.

Après élimination de la variable âge, le modèle final de l'analyse a montré que les deux variables ayant une association la plus significative avec les anti-TPO sont la TSH ($p = 0,009$) et la 25(OH)D ($p = 0,02$) (Tableau XLV).

Tableau XLVI : Analyse multivariée par régression linéaire avec anti-TPO comme facteur dépendant.

Modèle	Coefficients non standardisés		Coefficients standardisés	t	p	IC _{95%} B	
	A	Erreur standard	Bêta			Limite inférieure	Limite supérieure
Equation du modèle	605,544	110,168		5,497	0,000	387,885	823,203
TSH	6,516	2,479	0,205	2,628	0,009	1,618	11,415
VITD	-19,057	8,510	- 0,175	-2,239	0,027	-35,869	-2,244

IC_{95%} : Intervalle de confiance, A : coefficient non standardisé (équation de droite de régression), Bêta : sens de la relation entre variable dépendante et variable indépendante, t : rapport entre la valeur Beta et l'erreur- type de mesure.

CHAPITRE IV : DISCUSSION

1- Discussion de la méthode

L'objectif principal de notre étude, est d'étudier le lien entre le statut de la 25(OH)D et les Ac antithyroïdiens (anti-TPO et anti-hTg), chez des patients présentant une thyroïdite auto-immune de type Hashimoto nouvellement diagnostiquée.

Pour ce faire, nous avons entrepris une étude observationnelle à la fois descriptive et analytique, type cas-témoins chez la population issue de la Wilaya de Tlemcen.

Les cas et les témoins ont été recrutés dans la même Wilaya de résidence et explorés au niveau du service de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen.

Le choix de ce type d'étude, nous a également permis d'établir le statut en Vit D dans notre population, de préciser les facteurs de risque pouvant être pourvoyeurs d'hypovitaminose D et d'évaluer le lien entre le déficit en Vit D et la profondeur de l'hypothyroïdie biologique.

Afin d'avoir des groupes comparables, les cas et les témoins ont été appariés selon les principaux facteurs de risque pouvant avoir un impact sur la synthèse de la 25(OH)D, à savoir l'âge, le sexe, l'IMC et la saison de recrutement.

L'ensemble de notre population (cas et témoins), a bénéficié des mêmes explorations in vitro, réalisées avec les mêmes techniques de dosage, dans le même laboratoire et avec un contrôle de qualité intra-laboratoire éliminant ainsi le biais de classement de notre échantillon.

Le recrutement des patients TH nouvellement diagnostiqués s'est avéré difficile, puisque sur une période s'étalant de janvier 2015 au mois de décembre 2017, nous n'avons pu recruter que 155 cas appariés à 155 témoins sur un total de 2 511 sujets résidants au sein de la Wilaya de Tlemcen, qui se sont présentés au service de médecine nucléaire sur ladite période pour un dosage sérique de la TSH et des anti-TPO et/ou anti-hTg.

Ceci est dû aux critères d'inclusion que nous nous sommes imposés, au caractère monocentrique de l'étude et à la population cible choisie.

Par ailleurs certaines données, tels que les antécédents de pathologies thyroïdiennes familiales existante, n'ont pas pu être précisées avec certitude à l'interrogatoire des sujets. Le recrutement des cas et des témoins a été mené à 80% par un seul investigateur principal, limitant ainsi les biais d'informations.

Les méthodes d'analyses statistiques employés dans cette étude, sont celles utilisés dans les études internationales retrouvés dans la littérature, à savoir, les mesures de différences de moyennes pour des échantillons indépendants, les mesures de corrélations, la régression logistique et linéaire multiples; ceci a permis de dégager plusieurs facteurs pouvant influencer les taux bas de 25(OH)D retrouvés dans notre population et de déterminer les facteurs ayant une relation statistique significative avec la pathologie auto-immune thyroïdienne en l'occurrence la thyroïdite d'Hashimoto.

Le calcul initial du nombre de sujets nécessaire pour notre étude, avait comme objectif d'assurer une puissance statistique suffisante égale à 80%. Pour cela nous avons pris une fréquence d'exposition à l'hypovitaminose D chez les témoins égale à 80% et un *odds ratio* (OR) = 2,1.

Le nombre de témoins apparié aux cas (01 témoin pour 01 cas), a été choisi en prenant comme référence des études menées sur ce sujet ^[4,5,18]. Le nombre initialement calculé était de 252 cas et 252 témoins.

Après trois ans de recrutement et en raison des difficultés cités ci-dessus, nous n'avons pu recruter que 155 cas et 155 témoins. Le calcul à posteriori de la puissance de l'enquête, réalisé par l'équipe d'épidémiologues de la faculté de médecine de Tlemcen, a conclu que les données obtenues chez les cas et les témoins sont représentatifs, donc exploitables et que nous pouvions établir le bilan suivant :

Le nombre de sujets nécessaire a été calculé pour mettre en évidence un dédoublement du risque de survenu de la TH chez les exposés avec un OR = 2,1. La proportion de sujets exposés à l'hypovitaminose D chez les malades est théoriquement de 32%.

La proportion des témoins classés comme exposés est de 97% (151/155), nettement plus élevé que 80% prévus initialement (Tableau XLVI). Nous pouvons dire que notre étude a bien une puissance de 80% sous l'hypothèse d'un dédoublement du risque de TH chez les exposés, tel est le cas avec une fréquence d'exposition à l'hypovitaminose D de 97% chez les témoins et 98% chez les cas, associé à un OR = 2,02.

Tableau XLVII: Tableau de contingence exposés / non exposés.

Seuil de 25(OH)D	Groupe TH	Groupe Témoin
< 30 ng/mL	153	151
≥ 30ng/mL	02	04
Total	155	155

1.1- Validité de l'étude

1.1.1- Validité interne

Le recrutement des patients s'est fait au niveau du service de médecine nucléaire et via la consultation d'endocrinologie et de médecine interne du CHUT, ce qui peut engendrer un biais de sélection, car d'autres patients ont pu nous échapper.

Le dosage des paramètres biologiques, a été réalisé dans le même laboratoire et avec la même technique de dosage, éliminant ainsi le biais d'information.

L'appariement à la sélection des sujets et l'utilisation des méthodes d'analyses statistiques multivariées, a permis d'éliminer les biais de confusion.

1.1.2- Validité externe

Comme détaillé ci-dessous, la majorité des résultats obtenus dans notre étude, rejoint ceux retrouvés dans la littérature.

2- Discussion des résultats

2.1- Facteurs sociodémographiques

2.1.1- Sexe

Dans le groupe de patients atteints de la thyroïdite d'Hashimoto, issu de la Wilaya de Tlemcen, région considérée comme zone d'endémie goitreuse ^[233], on remarque une nette prédominance féminine avec un *sexe ratio* de 0,07 (01 homme pour 14 femmes).

Cette prédominance féminine est nettement plus élevée par rapport à la littérature; en effet, les femmes sont au moins huit fois plus susceptibles de développer une TH que les hommes, avec une fréquence plus élevée chez les blancs et les asiatiques que les afro-américains ^[186].

Cette différence, peut être expliquée par le type d'étude que nous avons mené, le caractère prospectif de l'étude, la taille de l'échantillon conditionné par les critères d'inclusion et de non inclusion, le caractère mono centrique de l'étude et par la population et la région cible choisie (patients TH nouvellement diagnostiqués résidents dans la Wilaya de Tlemcen).

Nos résultats concordent avec une étude rétrospective tunisienne ^[234], visant à établir une incidence globale des MAIT dans le sud tunisien, réalisée sur 1 079 patients recrutés pour MAIT dans le service d'endocrinologie de Sfax entre 1990 et 2003.

L'incidence globale des MAIT par rapport aux patients hospitalisés durant cette période était de 9,9% avec un *sexe ratio* de 05 femmes pour 01 homme dont 22,8% avaient une thyroïdite d'Hashimoto. La prédominance féminine est encore plus nette chez les patients atteints de TH (13 femmes pour 01 homme).

La prédominance féminine peut aussi être expliquée en partie par les hormones sexuelles féminines, les œstrogènes qui, dans certains cas stimuleraient trop le système immunitaire, alors que les hormones masculines, les androgènes ont plutôt un effet protecteur ^[235].

Un autre facteur pourrait être associé au chromosome X contenant un nombre de gènes liés au sexe et au système immunitaire qui sont d'une importance majeure dans la préservation de la tolérance immunitaire. L'immunoréactivité accrue pourrait donc être liée à un défaut génétique lié à l'X appelé communément inactivation du chromosome X(XCI) ^[236].

2.1.2- Âge

La moyenne d'âge dans le groupe de cas est de 40,78 ans avec des extrêmes de 18 à 73 ans ; elle est de 40 ans pour les femmes et de 45 ans pour les hommes.

L'âge d'apparition de la thyroïdite d'Hashimoto varie de 30 à 60 ans, augmentant constamment avec l'âge ^[167], cependant dans notre échantillon de cas, la répartition selon les tranches d'âge, a montré un pic de fréquence plus élevé dans une tranche d'âge plutôt jeune, celle de 35 à 44 ans pour les femmes et de 35 à 54 ans pour les hommes.

Cette apparition de la maladie à un âge précoce, s'explique probablement, dans notre échantillon, par une tendance à un âge plutôt jeune (Figure 22), 71,5% des femmes et 63,3% des hommes ont moins de 45 ans. Une étude réalisée à Constantine ^[237] sur 35 dossiers de patients atteints d'une thyroïdite d'Hashimoto, diagnostiqués entre 2015 et 2017, retrouve une prédominance féminine avec 91,43% et une moyenne d'âge de 42,22 ans.

Nos résultats se rapprochent d'une étude marocaine ^[238] descriptive et rétrospective portant sur 106 patients diagnostiqués comme thyroïdite d'Hashimoto, vus, en consultation entre 2009 et 2016 pour une pathologie thyroïdienne, où l'âge moyen des patients était inférieur à 40 ans (36,5 ans).

2.1.3- Antécédents familiaux de pathologie thyroïdienne

Pendant plusieurs décennies, la forte prédisposition génétique à la survenue de la pathologie auto-immune thyroïdienne a été reconnue principalement sur des études basées sur le contexte familial et des études sur les jumeaux ^[236]. Pour la thyroïdite d'Hashimoto, certains auteurs ont mis en évidence une concordance élevée chez les jumeaux monozygotes, reste que la prédisposition génétique n'est pas aussi bien définie que pour la maladie de Basedow ^[239].

Dans notre population d'étude, la présence d'antécédents familiaux de pathologie thyroïdienne, qu'elle soit d'origine auto-immune ou autre, est de 34,52 %, dont 42% dans le groupe TH et 27% dans le groupe témoin avec une différence significative ($p = 0,006$), ceci est en concordance avec la littérature.

El Hajj et al ^[240], dans une étude rétrospective concernant 121 patients (16 hommes et 105 femmes), vus en consultation d'endocrinologie entre le mois de mars et novembre 2005, dont 51 patients avaient une maladie de Basedow et 70 une thyroïdite d'Hashimoto, presque la moitié avait au moins une dysthyroïdie dans leur famille.

La fréquence de la pathologie thyroïdienne chez les membres de la famille des patients était comme suit : 47,1% de goitre, 37,2% d'Hashimoto et 24,8% de Basedow.

2.2- Hormones thyroïdiennes périphériques

La définition des dysthyroïdies est purement biologique en raison du manque de spécificité des signes cliniques. La prévalence de l'hypothyroïdie infraclinique varie de 4 à 10% selon les études et dépend étroitement des valeurs seuil de la TSH retenu mais également de la population étudiée (âge, sexe, origine géographique, apport iodé...). Une vaste étude américaine ^[157,238] réalisée par United States National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) sur 13 344 personnes sans pathologie thyroïdienne connue, a montré une prévalence de 4,6% d'hypothyroïdie dont 4,3% était infraclinique.

Des chiffres presque similaires ont été retrouvés dans une étude norvégienne ^[241] réalisée sur une population de 94 000 personnes où la prévalence de l'hypothyroïdie était de 4,8% chez les femmes et 0,9% chez les hommes.

Dans notre étude, les cas et les témoins ont fait l'objet d'une évaluation biologique de leur fonction thyroïdienne avec un dosage de la TSH et de la FT4. Tous les sujets du groupe témoin ont des taux de TSH et de FT4 compris dans l'intervalle de normalité, recommandé par le fabricant de la trousse de dosage. Une différence significative des taux de TSH ($p < 0,001$) et de FT4 ($p = 0,04$), a été retrouvé entre les deux groupes.

Dans le groupe TH, le dosage de la TSH et de la FT4, a montré que près de 60% (92/155) des patients présentent une euthyroïdie biologique (TSH normale et FT4 normale), 30% (49/155) une hypothyroïdie biologique frustrée (TSH élevée et FT4 normale) et près de 10% des patients (14/155) présentent une hypothyroïdie biologique avérée (TSH élevée et FT4 basse). Ces deux variables (TSH et FT4) sont aussi inversement corrélées et de manière très significative ($r = - 0,52$; $p < 0,001$). Les taux de la TSH chez les femmes étaient plus élevés par rapport aux hommes mais les différences restent non significatives. Ceci peut être expliqué par le faible nombre d'hommes recrutés dans notre étude.

2.3- Marqueurs de l'auto-immunité thyroïdiennes (anti-TPO et anti-hTg)

Les anti-TPO, sont considérés comme le meilleur marqueur sérologique pour poser le diagnostic de la thyroïdite d'Hashimoto. Ils sont retrouvés chez environ 95% des patients mais sont rares chez les témoins en bonne santé apparente. Contrairement aux anti-TPO, les anticorps anti-hTg sont moins sensibles, ils sont positifs chez seulement 60 à 80% des patients TH et moins spécifiques que les anti-TPO, néanmoins ils ont leur propre indication^[186]. Comme rapporté dans de nombreuses études épidémiologiques, les femmes présentent des taux d'anticorps antithyroïdiens jusqu'à trois fois plus élevés que les hommes^[236].

Dans notre étude, les femmes TH ont des taux d'anti-TPO positifs dans 84,72% contre 81,81% pour les hommes. La prévalence des anti-hTg est moins élevée que pour les anti-TPO, elle est de 69,44% pour les femmes contre 63,63% pour les hommes.

On note une différence de prévalence entre les deux sexes, plus élevée chez les femmes ; ceci s'explique par la forte prévalence des MAIT dans cette catégorie.

Nous notons également que les seuils d'anti-TPO les plus élevés, concernent les sujets dont la tranche d'âge se situe entre 55 et 64 ans, par contre les anti-hTg, sont plus élevés pour une tranche d'âge plus jeune, entre 35 et 44 ans.

