

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

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

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

*Statut de la 25 (OH) D chez les patients atteints de la thyroïdite
d'Hashimoto de la wilaya de Tlemcen: Etude cas-témoins*

Présenté par :

BOUKLI-HACENE Asma Nihel

CHERIFI Manel

Soutenu le : 19 JUIN 2016

Le Jury

Président :

Dr. A. BABA AHMED

Maitre de conférences A en biophysique

Membres :

Pr. N. BERBER

Professeur en médecine nucléaire

Dr. NEH. KHELIL

Maitre assistante en endocrinologie

Dr. N. ABOUREDJAL

Maitre assistante en toxicologie

Encadreur

Dr. S.M. MEGHELLI

Maitre assistant en biophysique

Remerciements

En préambule à ce mémoire, on souhaite adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire.

A notre encadreur, Dr MEGHELLI,
Maitre assistant en biophysique

Pour nous avoir accompagné tout au long de la rédaction de ce mémoire,
Pour votre encadrement exemplaire,
Pour votre disponibilité sans faille et pour le temps que vous nous avez consacré à relire et améliorer notre travail,
Pour tout ceci, et bien plus encore, on vous suit très reconnaissantes.

A notre président de jury, Dr BABA AHMED,
Maitre de conférences A en biophysique

Pour nous avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Au Pr BERBER,
*Chef de service de médecine nucléaire
Et doyen de la faculté de médecine*

Pour avoir pris de votre temps afin de participer à ce jury,
Ainsi que pour l'hospitalité et la liberté que vous nous avez accordées dans votre service pour mener à bien ce travail.

Au Dr KHELIL,
Maitre assistante en endocrinologie,

Nous vous sommes particulièrement reconnaissantes, pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail et pour votre aide qui a permis son aboutissement.

Au Dr ABOUREDJAL,
Maitre assistante en toxicologie,

Pour avoir accepté de participer à ce jury,
Veuillez trouver en ce travail le témoignage de notre profonde gratitude.

Nos remerciements s'adressent aussi :

Au Dr LOUDJEDI, praticien spécialiste en endocrinologie,
Pour l'aide qu'il nous a apportée pour la réalisation de ce travail.

Au Dr REGAGBA, maitre assistant en épidémiologie,
Pour l'aide qu'il nous a apportée dans l'analyse de nos résultats.

A l'ensemble du personnel du laboratoire de médecine nucléaire, aussi bien pour l'aide qu'ils nous ont apportée mais aussi pour le dynamisme et la bonne humeur dont ils ont toujours fait preuve nous rendant les conditions de travail motivantes et agréables.

Ainsi qu'au personnel du laboratoire du service de néphrologie.

Dédicaces

A la mémoire de mon très cher père.

A ma mère,

*Pour tous les efforts et sacrifices auxquels tu as toujours consenti pour notre instruction et
notre bien être,*

Pour ton soutien inconditionnel,

Pour l'amour et la tendresse que tu nous apportes au quotidien,

Je te dédie affectueusement ce travail.

A Nassim et Riyad,

Parce que sans vous la vie n'a plus tout son charme.

A Yasmina,

Notre rayon de soleil.

A toutes les amies et personnes qui me sont chères.

Nihel BOUKLI

Dédicaces

Je dédie cet humble travail avec sincérité, fierté et joie :

"A DIEU le tout puissant "

Qui nous a donné le courage de mener à bout ce mémoire
Tu as exaucé l'une de mes plus grandes supplications, gloire te soit rendue

"A mon cher mari Chihab SARI"

Pour ton soutien, ta présence, tes encouragements et
Surtout pour ta grande compréhension

"A mes chers parents "

qui ont œuvré pour ma réussite de part leur amour,
leur confiance, tous les sacrifices consentis et leur précieux conseils,
pour toute leur assistance et présence dans ma vie

"A mes adorables petites sœurs "

Yasmine, Ibtissem, et Sawssen

les mots ne suffisent pour exprimer l'attachement et l'affection que je porte pour vous