La corrélation entre les anti-TPO et les anti-hTg est positive et significative mais avec un faible degré de corrélation ($r = 0,17$; $p = 0,03$). Ceci concorde avec l'étude de Carle^[242] et al, réalisée sur une cohorte de 145 patients ayant une hypothyroïdie d'origine auto-immune nouvellement diagnostiquée et qui a montré une corrélation faible et significative entre les taux d'anticorps anti-TPO et les taux d'anti-hTg ($r = 0,11$; $p = 0,001$).

2.4- Déterminants de la synthèse de la vitamine D

L'hypovitaminose D est très répandue dans le monde, elle toucherait environ un milliard d'individus^[2]. Elle est étonnamment beaucoup plus fréquente chez les sujets vivant, dans les pays ensoleillés comme l'Italie, l'Espagne et la Grèce que chez les personnes vivant dans des pays où l'ensoleillement est jugé insuffisant, c'est-à-dire les pays scandinaves. L'augmentation de la consommation de poisson et l'enrichissement en Vit D des aliments pourraient expliquer cette différence^[108].

A ce jour, il n'existe pas de consensus international déterminant avec exactitude les normes ainsi que le seuil définissant l'insuffisance en 25(OH)D ; ceci est dû à plusieurs facteurs tel que l'hétérogénéité des populations, leurs apports calciques, ainsi que la non standardisation des méthodes de dosages. Le taux idéal de 25(OH)D, actuellement admis pour une santé osseuse optimale est défini comme étant supérieur à 30 ng/mL et l'insuffisance correspondrait à une concentration inférieure à 20 ng/mL [243,244].

Les niveaux de Vit D, dépendent de plusieurs facteurs identifiés influençant la synthèse de la 25(OH)D, comme l'âge, le sexe, la durée d'exposition solaire, la protection solaire, la saison, l'IMC, la couleur de peau et le manque d'activité physique [245].

Dans notre étude, parmi les facteurs de risque sus cités, les cas et les témoins, ont été appariés selon les variables âge, sexe, IMC et la même saison de recrutement.

L'hypovitaminose D dans notre population d'étude (n = 310) est de 98% au seuil de 25(OH)D < à 30 ng/mL et de 89% au seuil de 25(OH)D < 20 ng/mL.

La latitude de la wilaya de Tlemcen d'où est issue notre échantillon de cas et de témoins, est de 34°88'28" Nord [246]. Elle se trouve à une latitude légèrement supérieure à 33°, une ligne passant par le nord du Maroc, le nord de l'Algérie, l'Iran, l'Irak, le Japon et la région de Los Angeles (USA). Au-dessus de cette ligne la synthèse de la Vit D par la peau est relativement faible voire absente pendant la majeure partie de l'hiver [6].

Ceci pourrait expliquer en partie la forte prévalence de l'hypovitaminose D retrouvée dans notre population d'étude d'autant plus que 78% des sujets ont été recrutés entre le mois d'octobre et mars, où le taux d'ensoleillement est plus faible contre seulement 22% entre le mois d'avril et septembre.

Certaines études [2,99,247] ont montré qu'une exposition aux UV du visage, des bras et des jambes deux à trois fois par semaine d'une durée de 05 à 30 minutes (en fonction de la couleur de peau, de la saison et de la latitude), permettrait une synthèse correcte de la Vit D ainsi qu'un stockage suffisant pour les périodes dont la durée d'ensoleillement est faible. Une durée d'exposition plus longue aux UVB est nécessaire pour les sujets à peau noire, elle est d'environ quatre fois supérieure que pour un sujet de peau claire et ce afin de synthétiser la même quantité de Vit D.

Dans notre étude, la plupart des sujets, qu'ils soient cas ou témoins, s'exposent très peu ou pas au soleil. Seulement 10% des sujets déclarent avoir une exposition solaire ≥ 30 min, deux à trois fois par semaine. On note également que les sujets à peau blanche (29 % des effectifs) ont des taux de 25(OH)D supérieurs aux sujets dont la peau est mate ou brune avec une différence significative, elle est respectivement de $13,61 \pm 6,90$ vs $11,67 \pm 6,26$; $p = 0,01$. Ceci rejoint l'étude américaine NHANES III enrôlant 15 390 adultes, qui a montré que la moyenne de la 25(OH)D (ng/mL), été plus élevée chez les hommes et les femmes à peau blanche (33,2 et 30,4) que les hommes et les femmes hispaniques (27,32 et 22,68 ; $p = 0,0001$) et les hommes et femmes noirs (20,88 et 18,12 ; $p = 0,0001$), respectivement [248].

Dans notre échantillon, l'analyse univariée comme l'analyse logistique multivariée a montré que le facteur exposition solaire, saison et couleur de peau sont des facteurs significativement associés aux taux bas de Vit D.

Cette forte prévalence d'hypovitaminose D retrouvée dans notre population d'étude est aussi évoquée dans une étude en Algérie [105], réalisée dans la localité de Douera (Wilaya d'Alger) sur 338 femmes âgées de plus de 45 ans, ménopausées, où 99% des participantes avaient un taux de Vit D < 30 ng/mL dont 85,2% < 20 ng/mL avec un taux moyen de 25(OH)D de $14,40 \pm 5,34$ ng/mL (extrêmes de 4 et 35,94 ng/mL). Dans cette étude, seule l'exposition solaire était en corrélation avec les faibles taux de Vit D.

Contrairement à une étude réalisée en Iran [104] sur 1210 sujets âgés de 20 à 64 ans sélectionnés au hasard, il n'y avait pas de relation statistique significative entre les taux bas de Vit D et la durée d'exposition au soleil, ni avec le type de vêtements ni avec l'IMC.

La prévalence de l'hypovitaminose D sévère, modérée et moyenne était respectivement de 9,5%, 57,6% et 14,2%.

L'âge est un autre facteur qui augmente le risque de carence en Vit D; en effet la production endogène de la Vit D par la peau diminue de manière significative avec l'âge, particulièrement pour les personnes âgées de plus de 65 ans et vivant en institution.

Une personne âgée de 70 ans produit quatre fois moins de Vit D qu'à 20 ans [51].

Un certain nombre d'études représentatives [249], ont rapporté les concentrations de 25(OH)D chez la population âgée à travers le monde, mais la comparaison de la prévalence de l'hypovitaminose D entre ces études est difficile, vu la différence des méthodes analytiques utilisés pour établir les normes de la Vit D et le seuil choisi pour définir une insuffisance en 25(OH)D.

Les données de trois études multicentriques standardisées ont montrés qu'entre 17% et 58% des européens d'âge avancé sont en déficit en Vit D pour un seuil < 30 ng/mL.

Au Royaume Uni, une étude réalisée ^[250] sur des hommes et des femmes âgés de plus de 64 ans a montrée qu'environ 10% des sujets vivants chez eux et 40% vivant en institution avaient des taux plasmatiques de 25(OH)D < 10 ng/mL tout au long de l'année.

Dans une étude belge ^[251], menée sur des sujets âgés (n = 369), de plus de 79 ans, 20% avaient des taux de 25(OH)D < 10 ng/mL et 66% < 20 ng/mL.

Dans notre étude, les femmes ont été stratifiées en deux tranches, selon l'âge présumé de la ménopause (< 50 ans et ≥ 50 ans). Pour les hommes, l'âge de 45 ans a été choisi comme seuil de stratification afin d'homogénéiser le nombre d'individu par groupe, vu que le nombre d'hommes recruté dans notre étude était restreint.

Nous notons une diminution de la moyenne de la 25(OH)D en fonction de l'âge cependant la différence reste non significative.

Ceci peut être expliqué par l'âge moyen de notre population d'étude, qui dépasse à peine les 40 ans, ainsi que par le nombre restreint de personnes ayant un âge avancé supérieur à 65 ans, qui représentent seulement 3,5% des effectifs (11/310).

Dans une étude marocaine ^[107], réalisée sur 415 femmes volontaires en bonne santé apparente, âgées de 24 à 77 ans, Allali et al, ont montré une forte prévalence d'hypovitaminose D chez 91% des sujets pour un seuil de 25(OH)D < 30 ng/mL.

L'âge supérieur à 55 ans et particulièrement à 65 ans et plus, est lié significativement aux taux bas de la Vit D ($p < 0,01$). Aussi le manque d'exposition au soleil et le port de voile étaient des facteurs influençant l'hypovitaminose D.

Dans notre population d'étude, les taux moyens de 25(OH)D, sont nettement plus élevés chez les hommes par rapport aux femmes avec une différence significative, avec respectivement, $20,22 \pm 9,06$ vs $11,62 \pm 5,85$; $p < 0,0001$; ceci peut être expliqué en partie par la masse musculosquelletique qui est plus importante chez l'homme par rapport à la femme.

Une étude taïwanaise ^[252], réalisée sur 1 839 personnes, visant à évaluer l'association entre la Vit D, la santé musculosquelettique et le risque cardiométabolique selon le facteur âge et sexe, a montré que parmi les 617 personnes présentant un déficit en Vit D, 72,3 % étaient des femmes. Une régression logistique multivariée a fait ressortir le facteur sexe masculin comme facteur protecteur de la carence en Vit D [OR = 0,266 ; IC (0,213-0,333) ; $p < 0,001$]. Cette étude a conclu que le déficit en Vit D est plus fréquent chez les femmes et est associé à une moins bonne santé musculo-squelettique avec un risque cardiovasculaire et métabolique plus élevé que pour les hommes.

Nos résultats concordent avec ceux des études sus-citées, puisque la régression logistique multivariée a montré que le sexe masculin ressort comme un facteur protecteur contre l'hypovitaminose D avec un OR= 0,06 ; IC [0,009-0,50].

Le lien entre l'IMC et les taux de la 25(OH)D a été établi dans plusieurs études ^[252,253], cependant cette association n'a pas été complètement élucidée. Une des explications avancées, est le stockage de la Vit D dans le tissu adipeux avec une libération rendue difficile; ainsi, les personnes obèses ont besoin de plus de Vit D pour renforcer leurs os afin qu'ils puissent supporter leur poids important, mais ils sont incapables de répondre à cette exigence en raison de la biodisponibilité réduite de la 25OH(D).

Concernant notre population d'étude, la moyenne d'IMC est de $27,59 \pm 5,21$ avec 67,74% de l'effectif à un IMC > 25 dont 37,42% en surpoids, 28,06% obèses et 2,26% en obésité morbide. Cette moyenne (kg/m^2) est plus importante chez les femmes (27,75 vs 25,50), mais la différence reste à la limite de la significativité ($p = 0,05$).

Ceci est en accord avec les résultats de l'enquête nationale santé réalisée en 2005 dans le cadre du projet de recherche sur la transition épidémiologique et son impact sur la santé projet (TAHINA) ^[253], qui a permis une analyse du surpoids, de l'obésité et des caractéristiques épidémiologiques de la population algérienne âgée de 35 à 70 ans, obèse et en surpoids. Sur les 4 818 ménages enquêtés, l'IMC était plus élevé chez les femmes que chez les hommes (26,43 vs 25,52).

Dans notre étude, l'IMC est inversement corrélé aux taux plasmatiques de la 25(OH)D et de manière significative ($r = - 0,16$; $p = 0,003$) ; de même plus l'IMC augmente et plus la prévalence de l'hypovitaminose D est importante avec une différence significative ($p = 0,01$).

Ceci est en accord avec une étude marocaine ^[254] transversale réalisée chez 290 participants volontaires (182 femmes et 108 hommes) entre Mai 2009 et Juillet 2010, qui montre une corrélation négative et significative entre le taux de la 25(OH)D et l'IMC ($r = -0,16$; $p = 0,007$).

Une méta-analyse ^[255], effectuée sur 34 articles pertinents ayant rapporté le coefficient de corrélation entre l'IMC et les taux de la 25(OH)D chez l'adulte de plus de 18 ans en bonne santé apparente, a retrouvé un impact global de l'IMC sur les valeurs plasmatiques de la Vit D. Dans la plupart de ces études, les coefficients de corrélation sont faibles, mais inverses entre les taux sériques de la 25(OH)D et l'IMC (Tableau XLVII).

Tableau XLVIII : Etudes s'intéressant à la corrélation entre la 25(OH)D et l'IMC.

Auteur et Al	Région	Sujets	Age (ans)	IMC Moy ± ET (kg/m ²)	25(OH)D Moy ± ET (ng/mL)	r
Vaidya, 2011	MA, USA	1206 F	30-55	26,12 ± 15,85	24,36 ± 9,38	-0,18
Vaidya, 2011	MA, USA	439 H	40-75	21,46 ± 2,84	28,58 ± 9,88	-0,14
Frost, 2010	Odens, DNK	700 H	20-29	24,7 ± 3,3	25,96 ± 11,08	-0,10
Niafar, 2009	Tabriz, Iran	300 F	53-80	28,08 ± 5,08	14,17 ± (NC)	+0,02
Lee, 2009	MAN, UK	3069 H	40-79	27,6 ± 4,1	24,92 ± 12,52	-0,10
Gannagé-Yared, 2009	Beirut, LB	201 H	18-30	25,5 ± 4,1	28,95 ± 11,18	-0,16
Gannagé-Yared, 2009	Beirut, LB	180 F	18-30	22 ± 3,3	33,14 ± 13,38	-0,03
Luca, 2005	Auckland, NZ	1606 F	54-86	26,4 ± 4,3	39,6 ± 11,6	-0,13
Notre étude 2015-2017	Tlemcen DZ	310 (288 F) (22H)	18-73	27,59 ± 5,21	12,23 ± 6,5	-0,16

MA : Massachussets, DNK : Danemark, MAN : Manchester, UK : United Kingdom, LB : Liban, NZ : New Zealand, DZ : Algérie, H : Hommes, F : Femmes, Moy : moyenne, ET : écart type, NC : non communiqué, r : coefficient de corrélation de Pearson.

Nous notons également qu'une corrélation positive et très significative est retrouvée entre l'âge et l'IMC dans l'ensemble de l'effectif ($r = 0,24$; $p < 0,001$) ; cette association pourrait s'expliquer par le mode de vie de la population qui tend à devenir de plus en plus sédentaire avec l'âge.

Peu d'études se sont intéressées à la relation entre la Vit D et l'activité physique. Dans le cadre du projet Food4Me ^[256], financé par l'union européenne, une étude multicentrique a tenté d'évaluer la prévalence de la déficience et de la carence en Vit D dans 07 pays européens (Irlande, Pays-Bas, Grèce, Espagne, Royaume Uni, Pologne, Allemagne), ainsi que la relation entre l'alimentation des sujets et l'activité physique requise pour maintenir un statut suffisant en Vit D. Au total, 1 075 hommes et femmes ont participé à cette étude, les seuils de 25(OH)D ont été définis comme suit : carence < 12 ng/mL, déficience entre 12 -19,9 ng/mL, suffisance > 20 ng/mL ; 30,6% des participants avaient un déficit en Vit D et la prévalence de la carence varie considérablement selon les adultes issus des 7 pays européens analysés.

Les auteurs ont conclu que les apports alimentaires supérieurs à 10 µg par jour (aliments et/ou compléments alimentaires), ainsi qu'une activité physique modérée à vigoureuse de plus de 30 minutes par jour, sont le minimum requis pour atteindre un statut suffisant en Vit D.

Dans notre population d'étude, quatre-vingt pour cent (80%) des femmes et 60% des hommes ne pratiquent aucune activité physique. La moyenne de la 25(OH)D est plus élevée chez les individus ayant une activité physique régulière par rapport à ceux qui ne l'ont pas, respectivement, $14,88 \pm 8,92$ ng/mL vs $11,60 \pm 5,61$ ng/mL avec une différence significative ($p < 0,01$), cependant, la corrélation entre l'activité physique et les taux plasmatiques de la 25(OH)D n'est pas significative.

En plus des paramètres sus cités, nous nous sommes aussi intéressés à d'autres facteurs qui peuvent influencer la synthèse de la Vit D comme la tenue vestimentaire (port du voile) et la gestité. Dans notre population d'étude, plus de 95 % des femmes portent le voile avec le visage et les mains découverts, (97,22% des cas vs 93,75% des témoins), la moyenne de la 25(OH)D chez les femmes voilées est inférieure par rapport aux femmes non voilées ; cependant la différence reste non significative ($p = 0,14$) ; nous notons aussi que la différence des moyennes de la 25(OH)D en fonction de la gestité est également non significative ($p = 0,12$).

Nos résultats ne concordent pas avec ceux d'une étude tunisienne ^[108] descriptive et transversale réalisée entre janvier et mars 2002 sur 389 sujets apparemment sains, âgés de 20 à 60 ans avec comme critères d'exclusion : la grossesse, une pathologie rénale, hépatique, une supplémentation en vitamine D ou en calcium ou tout autre médicament pouvant interférer avec le métabolisme phosphocalcique. Cette étude a montré que la prévalence de l'hypovitaminose D définie pour un seuil ≤ 15 ng/mL est plus élevée chez les femmes ($p < 0,001$) et que la multiparité, la ménopause, le port du voile et les apports alimentaires en calcium et en Vit D sont des facteurs associés à l'hypovitaminose D ($p < 0,05$). L'analyse par régression logistique montre que les apports nutritionnels en Vit D et la multiparité sont les deux facteurs prédictifs indépendants responsables de l'hypovitaminose D.

Par ailleurs, une étude menée aux Emirats Arabes Unis ^[257], un pays ensoleillé, ayant pour objectif d'évaluer la prévalence de l'hypovitaminose D chez la femme émiratie selon le style vestimentaire. Deux cent cinquante-cinq (255) femmes sont subdivisées en trois groupes, soit complètement couvert ($n = 96$, groupe 1), couvert avec visage et mains exposés ($n = 104$, groupe 2) et ayant un style vestimentaire occidental ($n = 55$, groupe 3). La prévalence globale de l'hypovitaminose D dans les trois groupes était supérieure à 90% sans relation significative avec la tenue vestimentaire.

Dans l'optique de dégager les variables les plus associées aux taux bas de Vit D retrouvés dans notre population d'étude et ce de manière significative, une analyse multivariée par régression logistique a été utilisée avec comme facteur dépendant la Vit D codée en mode binaire au seuil de 30 ng/mL. Cette analyse a montré que les facteurs significativement associés à l'hypovitaminose D, sont : le sexe masculin comme facteur protecteur de l'hypovitaminose D (OR= 0,06 ; $P= 0,009$) ; l'exposition solaire (OR = 22,49 ; $p= 0,008$) ; la saison (OR = 14,53 ; $p = 0,02$) et la couleur de peau (OR = 10,34, $p = 0,04$).

2.5- Vitamine D et la Thyroïdite d'Hashimoto

Plusieurs études cliniques ont rapporté de faibles taux de Vit D chez les patients atteints de MAIT en l'occurrence dans la thyroïdite d'Hashimoto, indiquant qu'il y'aurait une association entre la carence en Vit D et la prévalence des MAIT [4,18,226,258].

En 2011, Kivity et al [4], ont rapporté sur 92 patients (50 MAIT et 42 sans MAIT) inclus dans l'étude, que la prévalence en hypovitaminose D pour un seuil de 25(OH)D < 10 ng/mL, était plus élevée dans le groupe MAIT (22 Basedow et 28 TH), comparativement au groupe de sujets en bonne santé apparente (n = 98), avec respectivement 72% vs 30,6% ; $p < 0,001$.

Pareil pour la prévalence de l'hypovitaminose D chez les 28 patients avec TH par rapport aux patients sans MAIT (n = 42), (anticorps antithyroïdiens négatifs) avec respectivement 79% vs 52% ; $p < 0,05$. La prévalence de l'hypovitaminose D était aussi corrélée aux taux d'anticorps antithyroïdiens et à la dysthyroïdie ; suggérant ainsi l'implication de la Vit D dans la pathogénèse de la MAIT.

Bozkurt et al.[18], dans une étude menée sur 540 individus divisés en 03 groupes (180 TH sous Lévothyrox (LT4), groupe 1), (180 TH nouvellement diagnostiqués, groupe 2), (180 témoins, groupe 3), a montré que les taux plasmatiques de la 25(OH)D (ng/mL) dans le groupe 1 étaient plus bas ($11,4 \pm 5,2$) par rapport au groupe 2 ($13,1 \pm 5,9$; $p = 0,02$) et aussi comparativement au groupe 3 ($15,4 \pm 6,8$; $p < 0,01$).

Quarante-huit virgule trois pour cent (48,3%) des patients TH sous LT4 présentaient une carence sévère en 25(OH)D (< 10 ng/mL) contre 35% dans le groupe TH nouvellement diagnostiqué et 20% dans le groupe témoin ($p < 0,01$). Seuls dix (10) sur 540 sujets, avaient un taux de 25(OH)D ≥ 30 ng/mL dont 60 % dans le groupe témoin.

Les taux sériques de la 25(OH)D sont inversement corrélés et de façon significative avec les anti-TPO ($r = - 0,36$; $p < 0,001$) et les anti-hTg ($r = - 0,33$; $p < 0,001$).

En revanche, l'étude menée aux Pays Bas par Effraïmidis et al²⁵⁹ sur une cohorte de 790 femmes (de 18 à 65 ans), cas et témoins tous issus de la cohorte d'Amsterdam, ayant pour objectif, la recherche d'une relation entre l'hypovitaminose D et les premières étapes de l'auto-immunité thyroïdienne, répartie en deux phases :

- une transversale (A), a concerné 78 sujets en euthyroïdie avec susceptibilité génétique aux MAIT en l'absence d'Ac antithyroïdiens vs 78 contrôles (femmes en bonne santé) avec $p = 0,01$ et
- l'autre longitudinale (B) 67 cas vs 67 contrôles, avec p non spécifié où les sujets qui, au cours d'un suivi de 05 ans ont développé des Ac anti-TPO, ont été comparés à ceux qui n'en avaient pas.

Les auteurs ont conclu, à la fin du quinquennat, que les 1^{ères} étapes de l'auto-immunité thyroïdienne ne sont pas associées à des niveaux bas de Vit D.

Dans notre étude, 155 patients présentant une thyroïdite d'Hashimoto nouvellement diagnostiquée et 155 témoins apparemment sains ont été inclus.

La comparaison des moyennes de la 25(OH)D (ng/mL) entre les deux groupes a montré un taux sérique bas, plus prononcé dans le groupe TH comparativement au groupe de témoin, avec une différence significative. Nos résultats sont en accord avec la plupart des études (Tableau XLVIII).

Par ailleurs, dans ce travail, nous avons exclu les patients TH sous traitement substitutif par Lévothyroxine; ceci est dû au fait, que la LT4 pourrait potentiellement influencer la clairance de la Vit D^[18].

Tableau XLVIV : Etudes comparant les moyennes de 25(OH)D entre groupe MAIT et groupe témoin.

Auteur (année)	MAIT (N)/NT	Age ± ET MAIT	Méthode dosage	Saison	25(OH)D ng/mL Moy ± ET		p
					MAIT	Témoins	
Yasuda T, 2013	36/85	37,8 ± 8,1	CPBA	A, E	14,5 ± 2,9	18,6 ± 5,3	< 0,0005
Tamer G (*), 2011	161/323	35,4 ± 7,9	RIA	H	16,3 ± 10,4	29,6 ± 25,5	< 0,0001
Unal A (*), 2014	254/405	44,6 ± 13,5	ECLIA	TA	14,9 ± 8,6	22,5 ± 15,4	< 0,001
Bozkurt NC(*), 2013	360/540	42,55 ± 11,35	ELISA	E	12,2 ± 5,6	15,4 ± 6,8	< 0,01
Effraimidis(*), G, 2012	67/134	38,3 ± 11,5	RIA	TA	21,6 ± 9,2	21,2 ± 9,3	NS
Han Y, 2013	30/50	35,7 ± 7,3	HPLC	H, P	17,51 ± 6,14	58,84 ± 8,01	< 0,01
Miao W, 2013	70/140	40 ± 15,2	ECLIA	H, P	12,7 ± 5,25	16,56 ± 5,8	< 0,01
Sahin M, 2012	99/156	41 ± 12	HPLC	P, E	10,53 ± 8,87	18,24 ± 15,02	< 0,01
Liu XH, 2012	160/325	43,25 ± 8,55	ECLIA	H, P,E	13,51 ± 5,88	19,48 ± 10,12	< 0,05
Xuan LY, 2014	89/134	33,92 ± 12,70	ELISA	TA	19,04 ± 9,72	29,95 ± 13,86	< 0,01
Shin DY (*), 2014	111/304	48,7 ± 12,70	RIA	TA	12,6 ± 5,5	14,5 ± 7,3	< 0,001
Li YB, 2014	40/90	34 ± 14	ELISA	H, P	13 ± 5	29 ± 5	< 0,05
Zhang H, 2014	70/140	31,77 ± 10,32	ELISA	P	21,15 ± 4,41	24,28 ± 4,37	< 0,05
Jyotsna VP, 2012	80/160	36,33 ± 11,15	RIA	TA	12,67 ± 6,24	10,99 ± 7,05	< 0,05
Mansournia* N, 2014	41/86	42,3 ± 15,3	HPLC	A	15,9 ± 12,1	24,4 ± 17,3	< 0,01
Wang YC, 2014	60/90	35,1 ± 7,95	ECLIA	H, P, E	12,28 ± 5,83	18,1 ± 5,92	< 0,01
Notre étude, 2015-2017	155/310	40,78 ± 12,40	CMIA	TA	11,45 ± 5,16	13,02 ± 7,54	< 0,05

H : Hiver, A : Automne, P : Printemps, E : Eté, TA : toute l'année, N/NT : Nombre de cas/N total de sujets, HPLC : chromatographie en phase liquide à haute performance, ELISA : méthode immunoenzymatique, RIA : radioimmunoanalyse, ECLIA : Electrochimiluminescence, CPBA : competitive protein binding assay, CMIA : dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence, NS : non significatif, Moy : moyenne, ET : écart type.

(*) = Etudes ayant regroupé des patients TH seuls ou TH et maladie de Basedow.

Dans le groupe TH, le pourcentage de nos patients ayant des anti-TPO positifs est proche de 85% contre 69% avec des anti-hTg positifs.

Les taux d'anti-TPO les plus élevés se trouvent chez les patients ($n = 71$), ayant une carence en Vit D [$25(\text{OH})\text{D} < 10 \text{ ng/mL}$], comparativement aux patients ($n = 84$), ayant un taux de $25(\text{OH})\text{D} \geq 10 \text{ ng/mL}$ avec une différence significative ($p = 0,04$).

Ceci nous amène à conclure que, plus la carence en $25(\text{OH})\text{D}$ est sévère et plus les taux d'anti-TPO ont tendance à augmenter.

Pour les anti-hTg, la différence des moyennes (UI/mL) par rapport au seuil de carence en Vit D ($10 \text{ ng/mL} < 25(\text{OH})\text{D} \geq 10 \text{ ng/mL}$), est non significative entre les deux groupes.

La corrélation entre les taux sériques de la $25(\text{OH})\text{D}$ et les taux d'Ac anti-TPO est inverse et significative ($r = - 0,185$; $p = 0,02$) ; par contre on ne note pas de corrélation entre la $25(\text{OH})\text{D}$ et les anticorps anti-hTg ($r = - 0,09$; $p = 0,28$) ; ceci pourrait s'expliquer par le fait que, dans la thyroïdite d'Hashimoto, les anti-hTg n'augmentent pas systématiquement avec les anti-TPO.

Nous avons également utilisé une analyse de type régression linéaire multiple avec la méthode descendante afin de rechercher le degré d'association de la $25(\text{OH})\text{D}$ avec les anti-TPO pris comme variable dépendante en présence d'autres variables indépendantes comme l'âge, la TSH et les anti-hTg . Le modèle final de l'analyse a montré que les 02 variables ayant l'association la plus significative avec les anti-TPO sont la TSH ($p = 0,009$) et la Vit D ($p = 0,02$).

L'association statistique de la $25(\text{OH})\text{D}$ avec les anti-TPO et non pas avec les anti-hTg, a été retrouvée dans l'étude rétrospective de Muscogiuri et al ^[260], qui a inclu 168 patients âgés de plus de 65 ans entre avril et juin 2010, ayant des Ac anti-TPO et anti-hTg positifs, sans aucun traitement substitutif de la thyroïde ni autres médicaments pouvant influencer le métabolisme de la Vit D. La prévalence des Ac antithyroïdiens était significativement plus élevée chez les sujets avec un déficit en $25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/mL}$ comparativement aux sujets avec un taux de $25(\text{OH})\text{D} \geq 20 \text{ ng/mL}$ (28% vs 8%, respectivement, $p = 0,002$).

Une corrélation inverse et significative a été retrouvée entre la $25(\text{OH})\text{D}$ et les anti-TPO ($r = - 0,27$; $p = 0,03$), par contre pas de corrélation entre la $25(\text{OH})\text{D}$ et les anti-hTg ($r = - 0,15$, $p = 0,25$), ni entre la $25(\text{OH})\text{D}$ et la TSH ($r = - 0,014$, $p = 0,09$).