"A mes chers beaux parents "

pour leur gentillesse, leur disponibilité et leur soutien durant toute l'année

"A ma très chère belle sœur Amira et son fiancé "

pour ta présence, ton épaulement
et ta tendresse

tu es la sœur dont tout le monde souhaiterait avoir

Manel CHERIFI

SOMMAIRE

Liste des tableaux	v
Liste des figures	vi
Liste des abréviations	viii
INTRODUCTION:	1

PARTIE THEORIQUE

I . LA VITAMINE D	4
I.1. Découverte :	4
I.2. Structure :	4
I.3. Origine :	5
I.3.1. Sources alimentaires :	5
I.3.2. Néosynthèse cutanée :	6
I.4. Pharmacocinétique :	7
I.4.1. Absorption :	7
I.4.2. Distribution :	7
I.4.3. Stockage :	7
I.5. Métabolisme de la vitamine D :	7
I.5.1. Biosynthèse :	7
I.5.2. Catabolisme :	8
I.5.3. Régulation du métabolisme de la vitamine D:	9
I.5.3.1. Régulation de la synthèse :	9
I.5.3.2. Régulation du catabolisme :	10
I.6. Mécanisme d'action de la vitamine D :	11
I.6.1. Les effets génomiques:	11
I.6.2. Les effets non génomiques:	11
I.7. Effets physiologiques de la vitamine D :	12
I.7.1. Action de la vitamine D au niveau de l'intestin :	12
I.7.2. Action de la vitamine D au niveau de l'os :	12
I.7.3. Action de la vitamine D au niveau des reins :	13
I.7.4. Action de la vitamine D sur les glandes parathyroïdiennes :	13
I.8. Apports recommandés en vitamine D :	13
I.9. Statut vitaminique D :	15
I.9.1. Valeurs de référence de la 25 OH D sérique :	15

I.9.2. Hypovitaminose D :	17
I.9.2.1. Epidémiologie :	17
I.9.2.2. Etiologies des déficits en vitamine D :	19
I.9.2.2.1. L'âge :	19
I.9.2.2.2. Le sexe :	19
I.9.2.2.3. La localisation géographique :	19
I.9.2.2.4. La saison et l'heure d'exposition :	19
I.9.2.2.5. Le phototype :	19
I.9.2.2.6. L'IMC (indice de masse corporelle):	20
I.9.2.2.7. La protection solaire :	20
I.9.2.2.8. L'activité physique réduite:	20
I.9.2.2.9. Le statut physiologique :	20
I.9.2.2.10. Les interactions médicamenteuses :	21
I.9.2.2.11. Les pathologies chroniques :	21
I.9.3. Relation entre le statut vitaminique D et les atteintes :	21
I.9.3.1. Osseuses :	21
I.9.3.2. Extra-osseuses :	22
I.9.3.2.1. Vitamine D et cancer :	22
I.9.3.2.2. Vitamine D et fonction musculaire :	22
I.9.3.2.3. Vitamine D et système cardiovasculaire :	23
I.10. Méthodes de dosage de la vitamine D :	23
I.11. Toxicité de la vitamine D :	24
II. LA THYROÏDITE DE HASHIMOTO	26
II.1. Généralités :	26
II.1.1. La glande thyroïde :	26
II.1.1.1. Anatomie :	26
II.1.1.1.1. Rappels embryologiques :	26
II.1.1.1.2. Structure et situation :	27
II.1.1.1.3. Vascularisation :	29
II.1.1.2. Histologie :	30
II.1.1.3. Physiologie :	32
II.1.1.3.1. Métabolisme de l'iode :	32
II.1.1.3.1.1. Propriétés générales :	32
II.1.1.3.1.2. Absorption et transport :	32
II.1.1.3.1.3. Régulation du transport :	33
II.1.1.3.2. Les hormones thyroïdiennes :	33
II.1.1.3.2.1. Structure:	34
II.1.1.3.2.2. Biosynthèse :	35
II.1.1.3.2.3. Rôle physiologique :	36
II.1.1.3.2.3.1. Action sur le métabolisme :	37
II.1.1.3.2.3.2. Action sur les organes et fonctions de l'organisme :	37
II.1.1.3.2.4. Régulation de la biosynthèse :	38
II.1.1.3.2.4.1. Régulation extrinsèque :	38
II.1.1.3.2.4.2. Autorégulation intrinsèque assurée par l'iodémie :	40
II.2. La thyroïdite de Hashimoto :	40
II.2.1. Définition :	40
II.2.2. Histoire et épidémiologie :	40