De manière identique, Mazokopakis et al.^[261], dans une étude réalisée sur 218 patients TH caucasiens grecs, en euthyroïdie biologique, avec ou sans traitement substitutif (180 femmes et 38 hommes), a montré que 85,3% des patients avaient une déficience en Vit D définie pour un seuil de 25(OH)D < 30 ng/mL, 100% des patients ont des anti-TPO positifs et seulement 16,5% (36 patients) ont des anti-hTg positifs.

Une corrélation inverse et significative est retrouvée entre la 25(OH)D et les anti-TPO ($r = -0,43$; $p < 0,0001$) ; par contre pas de corrélation entre la 25(OH)D et les anti-hTg.

Shin et al.^[226], dans une étude rétrospective (entre mars 2010 et juin 2011), ayant pour objectif de rechercher une corrélation entre la 25(OH)D et les Ac antithyroïdiens chez 304 patients divisés en deux groupes (MAIT et non MAIT) selon la présence ou l'absence d'anti-TPO pour le diagnostic de la TH (anti-hTg non dosés) et les TRAB pour le diagnostic de la maladie de Basedow, ceci indépendamment du statut fonctionnel de la thyroïde avec exclusion des patients sous traitement substitutif (Lévothyroxine) ou sous antithyroïdiens de synthèse. Sur les 111 patients diagnostiqués dans le groupe MAIT (65 HT et 46 Basedow) et 193 dans le groupe de non MAIT, la moyenne de la 25(OH)D dans le groupe MAIT était significativement plus basse que dans le groupe de non MAIT, ($12,6 \pm 5,5$ ng/mL vs $14,5 \pm 7,3$ ng/mL ; $p < 0,001$).

Dans le groupe MAIT, les anti-TPO sont inversement corrélés avec la 25(OH)D ($r = -0,25$; $p < 0,001$) mais pas de la corrélation entre les TRAB et la 25(OH)D, indiquant ainsi que la Vit D est un facteur indépendant lié à la présence des anti-TPO.

En revanche, Wang et al.^[262], sur un total de 1714 sujets inclus de deux régions de Chine (1197 femmes et 517 hommes), la moyenne de la 25(OH)D chez tous les sujets était de $16,55 \pm 8,53$ ng/mL. La déficience (< 20ng/mL) et l'insuffisance (entre 20 et 30 ng/mL) en 25(OH)D, étaient notées chez 1 250 (72,9%) et 344 (20,1%) sujets, respectivement.

Après ajustement avec l'âge et le facteur ethnique, une corrélation négative a été retrouvée entre la 25(OH)D et les anti-hTg seulement ($r = -0,12$; $p = 0,01$), par contre pas de corrélation entre la 25(OH)D et les anti-TPO.

Selon le stade d'hypothyroïdie biologique, nous avons retrouvé dans notre étude que les taux sériques de la 25(OH)D sont plus bas dans le sous-groupe de patients TH avec une hypothyroïdie avérée (environ 10%) avec TSH > 4,64 µUI/mL et FT4 basse), comparativement au sous-groupe de patients TH avec une hypothyroïdie biologique frustrée (31%) avec une TSH > 4,64 µUI/mL et FT4 dans les normes), cependant la différence reste non significative. Les moyennes de 25(OH)D sont respectivement de $9,72 \pm 2,19$ ng/mL vs $11,64 \pm 4,32$ ng/mL ; $p = 0,11$; de même, il n'existe pas de corrélation entre les taux plasmatiques de la TSH et la 25(OH)D.

Néanmoins, si on définit l'hypothyroïdie biologique selon le seuil interventionnel ou thérapeutique (TSH ≥ 10 µUI/mL et FT4 normale ou basse), ce qui correspond à 21% des patients TH (33/155), la corrélation devient inverse entre la TSH et la 25(OH)D dans ce sous-groupe mais à la limite de la significativité ($r = - 0,33$; $p = 0,05$), ceci est dû probablement au nombre restreint de patients TH en hypothyroïdie biologique avérée enrôlés dans notre étude. Notons également, une corrélation positive et significative entre la TSH et les anti-TPO ($r = 0,21$; $p = 0,007$), par contre, on ne retrouve pas de corrélation entre la TSH et les anti-hTg (Tableau XLVIV).

Tableau L : Corrélations entre les Ac antithyroïdiens, la 25(OH)D et la TSH.

Ac (UI/mL)	25(OH)D (ng/mL)		TSH (µUI/mL)	
	r	p	r	p
Anti-TPO	- 0,18	0,02	0,21	0,007
Anti-hTg	- 0,09	0,28	0,10	0,19

r: coefficient de corrélation de Pearson.

Nos résultats sont comparables aux résultats de Tamer et al ^[5] qui, dans une étude menée chez 161 patients TH (152 femmes et 06 hommes) et 162 témoins (151 femmes et 11 hommes), a montré que pour un seuil d'insuffisance en 25(OH)D (< 30 ng/mL), les taux sériques de la Vit D (respectivement de $16,3 \pm 10,4$ vs $29,6 \pm 25,5$) étaient significativement plus bas chez les patients TH par rapport aux témoins ($p < 0,0001$). Cependant il n'y avait pas de différence significative entre les taux d'insuffisance en Vit D dans les sous-groupes de TH (hypothyroïdie profonde, infraclinique et euthyroïdie).

Contrairement à l'étude de Kim et al ^[263], réalisée chez 369 patients présentant une MAIT (221 TH et 148 Basedow) et 407 sujets n'ayant pas de MAIT, la prévalence de l'insuffisance en Vit D [25(OH)D < 30 ng/mL], était significativement plus élevée chez les patients avec MAIT comparativement aux non MAIT (46,1% vs 37,1% ; $p = 0,01$) et les patients TH en hypothyroïdie profonde avaient une prévalence plus élevée d'insuffisance en 25(OH)D par rapport aux patients TH en hypothyroïdie infraclinique ($p < 0,001$) et aux patients TH en euthyroïdie ($p = 0,009$). La corrélation entre les taux sériques de la 25(OH)D et la TSH est inverse et significative ($r = - 0,12$; $p = 0,01$).

Dans notre étude, il existe également une hyperparathyroïdie secondaire à l'hypovitaminose D plus prononcée dans le groupe TH que dans le groupe témoin, ceci est dû probablement au déficit en Vit D qui est plus important dans le groupe TH que dans le groupe de témoin ; cependant la différence de moyenne de la PTH (pg/mL) entre les deux groupes, reste non significative. Les taux sériques de la PTH sont inversement corrélés aux taux sériques de la 25(OH)D dans les deux groupes (TH et témoin), le coefficient de corrélation est respectivement de : $r = - 0,21$; $p = 0,009$ vs $r = - 0,19$; $p = 0,01$.

Nos résultats sont similaires à l'étude de Unal et al ^[264], réalisé sur 405 sujets (281 MAIT et 124 témoins) où la corrélation entre la 25(OH)D et la PTH était inverse et significative ($r = - 0,24$, $p < 0,001$).

Il existe aussi, une différence de moyenne significative de la calcémie corrigée (mmol/L) entre le groupe TH par rapport au groupe témoin, elle est respectivement de $2,18 \pm 0,15$ vs $2,13 \pm 0,17$; $p = 0,02$. Ceci est vraisemblablement dû à une stimulation des glandes parathyroïdes par l'hypovitaminose D, plus prononcée chez le groupe TH.

Une corrélation positive et significative est retrouvée entre les taux sériques de la 25(OH)D et la calcémie dans le groupe TH et témoin ($r = 0,20$; $p = 0,01$ vs $r = 0,24$; $p = 0,003$).

De même la corrélation entre la calcémie et la phosphorémie est positive et significative dans les deux groupes : groupe TH ($r = 0,29$; $p = 0,000$) vs témoins ($r = 0,24$; $p = 0,003$). Par contre, on ne note pas de différence de moyenne de la phosphorémie ni des PAL entre les deux groupes.

Enfin, il nous semble important de préciser que les apports alimentaires en calcium et en Vit D n'ont pas été évalués dans notre étude, ceci est dû au fait que, l'industrie agro-alimentaire dans notre pays, ne précise pas la teneur exact en calcium et en Vit D de tous les aliments.

CONCLUSION

Dans cette étude cas-témoins, ayant inclus 310 sujets (155 TH nouvellement diagnostiquée et 155 témoins), issus tous de la Wilaya de Tlemcen, l'insuffisance en Vit D a concernée 98% de notre population d'étude au seuil de $25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ ng/mL}$.

L'analyse multivariée par régression logistique, a permis de dégager un certain nombre de déterminants pouvant expliquer cette forte prévalence ; les facteurs de risques les plus significativement associés aux taux bas de la $25(\text{OH})\text{D}$ sont :

- ▶ le sexe (OR = 0,06).
- ▶ le manque d'exposition solaire (OR = 22,49).
- ▶ la saison (OR = 14,53).
- ▶ la couleur de peau (OR = 10,34).

De même, la corrélation négative et significative entre la $25(\text{OH})\text{D}$ et l'IMC ($r = -0,16$; $p = 0,003$) ainsi que la corrélation positive et significative entre l'âge et l'IMC ($r = 0,24$; $p < 0,001$), indique que notre population d'étude a un mode de vie plutôt sédentaire et pratique très peu ou pas d'activité physique.

La comparaison des moyennes de $25(\text{OH})\text{D}$ entre les deux groupes, a permis de retrouver un déficit en Vit D plus prononcé dans le groupe TH par rapport au groupe témoin avec une différence significative ($11,45 \pm 5,16$ vs $13,02 \pm 7,45 \text{ ng/mL}$; $p = 0,03$), ce qui est en accord avec la plupart des études. Néanmoins, notre étude n'a pas permis de retrouver une corrélation entre le degré de profondeur de l'hypothyroïdie biologique et le déficit en Vit D.

Ce travail a aussi permis de mettre en évidence une forte prévalence de la thyroïdite d'Hashimoto chez le sexe féminin, confortant ainsi les données retrouvées dans la littérature.

Dans le groupe TH, une corrélation inverse et significative a été retrouvée entre les taux sériques de la $25(\text{OH})\text{D}$ et les taux d'Ac anti-TPO ($r = -0,185$; $p = 0,02$), cette relation statistique a été confirmée par une analyse multivariée par régression linéaire. Par ailleurs, on ne retrouve pas de corrélation entre la $25(\text{OH})\text{D}$ et les Ac anti-hTg.

Cependant l'implication exacte de la $25(\text{OH})\text{D}$ dans l'immunopathogénie de la thyroïdite d'Hashimoto reste à étayer.

PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS

Au vu des résultats obtenus au cours de cette étude, il nous semble judicieux de faire les recommandations suivantes :

- ▶ Faire un dépistage ciblé de la thyroïdite d'Hashimoto chez les sujets ayant une carence sévère en vitamine D [25(OH)D < 10 ng/mL].
- ▶ Inciter les personnes à s'exposer davantage au soleil.
- ▶ Sensibiliser les gens à la pratique d'une activité physique régulière.
- ▶ Inciter les pouvoirs publics à enrichir l'alimentation en vitamine D.

Par ailleurs, nous proposons les perspectives suivantes :

- ▶ Déterminer la prévalence de la thyroïdite d'Hashimoto dans la population de la Wilaya de Tlemcen, voir la population algérienne.
- ▶ Établir les seuils de normalité de la 25(OH)D dans la population algérienne.
- ▶ Mener une étude interventionnelle afin d'évaluer l'effet de la supplémentation en Vit D sur l'évolution de la maladie auto-immune thyroïdienne en l'occurrence dans la thyroïdite d'Hashimoto.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Annals of the rheumatic diseases*. Sep 2007;66(9):1137-1142.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine*. Jul 19 2007;357(3):266-281.
3. Zhou C, Assem M, Tay JC, et al. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *The Journal of clinical investigation*. Jun 2006;116(6):1703-1712.
4. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cellular & molecular immunology*. May 2011;8(3):243-247.
5. Tamer G, Arik S, Tamer I, Coksert D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. Aug 2011;21(8):891-896.
6. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Jul 2011;96(7):1911-1930.
7. Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. *Clinical reviews in allergy & immunology*. Oct 2013;45(2):256-266.
8. Haussler MR, Haussler CA, Whitfield GK, et al. The nuclear vitamin D receptor controls the expression of genes encoding factors which feed the "Fountain of Youth" to mediate healthful aging. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. Jul 2010;121(1-2):88-97.
9. van Halteren AG, Tysma OM, van Etten E, Mathieu C, Roep BO. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 or analogue treated dendritic cells modulate human autoreactive T cells via the selective induction of apoptosis. *Journal of autoimmunity*. Nov 2004;23(3):233-239.
10. Goswami R, Marwaha RK, Gupta N, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: a community-based survey. *The British journal of nutrition*. Aug 2009;102(3):382-386.
11. Stefanic M, Papic S, Suver M, Glavas-Obrovac L, Karner I. Association of vitamin D receptor gene 3'-variants with Hashimoto's thyroiditis in the Croatian population. *International journal of immunogenetics*. Apr 2008;35(2):125-131.
12. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *The New England journal of medicine*. Jul 11 1996;335(2):99-107.
13. Orgiazzi J. The spectrum of autoimmune thyroid diseases (AITD). *Annales de medecine interne*. Jun 1999;150(4):294-300.
14. Mazokopakis EE, Chatzipavlidou V. Hashimoto's thyroiditis and the role of selenium. Current concepts. *Hellenic journal of nuclear medicine*. Jan-Apr 2007;10(1):6-8.
15. M.Decoulx C, Cardot-Bauters. Thyroïdites lymphocytaires chroniques ; La thyroïde, des concepts à la pratique clinique. *Livre*. 2001;Deuxième édition 2001:380.
16. Kotsa K, Watson PF, Weetman AP. A CTLA-4 gene polymorphism is associated with both Graves disease and autoimmune hypothyroidism. *Clinical endocrinology*. May 1997;46(5):551-554.
17. Lacka K, Maciejewski A. [Vitamin D in the etiopathogenesis of autoimmune thyroiditis]. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. May 2013;34(203):281-285.

18. Bozkurt NC, Karbek B, Ucan B, et al. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. May-Jun 2013;19(3):479-484.
19. Landrier JF. Vitamine D: sources, métabolisme et mécanismes d'action. *EDP Sciences 2014(Oilseeds & fats Crops and Lipids (OCL))*:21(23)D302.
20. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *The American journal of clinical nutrition*. Oct 1998;68(4):854-858.
21. Table Ciqual. ANSES (agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail-France). version 2012.
22. Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. 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*. Dec 2007;22 Suppl 2:V28-33.
23. Guillaud JC. [Vitamin D]. *La Revue du praticien*. Oct 2013;63(8):1097-1098, 1101-1094.
24. Reboul E, Goncalves A, Comera C, et al. Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion: evidences for involvement of cholesterol transporters. *Molecular nutrition & food research*. May 2011;55(5):691-702.
25. Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *The Journal of clinical investigation*. Jun 1993;91(6):2552-2555.
26. Guillaud J-C. Vitamines liposolubles (A,D,E et K) *Endocrinologie-Nutrition*. 2009;10-540-A-10
27. Abboud M, Gordon-Thomson C, Hoy AJ, et al. Uptake of 25-hydroxyvitamin D by muscle and fat cells. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. Oct 2014;144 Pt A:232-236.
28. Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity*. Jul 2012;20(7):1444-1448.
29. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine reviews*. Oct 2008;29(6):726-776.
30. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocrine reviews*. Feb 2013;34(1):33-83.
31. Schuster I. Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. *Biochimica et biophysica acta*. Jan 2011;1814(1):186-199.
32. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *American journal of physiology. Renal physiology*. Jul 2005;289(1):F8-28.
33. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *The American journal of clinical nutrition*. May 1999;69(5):842-856.
34. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in biophysics and molecular biology*. Sep 2006;92(1):4-8.
35. Souberbielle JC, Prie D, Courbebaisse M, et al. [Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status]. *Annales d'endocrinologie*. Dec 2008;69(6):501-510.
36. Fencel F, Blahova K, Schlingmann KP, Konrad M, Seeman T. Severe hypercalcemic crisis in an infant with idiopathic infantile hypercalcemia caused by mutation in CYP24A1 gene. *European journal of pediatrics*. Jan 2013;172(1):45-49.
37. al. AR-Se. *Nutrition clinique et métabolisme*. 2014;28:123-129.
38. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *The American journal of clinical nutrition*. Aug 2008;88(2):491S-499S.

39. Tissandié E. Vitamine D: Métabolisme, régulation et maladies associés. *Medecine/sciences*. 2006;22:1095-1100.
40. Buitrago C, Pardo VG, Boland R. Role of VDR in 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃-dependent non-genomic activation of MAPKs, Src and Akt in skeletal muscle cells. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. Jul 2013;136:125-130.
41. Falkenstein E, Wehling M. Nongenomically initiated steroid actions. *European journal of clinical investigation*. Dec 2000;30 Suppl 3:51-54.
42. Benhamou JCS-C. La vitamine D chez l'adulte: Métabolisme de la vitamine D, relations avec le métabolisme phosphocalcique 2015:18.
43. Benhamou JS-C. La vitamine D chez l'adulte. 2015.
44. den Dekker E, Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. The epithelial calcium channels, TRPV5 & TRPV6: from identification towards regulation. *Cell calcium*. May-Jun 2003;33(5-6):497-507.
45. Seifert MF, Gray RW, Bruns ME. Elevated levels of vitamin D-dependent calcium-binding protein (calbindin-D9k) in the osteosclerotic (oc) mouse. *Endocrinology*. Mar 1988;122(3):1067-1073.
46. Darwish HM, DeLuca HF. Identification of a 1,25-dihydroxyvitamin D₃-response element in the 5'-flanking region of the rat calbindin D-9k gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Jan 15 1992;89(2):603-607.
47. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiological reviews*. Jan 2005;85(1):373-422.
48. White KE, Biber J, Murer H, Econs MJ. Chromosomal localization of two human genes involved in phosphate homeostasis: the type IIb sodium-phosphate cotransporter and stanniocalcin-2. *Somatic cell and molecular genetics*. Nov 1998;24(6):357-362.
49. Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology*. Dec 2001;142(12):5050-5055.
50. Silver J, Naveh-Manly T, Mayer H, Schmelzer HJ, Popovtzer MM. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *The Journal of clinical investigation*. Nov 1986;78(5):1296-1301.
51. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clinic proceedings*. Mar 2006;81(3):353-373.
52. van de Graaf SF, Hoenderop JG, Bindels RJ. Regulation of TRPV5 and TRPV6 by associated proteins. *American journal of physiology. Renal physiology*. Jun 2006;290(6):F1295-1302.
53. Bienaime F, Prie D, Friedlander G, Souberbielle JC. Vitamin D metabolism and activity in the parathyroid gland. *Molecular and cellular endocrinology*. Dec 05 2011;347(1-2):30-41.
54. Tour ATl. Le point sur la vitamine D. *Paediatrica*. 2012;23 (4).
55. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine reviews*. Aug 2001;22(4):477-501.
56. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *Journal of the American College of Nutrition*. Apr 2003;22(2):142-146.
57. Aloia JF, Talwar SA, Pollack S, Feuerman M, Yeh JK. Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women. *The American journal of clinical nutrition*. Sep 2006;84(3):602-609.
58. Priemel M, von Domarus C, Klatte TO, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. Feb 2010;25(2):305-312.
59. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Jan 2011;96(1):53-58.

60. Henry HL, Bouillon R, Norman AW, et al. 14th Vitamin D Workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. Jul 2010;121(1-2):4-6.
61. Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/l. *The British journal of nutrition*. Nov 14 2012;108(9):1557-1561.
62. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*. Jan 2007;85(1):6-18.
63. Bischoff-Ferrari HA. Supplémentation en vitamine D en pratique *Forum Med Suisse*. 2014;14(50):949-953.
64. Binkley N, Novotny R, Krueger D, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Jun 2007;92(6):2130-2135.
65. Raynaud A, Simon, Al e. Nutrition clinique et métabolisme. 2014;(28):123-129.
66. Anon. List of cities by latitude *Wikipedia, the free encyclopedia*. Available at: http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_cities_by_latitude_sep_2011
67. Landrier J-F. Vitamine D: sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2014;49(6):245-251.
68. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *The American journal of clinical nutrition*. Dec 2008;88(6):1519-1527.
69. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *The Journal of nutrition*. Nov 2005;135(11):2739S-2748S.
70. Lehtonen-Veromaa MK, Mottonen TT, Nuotio IO, Irjala KM, Leino AE, Viikari JS. Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. *The American journal of clinical nutrition*. Dec 2002;76(6):1446-1453.
71. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet*. Jan 09 1982;1(8263):74-76.
72. Armas LA, Dowell S, Akhter M, et al. Ultraviolet-B radiation increases serum 25-hydroxyvitamin D levels: the effect of UVB dose and skin color. *Journal of the American Academy of Dermatology*. Oct 2007;57(4):588-593.
73. Duncan MJ, Mummery WK, Steele RM, Caperchione C, Schofield G. Geographic location, physical activity and perceptions of the environment in Queensland adults. *Health & place*. Mar 2009;15(1):204-209.
74. Zhang R, Naughton DP. Vitamin D in health and disease: current perspectives. *Nutrition journal*. Dec 08 2010;9:65.
75. Bosomworth NJ. Attenuer la carence épidémique en vitamine D. *Canadian Family Physician* January 2011;57.
76. A. M. The "apports nutritionnels conseillés (ANC)" for the French population *Reprod Nutr Dev*. 2001;Mar-Apr;41(2):119-28.
77. German Nutrition S. New reference values for vitamin D. *Annals of nutrition & metabolism*. 2012;60(4):241-246.
78. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D: what dietetics practitioners need to know. *Journal of the American Dietetic Association*. Apr 2011;111(4):524-527.
79. Y. schoindre CR, J-E. Kahn Vitamine D : actualités. *Medecine interne* Juillet 2012;Vol LIII N° 307.
80. Hollis BW. Editorial: The determination of circulating 25-hydroxyvitamin D: no easy task. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Jul 2004;89(7):3149-3151.
81. Elder PA, Lewis JG, King RI, Florkowski CM. An anomalous result from gel tubes for vitamin D. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. Dec 2009;410(1-2):95.

82. Lissner D, Mason RS, Posen S. Stability of vitamin D metabolites in human blood serum and plasma. *Clinical chemistry*. May 1981;27(5):773-774.
83. Souberbielle, JC. Vitamine D. *Editions SEED* 2010.
84. Cavalier E, Wallace AM, Knox S, Mistretta VI, Cormier C, Souberbielle JC. Serum vitamin D measurement may not reflect what you give to your patients. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. Nov 2008;23(11):1864-1865.
85. Stepman HC, Vanderroost A, Van Uytvanghe K, Thienpont LM. Candidate reference measurement procedures for serum 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 by using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clinical chemistry*. Mar 2011;57(3):441-448.
86. Hollis BW, Horst RL. The assessment of circulating 25(OH)D and 1,25(OH)2D: where we are and where we are going. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. Mar 2007;103(3-5):473-476.
87. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Annals of epidemiology*. Feb 2009;19(2):73-78.
88. Lai JK, Lucas RM, Banks E, Ponsonby AL, Ausimmune Investigator G. Variability in vitamin D assays impairs clinical assessment of vitamin D status. *Internal medicine journal*. Jan 2012;42(1):43-50.
89. Wallace AM, Gibson S, de la Hunty A, Lamberg-Allardt C, Ashwell M. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids*. Jul 2010;75(7):477-488.
90. Clemens TL, Hendy GN, Graham RF, Baggiolini EG, Uskokovic MR, O'Riordan JL. A radioimmunoassay for 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Clinical science and molecular medicine*. Mar 1978;54(3):329-332.
91. Fraser WD, Durham BH, Berry JL, Mawer EB. Measurement of plasma 1,25 dihydroxyvitamin D using a novel immunoextraction technique and immunoassay with iodine labelled vitamin D tracer. *Annals of clinical biochemistry*. Nov 1997;34 (Pt 6):632-637.
92. Hollis BW. Assessment and interpretation of circulating 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in the clinical environment. *Rheumatic diseases clinics of North America*. Feb 2012;38(1):29-44.
93. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *The New England journal of medicine*. Aug 04 2011;365(5):410-421.
94. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. Nov 2009;20(11):1807-1820.
95. Hagenau T, Vest R, Gissel TN, et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. Jan 2009;20(1):133-140.
96. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 1997;7(5):439-443.
97. Vernay, Sponga, Salanave, al. e. Statut en vitamine D de la population adulte en France: l'étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). *BEH* 2012:: 189-194.

98. van der Wielen RP, Lowik MR, van den Berg H, et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet*. Jul 22 1995;346(8969):207-210.
99. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA, Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Archives of internal medicine*. Mar 23 2009;169(6):626-632.
100. Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Jun 2005;90(6):3215-3224.
101. Langlois K, Greene-Finestone L, Little J, Hidiroglou N, Whiting S. Vitamin D status of Canadians as measured in the 2007 to 2009 Canadian Health Measures Survey. *Health reports*. Mar 2010;21(1):47-55.
102. Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*. Aug 2011;25(4):585-591.
103. Sedrani SH. Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region. *Annals of nutrition & metabolism*. 1984;28(3):181-185.
104. Hashemipour S, Larijani B, Adibi H, et al. Vitamin D deficiency and causative factors in the population of Tehran. *BMC public health*. Aug 25 2004;4:38.
105. Lehtihet S, Haouichat C, Acheli D, Djoudi EH. Statut de la vitamine D et ration calcique chez les femmes ménopausées en Algérie, service de rhumatologie EHS Douera 24e Congrès français de rhumatologie. 2011.
106. L. Belkacem KB, N. Abadi, K. Benembarek. Statut vitaminique D au CHU de Constantine : en route vers l'optimisation de la prescription du dosage de la vitamine D. *Annales d'endocrinologie*. Septembre 2018 79(4).
107. Allali F, El Aichaoui S, Khazani H, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in Morocco: relationship to lifestyle, physical performance, bone markers, and bone mineral density. *Seminars in arthritis and rheumatism*. Jun 2009;38(6):444-451.
108. Meddeb N, Sahli H, Chahed M, et al. Vitamin D deficiency in Tunisia. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. Feb 2005;16(2):180-183.
109. Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *The British journal of nutrition*. Jan 14 2014;111(1):23-45.
110. Hayes CE. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. *The Proceedings of the Nutrition Society*. Nov 2000;59(4):531-535.
111. Hyponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. Nov 03 2001;358(9292):1500-1503.
112. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Stahelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. Feb 2004;19(2):265-269.
113. Visser M, Deeg DJ, Lips P, Longitudinal Aging Study A. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Dec 2003;88(12):5766-5772.
114. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama*. May 11 2005;293(18):2257-2264.
115. Krishnan AV, Feldman D. Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2011;51:311-336.

116. Carlberg C. Current understanding of the function of the nuclear vitamin D receptor in response to its natural and synthetic ligands. *Recent results in cancer research. Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer.* 2003;164:29-42.
117. Shabahang M, Buras RR, Davoodi F, et al. Growth inhibition of HT-29 human colon cancer cells by analogues of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Cancer research.* Aug 01 1994;54(15):4057-4064.
118. Garland CF, Comstock GW, Garland FC, Helsing KJ, Shaw EK, Gorham ED. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. *Lancet.* Nov 18 1989;2(8673):1176-1178.
119. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* Sep 2004;13(9):1502-1508.
120. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer causes & control : CCC.* Oct 2000;11(9):847-852.
121. Skinner HG, Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Vitamin D intake and the risk for pancreatic cancer in two cohort studies. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* Sep 2006;15(9):1688-1695.
122. Zhou W, Heist RS, Liu G, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels predict survival in early-stage non-small-cell lung cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* Feb 10 2007;25(5):479-485.
123. Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: a hypothesis involving exposure to solar radiation. *Preventive medicine.* Nov 1990;19(6):614-622.
124. Garland CF, Garland FC. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *International journal of epidemiology.* Sep 1980;9(3):227-231.
125. Mizoue T. Ecological study of solar radiation and cancer mortality in Japan. *Health physics.* Nov 2004;87(5):532-538.
126. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* Jan 29 2008;117(4):503-511.
127. O'Connell TD, Simpson RU. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulation of myocardial growth and c-myc levels in the rat heart. *Biochemical and biophysical research communications.* Aug 04 1995;213(1):59-65.
128. K. Serraj IZ, M. Lehraiki, K. Bouhafis. Le déficit et l'insuffisance en vitamine D: spectre clinique et approche pratique. *mt.* 2013;19, n° 3 (CHU Oudjda service de médecine interne, Maroc):196-206.
129. Casagrande DS, Repetto G, Mottin CC, et al. Bone mineral density and nutritional profile in morbidly obese women. *Obesity surgery.* Oct 2010;20(10):1372-1379.
130. Ybarra J, Sanchez-Hernandez J, Gich I, et al. Unchanged hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in morbid obesity after bariatric surgery. *Obesity surgery.* Mar 2005;15(3):330-335.
131. Goldner WS, Stoner JA, Thompson J, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients: a comparison with non-obese controls. *Obesity surgery.* Feb 2008;18(2):145-150.
132. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *International journal of epidemiology.* Feb 2008;37(1):113-119.
133. Aloia JF, Li-Ng M. Re: epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiology and infection.* Oct 2007;135(7):1095-1096; author reply 1097-1098.

134. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *Bmj*. Mar 01 2003;326(7387):469.
135. Ryndak-Swierez A. Ontogénèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde *Elsevier Masson*. 2010(Wémeau JL. Maladies de la thyroïde):03.
136. C.Avisse JBF, J.F. Delattre. La glande thyroïde : Anatomie. *Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS Editions* 2001:7.
137. Jean Pierre Barral AC. Manipulations vasculaires viscérales *Elsevier Masson*. 2009;Chapitre 22:255, 257-276
138. P B. Rapports chirurgicaux du nerf récurrent et de l'artère thyroïdienne inférieure. (d'après 250 dissections chirurgicales). *J Chir* 1971;102:397 – 414.
139. NETTER-et-MACHADO. Scientific Figure on ResearchGate. Available from: <https://www.researchgate.net/figure/Anatomie-de-la-glande-thyroïdienne>, consulté le 02/05/2017. 2006.
140. Pansky B. Embryologie humaine: Sillons et poches branchiales *Editions ellipses* 1982 133
141. V V-G. Structure et physiologie thyroïdiennes. *Encycl Méd Chir , Endocrinologie-Nutrition*. 2003;10-002-B-10:13.
142. J.Tourniare. Corps thyroïde. *Endocrinologie, Diabète, Nutrition pour le praticien Edition SIMEP*. 1994:79.
143. Leloup R. Atlas d'Histologie humaine et animale Mars 2007;Version 1.2
144. PÉREZ-MARTIN A. Physiologie de la glande thyroïde, cours régulation hormonale et Chronobiologie – Physiologie des hormones. *Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes*. 2006-2007.
145. Leung AM, Braverman LE, Pearce EN. History of U.S. iodine fortification and supplementation. *Nutrients*. Nov 13 2012;4(11):1740-1746.
146. Bornet H SG. Dosage de la thyroglobuline. In: La thyroïde, 2e édition,. *Ed. Elsevier*. 2001:278-283.
147. Racadot A. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes. Aspects biochimiques *Immunoanal Biol Spec*. 1991:30, 27-32.
148. ORGIAZZI J. Autoimmunité thyroïdienne. *Bull. Acad. Natle Méd, 197* 2013;n°1:43-63.
149. Wémeau J-L. Thyroïde. *Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition pour le Praticien*. 2014;Chapitre 3:Pages 41-91
150. Jean Tramalloni HM. Thyroïde normale et variantes: Echographie de la thyroïde. 2013;2e édition:Pages 1-26.
151. TOURNIAIRE J. Corps Thyroïde. *Endocrinologie, diabète, nutrition pour la praticien*. 1994;Editions Elsevier Masson:p.81.
152. d'Herbomez M. Evaluation biologique de la fonction thyroïdienne. 2010;Chapitre 2(Les maladies de la thyroïde Jean Louis Wemeau.).
153. Carol Spencer. Guidelines Development. International Thyroid Testing Guidelines. *NACB (National academy of clinicalbiochemistry)*. 2001.
154. A. Szymanowicz JW, A. Perrin, E. Blanc-Bernard-Nourdine, M. Perrin. Place de la biologie dans les démarches du diagnostic et du suivi thérapeutique des dysthyroïdies (cancérologie exclue) *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2010;25:82-103.
155. Nelson JC, Wilcox RB. Analytical performance of free and total thyroxine assays. *Clinical chemistry*. Jan 1996;42(1):146-154.
156. Thyroglobuline. *Biomnis (Biologie médicale spécialisée)-Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées* 2013.
157. S. Laboureau-Soares Barbosa FBdC, V. Rohmer. Exploration fonctionnelle de la glande thyroïde (en dehors de l'imagerie). *Encycl Méd Chir , Endocrinologie-Nutrition*. 2007;10-002-E-10.

158. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Feb 2002;87(2):489-499.
159. Saravanan P, Dayan CM. Thyroid autoantibodies. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. Jun 2001;30(2):315-337, viii.
160. J.N. Talbot FD. Exploration de la glande thyroïde. 2001;Chapitre 1.
161. C. Cardot-Bauters JW. Thyroïdites. *EMC du Praticien, AKOS*. 2006;3-0490.
162. Wémeau J-L. Maladies de la thyroïde *Elsevier Masson*. 2010(Issy-les-Moulineaux).
163. A. Mayer JO. Autoimmunité Thyroïdienne Humaine. La Thyroïde. *Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS Editions*. 2001:224.
164. Estaquio C CK, Valeix P. Maladies thyroïdiennes dans la cohorte SU.VI.MAX. Estimation de leur incidence et des facteurs de risque associés, 1994-2002. *Saint Maurice: Institut de veille sanitaire* 2009.
165. F. Duron ED, E. Ballot, C. Johanet. Thyroïdites. *EMC-Endocrinologie*. 2004;1:3-18.
166. Berghi NO. Immunological Mechanisms Implicated in the Pathogenesis of Chronic Urticaria and Hashimoto Thyroiditis. *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology*. Aug 2017;16(4):358-366.
167. C. Cardot-Bauters JW. Les maladies de la Thyroïdite. Thyroïdites. 2001;Chapitre 10:86.
168. Vialettes B, Guillerand MA, Viens P, et al. Incidence rate and risk factors for thyroid dysfunction during recombinant interleukin-2 therapy in advanced malignancies. *Acta endocrinologica*. Jul 1993;129(1):31-38.
169. Ruggeri RM, Trimarchi F, Giuffrida G, et al. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence. *European journal of endocrinology*. Feb 2017;176(2):133-141.
170. Duron F, Dubosclard E, Ballot E, Johanet C. Thyroïdites. *EMC-Endocrinologie*. 2004;1(1):3-18.
171. Vialettes B, Guillerand MA, Viens P, et al. Incidence rate and risk factors for thyroid dysfunction during recombinant interleukin-2 therapy in advanced malignancies. *Acta endocrinologica*. 1993;129(1):31-38.
172. Tait KF, Gough SC. The genetics of autoimmune endocrine disease. *Clinical endocrinology*. 2003;59(1):1-11.
173. Zaletel K, Gaberscek S. Hashimoto's thyroiditis: from genes to the disease. *Current genomics*. 2011;12(8):576-588.
174. Vaidya B, Kendall-Taylor P, Pearce SH. The genetics of autoimmune thyroid disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(12):5385-5397.
175. Ehemann CR, Garbe P, Tuttle RM. Autoimmune thyroid disease associated with environmental thyroidal irradiation. *Thyroid*. 2003;13(5):453-464.
176. Mazokopakis EE, Papadomanolaki M, Tsekouras K, Evangelopoulos A, Kotsiris D, Tzortzinis A. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? *Hellenic journal of nuclear medicine*. 2015.
177. Bozkurt N, Karbek B, Ucan B, et al. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine Practice*. 2013;19(3):479-484.
178. Štefanić M, Papić S, Suver M, Glavaš-Obrovac L, Karner I. Association of vitamin D receptor gene 3'-variants with Hashimoto's thyroiditis in the Croatian population. *International journal of immunogenetics*. 2008;35(2):125-131.
179. Hansen PS, Brix TH, Iachine I, Kyvik KO, Hegedus L. The relative importance of genetic and environmental effects for the early stages of thyroid autoimmunity: a study of healthy Danish twins. *European journal of endocrinology*. Jan 2006;154(1):29-38.
180. Fernandez C. Histologie et pathologie des glandes endocrines: Thyroïde et Parathyroïde. *UE 9 – Hormonologie*. 2016.

181. Mincer DL. Thyroid, Hashimoto Thyroiditis. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2017.
182. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical endocrinology*. Jul 1995;43(1):55-68.
183. Huber G, Staub JJ, Meier C, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Jul 2002;87(7):3221-3226.
184. Bjergved L, Jorgensen T, Perrild H, et al. Predictors of change in serum TSH after iodine fortification: an 11-year follow-up to the DanThyr study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Nov 2012;97(11):4022-4029.
185. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Smoking reduces the risk of hypothyroidism and increases the risk of hyperthyroidism: evidence from 450,842 mothers giving birth in Denmark. *Clinical endocrinology*. Feb 2014;80(2):307-314.
186. Caturegli P, De Remigis A, Rose NR. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmunity reviews*. Apr-May 2014;13(4-5):391-397.
187. G. Chabchoub MM, A. Maalej, N. Charfi, H. Ayadi, M. Abid Etude épidémiologique des maladies auto-immunes thyroïdiennes dans le sud tunisien. *Ann. Endocrinologie* 2006;67:591-595.
188. Effraïmidis G, Wiersinga WM. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *European journal of endocrinology*. Jun 2014;170(6):R241-252.
189. Khan FA, Al-Jameil N, Khan MF, Al-Rashid M, Tabassum H. Thyroid dysfunction: an autoimmune aspect. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(5):6677-6681.
190. Frohlich E, Wahl R. Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. *Frontiers in immunology*. 2017;8:521.
191. Daouda MT. Manifestations neurologiques de la Thyroidite d'Hashimoto. *Journal of Dental and Medical Sciences*. 2016;15:PP 62-68.
192. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *New England journal of medicine*. 1996;335(2):99-107.
193. Boukli Hacene Asma, Cherifi Manel, Meghelli Sidi Mohammed, Statut de la 25(OH)D chez les patients atteints de la thyroidite d'Hashimoto de la wilaya de Tlemcen: Etude cas-témoins. *Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie*. 2016.
194. Feng M, Li H, Chen SF, Li WF, Zhang FB. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and risk of autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis. *Endocrine*. Apr 2013;43(2):318-326.
195. Yang CY, Leung PS, Adamopoulos IE, Gershwin ME. The implication of vitamin D and autoimmunity: a comprehensive review. *Clinical reviews in allergy & immunology*. Oct 2013;45(2):217-226.
196. Kim S, Shevde NK, Pike JW. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates cyclic vitamin D receptor/retinoid X receptor DNA-binding, co-activator recruitment, and histone acetylation in intact osteoblasts. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. Feb 2005;20(2):305-317.
197. Lin Y, Mao Q, Zheng X, Chen H, Yang K, Xie L. Vitamin D receptor genetic polymorphisms and the risk of urolithiasis: a meta-analysis. *Urologia internationalis*. 2011;86(3):249-255.
198. Raimondi S, Johanson H, Maisonneuve P, Gandini S. Review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. *Carcinogenesis*. 2009:bp103.
199. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8(9):685-698.

200. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(9):1137-1142.
201. Schoindre Y, Terrier B, Kahn J-E, et al. Vitamine D et auto-immunité. Première partie: aspects fondamentaux. *La Revue de médecine interne*. 2012;33(2):80-86.
202. Adorini L, Penna G. Induction of tolerogenic dendritic cells by vitamin D receptor agonists. *Dendritic Cells*: Springer; 2009:251-273.
203. Abu-Amer Y, Bar-Shavit Z. Regulation of TNF-alpha release from bone marrow-derived macrophages by vitamin D. *Journal of cellular biochemistry*. Aug 1994;55(4):435-444.
204. Wing K, Sakaguchi S. Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity. *Nature immunology*. Jan 2010;11(1):7-13.
205. Jeffery LE, Burke F, Mura M, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *The Journal of Immunology*. 2009;183(9):5458-5467.
206. Rolf L, Muris AH, Hupperts R, Damoiseaux J. Vitamin D effects on B cell function in autoimmunity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. May 2014;1317:84-91.
207. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *Journal of immunology*. Aug 01 2007;179(3):1634-1647.
208. Bizzaro G, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases: facts and unresolved questions. *Immunologic research*. Feb 2015;61(1-2):46-52.
209. Niino M. Vitamin D and its immunoregulatory role in multiple sclerosis. *Drugs of today*. Apr 2010;46(4):279-290.
210. J.C Souberbielle JFD, A. Lapillonne , P. Godeau, F. Tron J. Menkès , J.P Bonhoure, D. Fouque ,J.P Nicolas, M. Espié, J.P Viard, C. Pierrot-Deseilligny Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D - Rapport, conclusions et recommandations. *revue académie nationale de médecine* Mai 2011 – Février 2012.
211. Nashold FE, Miller DJ, Hayes CE. 1,25-dihydroxyvitamin D3 treatment decreases macrophage accumulation in the CNS of mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of neuroimmunology*. Mar 01 2000;103(2):171-179.
212. Chang JH, Cha HR, Lee DS, Seo KY, Kweon MN. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the differentiation and migration of T(H)17 cells to protect against experimental autoimmune encephalomyelitis. *PloS one*. Sep 23 2010;5(9):e12925.
213. DeLuca HF, Plum LA. Vitamin D deficiency diminishes the severity and delays onset of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Archives of biochemistry and biophysics*. Sep 15 2011;513(2):140-143.
214. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Jama*. Dec 20 2006;296(23):2832-2838.
215. Pittas AG, Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. Jul 2010;121(1-2):425-429.
216. Pitocco D, Crino A, Di Stasio E, et al. The effects of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic beta-cell function in patients with recent-onset Type 1 diabetes (IMDIAB XI). *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. Aug 2006;23(8):920-923.
217. Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes care*. Aug 2001;24(8):1496.
218. Mattila C, Knekt P, Mannisto S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes care*. Oct 2007;30(10):2569-2570.
219. Turhanoglu AD, Guler H, Yonden Z, Aslan F, Mansuroglu A, Ozer C. The relationship between vitamin D and disease activity and functional health status in rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*. Jul 2011;31(7):911-914.
220. Cutolo M, Otsa K, Laas K, et al. Circannual vitamin d serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. *Clinical and experimental rheumatology*. Nov-Dec 2006;24(6):702-704.