II.2.3. Aspect clinique :	40
II.2.4. Facteurs de risque :	41
II.2.5. Physiopathologie :	42
II.2.6. Diagnostic :	43
II.2.6.1. Diagnostic clinique :	43
II.2.6.2. Diagnostic biologique :	43
II.2.6.3. Diagnostic topographique :	44
II.2.6.3.1. Echographie thyroïdienne :	44
II.2.6.3.2. Scintigraphie thyroïdienne :	45
II.2.6. Evolution de la thyroïdite de Hashimoto :	46
II.2.7. Traitement :	46

III. VITAMINE D ET MALADIES AUTO-IMMUNES THYROÏDIENNES (MAIT) _____ 47

III.1. Vitamine D et Auto-immunité :	47
III.1.1. Introduction :	47
III.1.2. Vitamine D et polymorphisme du VDR :	47
III.1.3. Vitamine D et système immunitaire :	49
III.1.3.1. Vitamine D et cellules dendritiques régulatrices :	49
III.1.3.2. Vitamine D et tolérance lymphocytaire T :	50
III.1.3.3. Vitamine D et lymphocytes B :	51
III.2. Mécanismes pathologiques de l'auto-immunité dans la thyroïdite de Hashimoto :	52
III.3. Vitamine D et auto-immunité thyroïdienne, données épidémiologiques :	54

PARTIE PRATIQUE

I. Problématique :	57
II. Objectifs de l'étude :	58
II.1. Objectif principal :	58
II.2. Objectif secondaire :	58
III. Matériels et méthodes :	59
III.1. Type d'étude :	59
III.2. Population d'étude:	59
III.3. Critères d'inclusion :	59
III.4. Critères de non inclusion :	59
III.5. Ethique :	60
III.6. Recrutement des patients :	60
III.7. Recueil des données :	61

III.8. Nombre de patients :	_____	61
III.9. Prélèvements et conservation des échantillons :	_____	61
III.10. Paramètres étudiés :	_____	62
III.10.1. Paramètre principal :	_____	62
III.10.2. Paramètres hormonaux et immunologiques :	_____	62
III.10.3. Paramètres biochimiques:	_____	62
III.11. Dosage sérique des paramètres étudiés :	_____	63
III.11.1. Dosage de la 25 (OH) vitamine D :	_____	63
III.11.2. Dosage des anticorps anti-TPO :	_____	63
III.11.3. Dosage des anticorps anti-hTg :	_____	63
III.11.4. Dosage de la TSH :	_____	64
III.11.5. Dosage de la FT4 :	_____	64
III.11.6. Dosage de la PTH :	_____	64
III.11.7. Dosage des paramètres biochimiques :	_____	64
III.12. Analyse statistique des données :	_____	65
IV. Résultats :	_____	66
IV.1. Caractéristiques descriptives de la population :	_____	66
IV.1.1. Répartition de l'échantillon selon le sexe :	_____	67
IV.1.2. Répartition des cas selon les tranches d'âge :	_____	68
IV.1.3. Répartition de l'échantillon selon l'IMC :	_____	69
IV.1.4. Répartition de l'échantillon selon le statut vitaminique D :	_____	70
IV.1.5. Répartition des cas selon la TSH :	_____	71
IV.2. Analyse multi variée :	_____	72
IV.2.1. Corrélation entre âge et IMC :	_____	72
IV.2.2. Corrélation entre vitamine D et IMC :	_____	72
IV.2.3. Corrélation entre vitamine D et âge:	_____	72
IV.2.4. Corrélation entre vitamine D et PTH :	_____	73
IV.2.5. Corrélation entre vitamine D et TSH :	_____	73
IV.2.6. Corrélation entre TSH et Ac-anti-TPO :	_____	74
IV.2.7. Corrélation entre les Ac anti-TPO/ Ac anti-hTg et la vitamine D :	_____	74
V. Discussion :	_____	75
VI. Perspectives et conclusion :	_____	79