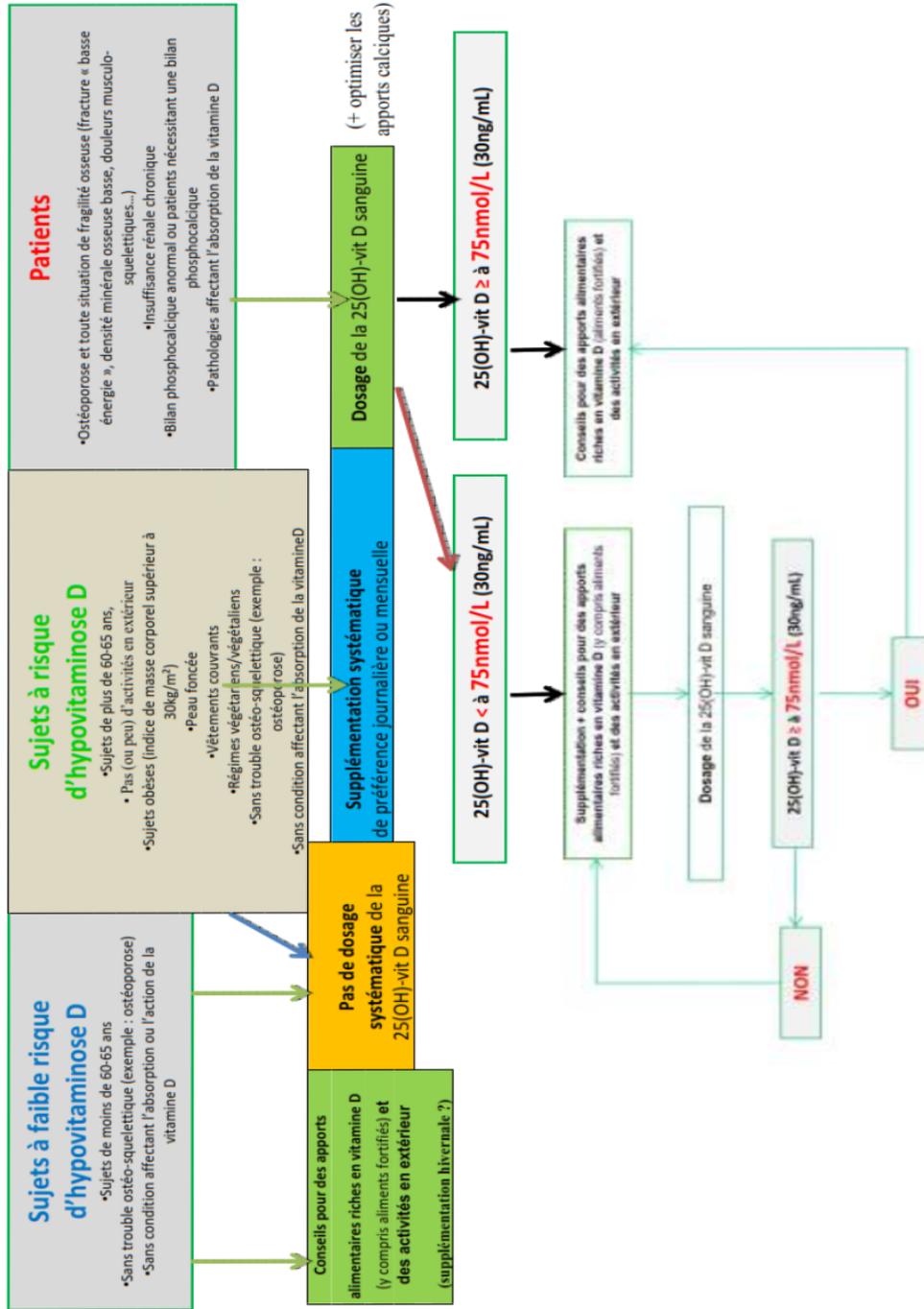
221. Craig SM, Yu F, Curtis JR, et al. Vitamin D status and its associations with disease activity and severity in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. Feb 2010;37(2):275-281.
222. Muller K, Kriegbaum NJ, Baslund B, Sorensen OH, Thymann M, Bentzen K. Vitamin D3 metabolism in patients with rheumatic diseases: low serum levels of 25-hydroxyvitamin D3 in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical rheumatology*. Jul 1995;14(4):397-400.
223. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews*. Feb 2006;5(2):114-117.
224. Vondra K, Starka L, Hampl R. Vitamin D and thyroid diseases. *Physiological research*. 2015;64 Suppl 2:S95-S100.
225. Wiersinga WM. Clinical Relevance of Environmental Factors in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease. *Endocrinology and metabolism*. Jun 2016;31(2):213-222.
226. Shin DY, Kim KJ, Kim D, Hwang S, Lee EJ. Low serum vitamin D is associated with anti-thyroid peroxidase antibody in autoimmune thyroiditis. *Yonsei medical journal*. Mar 2014;55(2):476-481.
227. Hutchinson K. VERIFICATION OF ABBOTT 25-OHD ASSAY ON THE ARCHITECT SYSTEM. *Clinical Biochemist at Biomnis, NUIG In collaboration with Dr. Martin Healy St. James's Hospital Dublin and Dr. Yury Rochev, NUIG*. 2016.
228. S.Yahi AA, N.Achir. Architect: Principe du fonctionnement
229. Université de Ammar Telidji Fdm, module d'immunologie. Techniques utilisant un immuno-marquage. 2018-2019.
230. B. Fabrat, V. Amstutz. Vitamine D : actualité et recommandations *Rev Med Suisse*. 2011;7:2332-2338
231. Holick MF. Vitamin D deficiency in 2010: health benefits of vitamin D and sunlight: a Debate. *Nature reviews. Endocrinology*. Feb 2011;7(2):73-75.
232. E M. Guide des chiffres et formules utiles en pratique médicale. Ed. Arnette Blackwell (Paris) 1995. ISBN : 2-7184-0770-0 Manuel Merck troisième édition. Ed. d'Après (Paris) 1999. ISBN : 2-914313-00-4
233. Kabylie Ldd. Le goitre endémique <http://www.algerielle.com/sante/sante-pratique/175-le-goitre-endemique.html>. Janvier 2011.
234. Chabchoub G, Mnif M, Maalej A, Charfi N, Ayadi H, Abid M. [Epidemiologic study of autoimmune thyroid disease in south Tunisia]. *Annales d'endocrinologie*. Dec 2006;67(6):591-595.
235. Moussayer k. Les femmes principales victimes des maladies auto-immunes. 2016.
236. Zaletel K, Gaberscek S. Hashimoto's Thyroiditis: From Genes to the Disease. *Current genomics*. Dec 2011;12(8):576-588.
237. B.Lamamri RB. Etude épidémiologique et histopathologique de la thyroïdite de Hashimoto dans l'Est algérien. Juillet 2017 (Service endocrinologie Hopital Militaire de Constantine).
238. N. Boufaïda HM, H. El Ouahabi. Thyroïdite d'Hashimoto: à propos de 106 cas. *Annales endocrinologie*. SFE Poitiers 2017;78:259-266.
239. M. Tome RC, P. Petrosians, B. Corvilain, A. Beckers. Le Dysfonctionnement Thyroïdien: interrelations génétique-environnement *Rev Med Liège*. 2012;67(5-6):314-318.
240. G. El Hajj AF, R. Medlej, G. Sebaaly. Maladie Thyroïdiennes Auto-immunes: Corrélations cliniques et biologiques. *Journal Médical Libanais*. 2009;57 (4) 218-225
241. Bjoro T, Holmen J, Kruger O, et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trondelag (HUNT). *European journal of endocrinology*. Nov 2000;143(5):639-647.

242. Carle A, Laurberg P, Knudsen N, et al. Thyroid peroxidase and thyroglobulin auto-antibodies in patients with newly diagnosed overt hypothyroidism. *Autoimmunity*. Sep 2006;39(6):497-503.
243. Mielczarska-Semblat A. Prévalence de la carence en vitamine D dans la population de la région de Meaux France *Thèse de Doctorat en Médecine*. Juin 2010.
244. Adami S, Viapiana O, Gatti D, Idolazzi L, Rossini M. Relationship between serum parathyroid hormone, vitamin D sufficiency, age, and calcium intake. *Bone*. Feb 2008;42(2):267-270.
245. J-C S. Épidémiologie du déficit en vitamine D. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2014;49 (6):252-259.
246. Tlemcen latitude et longitude - Calculateur de Distance <https://www.distancede.com> latitude tlemcen.
247. Leccia MT. Peau, soleil et vitamine D: réalités et controverses. *Annales de dermatologie*. 2013;140:176-182.
248. Zadshir A, Tareen N, Pan D, Norris K, Martins D. The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from the NHANES III. *Ethnicity & disease*. Autumn 2005;15(4 Suppl 5):S5-97-101.
249. Hill TR, Aspray TJ. The role of vitamin D in maintaining bone health in older people. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease*. Apr 2017;9(4):89-95.
250. Lanham-New SA, Buttriss JL, Miles LM, et al. Proceedings of the Rank Forum on Vitamin D. *The British journal of nutrition*. Jan 2011;105(1):144-156.
251. Mathei C, Van Pottelbergh G, Vaes B, Adriaensen W, Gruson D, Degryse JM. No relation between vitamin D status and physical performance in the oldest old: results from the Belfrail study. *Age and ageing*. Mar 2013;42(2):186-190.
252. Chen CH, Liu LK, Chen MJ, et al. Associations between vitamin D deficiency, musculoskeletal health, and cardiometabolic risk among community-living people in Taiwan: Age and sex-specific relationship. *Medicine*. Dec 2018;97(52):e13886.
253. M. Atek YL, N. Mezimeche, L. Boutekdjiret, H. Lebcir. L'obésité chez l'adulte de 35 à 70 ans en Algérie. *Institut National de Santé Publique*. Septembre 2010;Transition épidémiologique et système de santé Projet TAHINA.
254. Smihrou F. Statut de la vitamine D chez la population marocaine âgée de plus de 50 ans *Thèse de Doctorat en Pharmacie Université Mohammed V Faculté de Pharmacie de Rabat* 2011.
255. Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in relation to body mass index: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. May 2013;14(5):393-404.
256. Manios Y, Moschonis G, Lambrinou CP, et al. Associations of vitamin D status with dietary intakes and physical activity levels among adults from seven European countries: the Food4Me study. *European journal of nutrition*. Jun 2018;57(4):1357-1368.
257. Ibrahim HMAAMA. The high prevalence of vitamin D inadequacy and dress style of women in the sunny UAE. *Arch Osteoporos*. 2012;7:307-310.
258. Kim D. The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *International journal of molecular sciences*. Sep 12 2017;18(9).
259. Effraimidis G, Badenhoop K, Tijssen JG, Wiersinga WM. Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity. *European journal of endocrinology*. Jul 2012;167(1):43-48.
260. Muscogiuri G, Mari D, Prolo S, et al. 25 Hydroxyvitamin D Deficiency and Its Relationship to Autoimmune Thyroid Disease in the Elderly. *International journal of environmental research and public health*. Aug 26 2016;13(9).

261. Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Tsekouras KC, Evangelopoulos AD, Kotsiris DA, Tzortzinis AA. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? *Hellenic journal of nuclear medicine*. Sep-Dec 2015;18(3):222-227.
262. Wang X, Zynat J, Guo Y, et al. Low Serum Vitamin D Is Associated with Anti-Thyroid-Globulin Antibody in Female Individuals. *International journal of endocrinology*. 2015;2015:285290.
263. Kim D. Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Hormones*. Jul 2016;15(3):385-393.
264. Unal AD, Tarcin O, Parildar H, Cigerli O, Eroglu H, Demirag NG. Vitamin D deficiency is related to thyroid antibodies in autoimmune thyroiditis. *Central-European journal of immunology*. 2014;39(4):493-497.

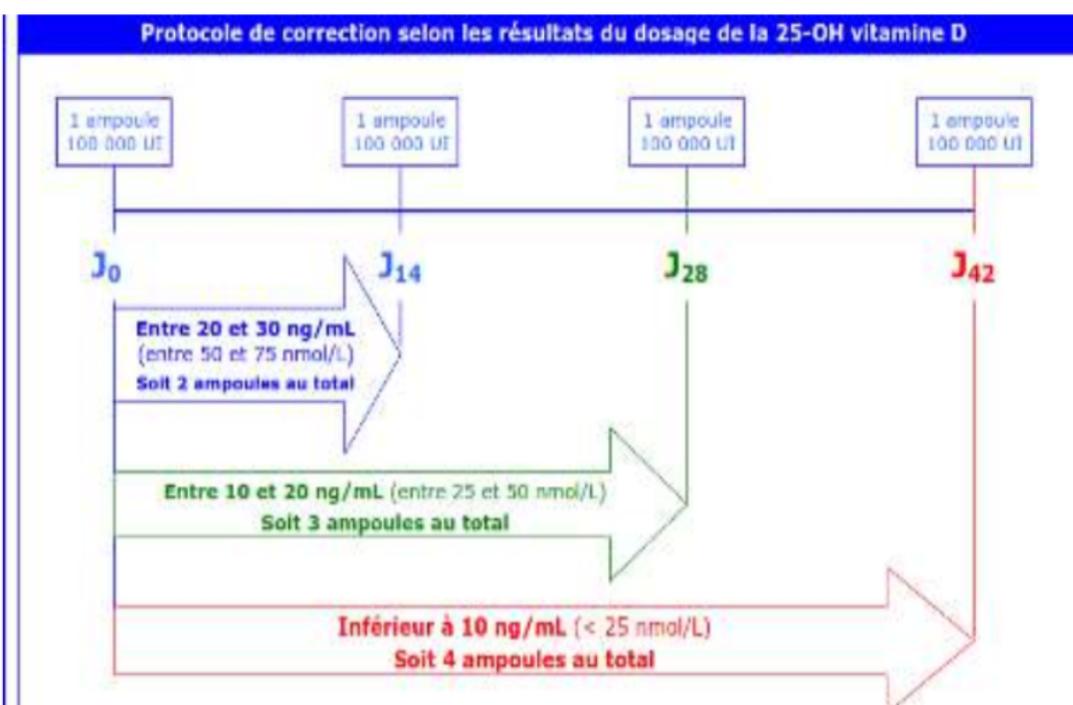
ANNEXES

Annexe 1 : Organigramme pour le dosage de la Vit D selon J.C. Souberbielle (S⁶⁵ des explorations fonctionnelles Hôpital Necker, Paris, France)



Annexe 2 : Protocole de supplémentation en Vit D selon J.C.Souberbielle.

PROTOCOLE DE CORRECTION D'UNE INSUFFISANCE EN VITAMINE D
<p>Protocole de correction d'une insuffisance en vitamine D selon le Dr Souberbielle¹⁰.</p> <ul style="list-style-type: none"> L'objectif est d'atteindre une concentration sérique > 30 ng/mL ou 75 nmol/L (les valeurs de référence se situant entre 30 et 80 ng/mL ou 75 et 200 nmol/L). Selon le dosage initial, des ampoules de 100 000 unités internationales (UI) seront prises per os tous les 15 jours selon le protocole suivant :



- Un **second dosage** de la 25-OH Vit D2D3 une semaine après la prise de la dernière ampoule est possible pour vérifier l'efficacité du traitement correcteur.
- Si le seuil de 30 ng/mL ou 75 nmol/L n'est pas franchi, le protocole correcteur est repris à partir de ce nouveau résultat biologique.