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les principales sources alimentaires de vitamine D ₃ (1 mg = 40 UI), en France. D'après la table Ciqual établie par l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) France, 2013.....	6
Tableau 2: Apports quotidiens en vitamine D recommandés par l'Académie nationale de Médecine (France, Juillet 2012).....	15
Tableau 3: Valeurs de référence du statut vitaminique D.....	17
Tableau 4: Caractéristiques et principaux résultats des études sur la 25(OH)D.....	18
Tableau 5: Principales anomalies observées chez les souris dont le gène du VDR est invalidé	48
Tableau 6: Intervalles de normalité des paramètres étudiés	62
Tableau 7: Caractéristiques descriptives des cas atteints de thyroïdite de Hashimoto et des témoins	66

Liste des figures

Figure 1: Structure chimique des vitamines D ₂ (ou ergocalciférol) et D ₃ (ou cholécalciférol)	5
Figure 2: Synthèse de la vitamine D	9
Figure 3: Régulation du métabolisme de la vitamine D	10
Figure 4: Mécanisme d'action de la 1,25(OH) ₂ D ₃	11
Figure 5: Prévalence de l'hypovitaminose D dans le monde	17
Figure 6: Position du diverticule thyroïdien	26
Figure 7: Localisation de la glande thyroïde	28
Figure 8: Schéma anatomique de la glande thyroïde	29
Figure 9: Vascularisation de la thyroïde ; vue antérieure	30
Figure 10: Structure histologique de la glande thyroïde	31
Figure 11: Schéma d'une coupe de la thyroïde	31
Figure 12: Système de transport de l'iode dans la thyroïde	33
Figure 13: Structure chimique des hormones thyroïdiennes	34
Figure 14: Couplage des résidus iodotyrosine	36
Figure 15: Les étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes	36
Figure 16: L'axe thyroïdienne	39
Figure 17: Vue transversale et sagittale d'une thyroïde hypoéchogène	45
Figure 18: Echographie thyroïdienne d'une thyroïdite de Hashimoto	45
Figure 19: Scintigraphie thyroïdienne d'une thyroïdite de Hashimoto	46
Figure 20: Le VDR: récepteur nucléaire de la vitamine D	48
Figure 21: Effets immuno-modulateurs de la vitamine D sur les cellules immunitaires via le VDR	51
Figure 22: Les événements auto-immuns impliqués dans l'initiation et la progression de la thyroïdite de Hashimoto	53
Figure 23: Vitamine D et auto-immunité thyroïdienne	54
Figure 24: Répartition des cas et des témoins selon le sexe	67
Figure 25: Répartition des cas par sexe selon les tranches d'âge	68
Figure 26: Répartition de l'échantillon par sexe selon l'IMC	69
Figure 27: Répartition des cas et des témoins selon le statut vitaminique D	70
Figure 28: Comparaison entre les cas et les témoins des principales valeurs caractéristiques du statut vitaminique D	71

Figure 29: Répartition des cas selon la TSH	71
Figure 30: Courbe de régression liant les taux de PTH et de vitamine D	73
Figure 31: Courbe de régression liant les taux de TSH et d'anticorps anti-TPO	74