PROTOCOLE D'ENTRETIEN : TRAITEMENT PAR VITAMINE D AU LONG COURS
<p>Même si l'on sait que la supplémentation journalière est plus efficace (800 à 1200 UI/j)¹¹, le choix d'une prise séquentielle apparaît moins contraignant en termes de distribution (temps soignant).</p> <ul style="list-style-type: none"> Les prises de 100 000 UI seront espacées tous les 2 mois de manière systématique. Cette prise peut s'inscrire dans le cadre d'un protocole d'établissement validé pour éviter toute rupture (exemple : en systématique pour tous les résidents, tous les premiers lundis des mois pairs).

Annexe (3): Fiche de recueil des données

Identification du patient

* Date de Prélèvement

* N° Identification * N° Dossier * Nom * Prénom * Sexe

* Age * Date de naissance * Localité de résidence

* Taille * Poids * IMC

* ATCD Personnels Médicaux :

- Diabète type 1
- Polyarthrite rhumatoïde
- Sclérose en plaque
- Lupus érythémateux disséminé (LED)
- Maladie de Basedow
- Irathérapie ou radiothérapie de la région cervicale
- Autres maladies auto-immunes
- Insuffisance rénale chronique
- Hépatopathies
- Syndrome de malabsorption digestive (Maladie cœliaque, Crohn)
- Aucun

* ATCD Personnels Chirurgicaux : - Chirurgie de la thyroïde oui non
- Chirurgie de la parathyroïde oui non

* ATCD Familiaux de pathologies thyroïdiennes oui non

* ATCD Obstétricaux : G P * Allaitement en cours oui non

* ATCD de prise médicamenteuse :
- Corticoïdes - supplémentation en Calcium
- antiépileptiques - supplémentation en Vit D
- amiodarone - Poly vitaminés
- médicaments à base de lithium - interféron
- traitement anti-ostéoporotiques
- prise d'iode radioactif - Autres
- Lévothyrox

* Couleur de peau : blanche mat/brune noire

* Port de voile oui non

* Durée d'exposition solaire < 30 min ≥ 30min

* Activité physique : Marche > 30min/j 5 x/semaine ou activité sportive oui non

Manifestations cliniques

* Hypothyroïdie: oui non * Euthyroïdie : oui non

Bilan biologique

Hormonal - TSH

- FT4

- anti-TPO

- anti-hTg

- PTH

- Vit D

Biochimie - Calcémie

- Phosphorémie

- Albuminémie

- PAL

- Glycémie

- Urémie,

- Créatininémie

Annexe (4) Lettre d'information et de consentement éclairé

Afin d'évaluer une probable relation entre votre statut en Vit D et la pathologie thyroïdienne que vous présentez, un prélèvement sanguin vous sera réalisé : biochimique, hormonal ainsi qu'un dosage de la Vit D. Les résultats de ce projet de recherche pourraient améliorer votre prise en charge thérapeutique usuelle ; cependant la participation à celui-ci n'est nullement obligatoire. Tout refus d'y participer n'engendrera aucune conséquence sur votre suivi ultérieur.

J'accepte de participer au projet
et de faire un prélèvement sanguin.

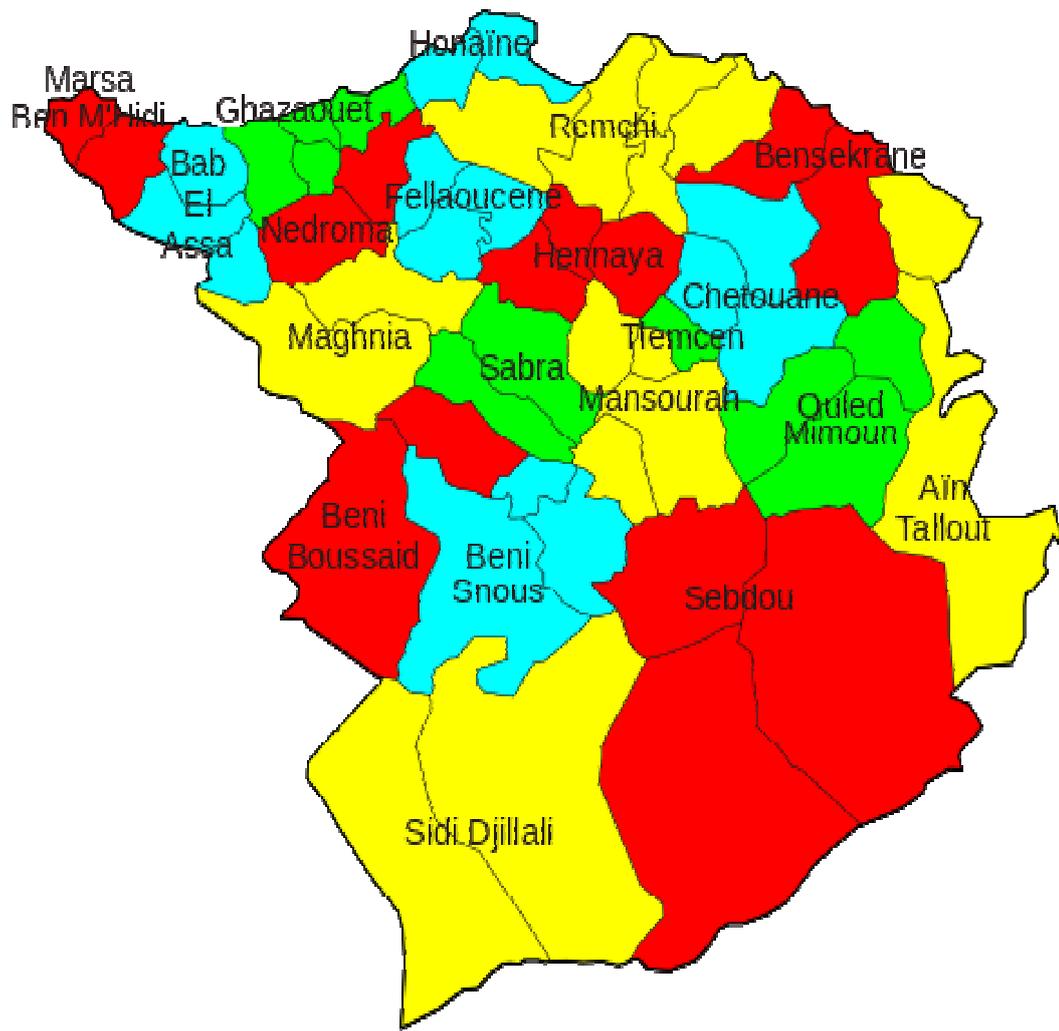
Je refuse de participer au projet
ou de faire un prélèvement sanguin.

Signature du patient

Signature de l'investigateur

Annexe (5) : Daïras de la Wilaya de Tlemcen

Daïras	Nombre de communes	Communes
1) Aïn Tallout	2	Aïn Tallout • Aïn Nehala
2) Bab El Assa	3	Bab El Assa • Souani • Souk Tlata
3) Beni Boussaid	2	Beni Boussaid • Sidi Medjahed
4) Beni Snous	3	Beni Snous • Azaïls • Beni Bahdel
5) Bensekrane	2	Bensekrane • Sidi Abdelli
6) Chetouane	3	Chetouane • Aïn Fezza • Amieur
7) Fellaoucene	3	Fellaoucene • Aïn Fetah • Aïn Kebira
8) Ghazaouet	4	Ghazaouet • Dar Yaghmouracene • Souahlia • Tienet
9) Hennaya	3	Hennaya • Ouled Riyah • Zenata
10) Honaïne	2	Honaïne • Beni Khellad
11) Maghnia	2	Maghnia • Hammam Boughrara
12) Mansourah	4	Mansourah • Aïn Ghoraba • Beni Mester • Terny Beni Hdiel
13) Marsa Ben M'Hidi	2	Marsa Ben M'Hidi • MSirda Fouaga
14) Nedroma	2	Nedroma • Djebala
15) Ouled Mimoun	3	Ouled Mimoun • Beni Semiel • Oued Lakhdar
16) Remchi	5	Remchi • Aïn Youcef • Beni Ouarsous • El Fehoul • Sebaa Chioukh
17) Sabra	2	Sabra • Bouhlou
18) Sebdou	3	Sebdou • El Aricha • El Gor
19) Sidi Djillali	2	Sidi Djillali • El Bouihi
20) Tlemcen	1	Tlemcen



Daïras de la Wilaya de Tlemcen

Résumé

Introduction : La thyroïdite d'Hashimoto, est caractérisée par la présence d'anticorps antithyroïdiens et une infiltration lymphocytaire de la glande thyroïde. Son étiologie résulterait d'une interaction des facteurs environnementaux et des traits génétiques de susceptibilité. Un des facteurs les plus récemment impliqué dans l'auto-immunité est la vitamine D. L'objectif principal de notre étude est de rechercher la relation entre le statut de la Vit D et les niveaux d'anticorps antithyroïdiens chez les patients présentant une thyroïdite d'Hashimoto nouvellement diagnostiquée, issus de la Wilaya de Tlemcen.

Matériels et méthodes: Etude observationnelle, analytique, type cas-témoins, menée sur 310 sujets, dont un groupe de cas (n = 155) et un groupe de témoin (n = 155), appariés selon le sexe, l'âge, l'IMC et la saison de prélèvement. Tous les sujets ont bénéficiés d'un dosage biologique (TSH, FT4, anti-TPO, anti-hTg, 25(OH)D, PTH) et d'un dosage biochimique (calcémie, phosphorémie, albuminémie, PAL). **Résultats :** l'insuffisance en Vit D est de 98% dans notre population. Les facteurs de risques les plus significativement associés aux taux bas de la 25(OH)D sont le sexe, le manque d'exposition solaire, la saison et la couleur de peau. La comparaison des moyennes de la 25(OH)D (ng/mL) entre les deux groupes retrouve un déficit plus prononcé chez les patients. La corrélation entre le statut de la 25(OH)D et les anti-TPO est inverse et significative ($r = -0,185$; $p = 0,02$). Par ailleurs, on ne retrouve pas de corrélation entre la 25(OH)D et les anti-hTg, ni entre le déficit en Vit D et la profondeur de l'hypothyroïdie biologique. **Conclusion :** Il existe une relation statistique entre la 25(OH)D et les anti-TPO dans le groupe de patients, cependant l'implication exacte de la 25(OH)D dans l'immunopathogénie de la thyroïdite d'Hashimoto reste à étayer.

Mots clés: Thyroïdite d'Hashimoto, anticorps anti-peroxidase, anticorps anti-thyroglobuline, vitamine D, récepteur Vit D.

Summary

Introduction: Hashimoto's thyroiditis is characterised by the presence of antithyroid antibodies and lymphocyte infiltration of the thyroid gland. Its etiology results from an interaction of environmental factors and genetic traits of susceptibility. One of the most recent factors involved in autoimmunity is Vit D. The main objective of our study is to investigate the relationship between the status of Vit D and antithyroid antibody levels in patients with thyroiditis Hashimoto newly diagnosed from the Wilaya of Tlemcen. **Materials and Methods:** Observational, analytical, case-control study of 310 subjects, including a group of cases (n = 155) and a control group (n = 155), matched by sex, age, age and sex. IMC and the sampling season. All the subjects benefited from a biological assay (TSH, FT4, anti-TPO, anti-hTg, 25 (OH) D, PTH) and a biochemical assay (calcemia, phosphoremia, albuminemia, PAL). **Results:** Vit D deficiency is 98% in our population. The risk factors most significantly associated with low 25 (OH) D levels are sex, lack of sun exposure, season and skin color. Comparison of the 25 (OH) D (ng / mL) means between the two groups found a more pronounced deficit in the patients. The correlation between the status of 25 (OH) D and anti-TPO is inverse and significant ($r = -0.185$, $p = 0.02$). Moreover, there is no correlation between 25 (OH) D and anti-hTg, or between the deficit in Vit D and the depth of biological hypothyroidism. **Conclusion:** There is a statistical relationship between 25 (OH) D and anti-TPO in the patient group, however the exact involvement of 25 (OH) D in the immunopathogenesis of Hashimoto's thyroiditis remains to be substantiated.

Key words: anti-peroxidase antibodies, anti-thyroglobulin antibodies, vitamin D, Vitamin D receptor, Hashimoto Thyroiditis

ملخص

مقدمة: يتميز التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو بوجود الأجسام المضادة للغدة الدرقية والتسلل للمفاوي إليها. مسبباته ناتجة عن تفاعل العوامل البيئية والسمات الوراثية للإحساس. واحد من أحدث العوامل التي تنطوي على المناعة الذاتية هو فيتامين (د). الهدف الرئيسي من دراستنا هو استكشاف العلاقة بين مستوى فيتامين (د) ومستويات الأجسام المضادة للغدة الدرقية للمرضى من ولاية تلمسان الذين يعانون من التهاب الغدة الدرقية من نوع هاشيموتو والذين تم تشخيصهم حديثاً. **المواد والاساليب:** دراسة قائمة على الملاحظة، و تحليلية، لـ 310 شخصاً، منقسمة لمجموعة من المرضى (ع = 155) ومجموعة من اشخاص في صحة جيدة ظاهرياً (ع = 155)، تتوافق مع الجنس والعمر ومؤشر كتلة الجسم وموسم أخذ العينات. كل الاشخاص استفادوا من فحص بيولوجي من نوع TSH, FT4, anti-TPO, anti-hTg, 25OHD et PTH و تحليل كيميائي (كالبسيوم الدم فسفور الدم الالبوميناء و الفوسفاتز الكالين). **النتائج:** نقص فيتامين (د) موجود في 98 ٪ من عدد الاشخاص و عوامل الخطر المرتبطة بشكل كبير مع انخفاض مستويات الفتامين "د" هي الجنس، وعدم التعرض لأشعة الشمس، الموسم ولون الجلد. المقارنة لمستوى الفتامين "د" بين المجموعتين اسفرت عن وجود عجز أكثر وضوح عند المرضى. العلاقة بين مستوى الفيتامين "د" و مضاد البروكسيدات هي سلبية و هامة (ص = - 0.18 و ع = 0.02). علاوة على ذلك لا توجد علاقة بين مستوى الفيتامين "د" و مضاد التروقلوبلين و لا بين مستوى الفيتامين "د" و عمق قصور الغدة الدرقية على المستوى البيولوجي. **الخلاصة:** في هذه الدراسة وجدنا علاقة إحصائية بين مستوى الفتامين "د" و مضاد البروكسيدات عند مرضى الهاشيموتو ولاكن هذه العلاقة لا تزال حاجة الى اثبات.

الكلمات الرئيسية: مرض الهاشيموتو، مضاد البروكسيدات، مضاد التروقلوبلين، فيتامين د، مستقبيلات فيتامين د.