Liste des abréviations

1,25(OH)₂D : 1,25-dihydroxyvitamine D

25(OH)D : 25-hydroxyvitamine D

7-DHC : 7-Déhydrocholestérol

Ac anti-hTg: Anticorps anti-thyroglobuline

Ac anti-TPO: Anticorps anti-thyroperoxydase

ANC: Apports nutritionnels conseillés

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

CMIA: Méthode immunologique microparticulaire par chimiluminescence

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

CUB : Corps ultimo-branchiaux

CTL4 : cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene

DBP : Vitamin D binding protein

DIT: Di-iodo-tyrosine

DMO: Densité minérale osseuse

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

ETC : Ebauche thyroïdienne centrale

FGF-23: Fibroblast growth factor 23

Foxp3: Forkhead box protein 3

GRIO: Groupe de recherche et d'information sur l'ostéoporose

HPLC: High performance liquid chromatography

HT: Thyroïdite de Hashimoto

hTg : Thyroglobuline

I¹²⁵: Iode 125

IGF-1: Insulin-like growth factor 1

IL: Interleukine

INF: Interféron

IOF: the international osteoporosis foundation

IOM: The institute of medicine

LB : Lymphocytes de type B

LT : Lymphocytes de type T

M-DC : Cellules dendritiques myéloïdes

MAI : Maladies auto-immunes

MAIT : Maladies auto-immunes thyroïdiennes

MARRS: Membrane associated rapid response steroid binding protein

MIT: Mono-iodo-tyrosine

NHANES: National health and nutrition examination survey

NIS: Symporteur Na⁺/I

NPT2b: Sodium-dependent Phosphate cotransporter type IIb

PTH: Parathormone

PXR: Pregnane X receptor

RANK: Receptor activator for nuclear factor K

RANK L: Receptor activator for nuclear factor K ligand

RIA: Radioimmunoassay

RXR: Retinoid X receptor

T3 : Triiodothyronine

T4 : Tyroxine

Th: Cellules T helper

TLC: Thyroïdites lymphocytaires chroniques

TPO : thyroperoxydase

Treg : Lymphocytes T régulateurs

TRH : TSH-releasing hormone

TRPV-5: Transient receptor potential cation channel, family V, member 5

TRPV-6: Transient receptor potential cation channel, family V, member 6

TSH : Thyroid-stimulating hormone

UVB : Ultraviolets de type B

VDR: Vitamin D receptor

VDRE: Vitamin D response element

INTRODUCTION:

La vitamine D, hormone connue depuis près d'un siècle pour le rôle central qu'elle joue dans le maintien de l'homéostasie calcique, connaît aujourd'hui un regain d'intérêt en raison de la découverte de propriétés régulatrices nouvelles qui lui confèrent des effets protecteurs dans de multiples facettes de la santé humaine.

L'action majeure exercée par la vitamine D sur le squelette est pressentie de longue date. En effet, dès 1865 la consommation d'aliments en contenant a été recommandée afin de prévenir le rachitisme ou l'ostéomalacie, deux pathologies caractérisées par un défaut de minéralisation osseuse et causées par une carence en cette vitamine.

Ce n'est qu'au cours des vingt dernières années qu'il s'est avéré que la vitamine D exerce un rôle bien plus complexe et notamment plus ubiquitaire de par la découverte de son récepteur nucléaire spécifique (VDR) dans quasiment tous les tissus de l'organisme que ce soit au niveau cardiovasculaire, neuronal ou au niveau du pancréas ^[1]. L'activation du VDR aurait des effets extra-osseux ou encore appelés « non classiques » s'exerçant au niveau de la différenciation cellulaire, la maturation et l'apoptose, sur les cellules du système immunitaire etc. Ces révélations suggèrent un éventuel rôle protecteur contre la survenue de maladies auto-immunes (MAI) et de cancers ^[2].

L'insuffisance en vitamine D est devenue une problématique mondiale touchant toutes les tranches d'âge ^[3]. Pour établir le statut vitaminique D, c'est le dosage de la 25 (OH) D sérique qui est préconisé, s'agissant de la principale forme circulante reflétant les réserves en vitamine D.

Bien qu'il n'y ait pas de réel consensus sur les valeurs et seuils recommandés, les données actuelles suggèrent qu'un taux de vitamine D inférieur à 30 ng/mL est indicateur d'une insuffisance ^[4].

Selon différentes études, l'hypovitaminose D concerne un grand pan de la population, à des taux variables selon les régions. Elle reste plus communément observée chez les personnes âgées ^[3]. Aussi, près de 50% des êtres humains vivent avec des taux de vitamine D inférieurs au seuil de tolérance en matière de « santé osseuse » ^[5].

Cette insuffisance est d'autant plus observée au cours de certaines maladies auto-immunes telles que le diabète de type 1, le lupus érythémateux ou encore la sclérose en plaques suggérant une possible implication de la vitamine D dans l'apparition et la pérennisation de ces MAI ^[6]. Ces données purement épidémiologiques ne permettent évidemment pas d'établir un lien de causalité.

La thyroïdite de Hashimoto est l'une des maladies auto-immunes les plus fréquentes caractérisée par la présence d'un goitre et le plus souvent d'une hypothyroïdie. Elle touche avec prédilection le sexe féminin, peut être vue dans n'importe quel groupe d'âge mais apparaît en général entre 40 et 50 ans ^[7].

Il s'agit d'une affection inflammatoire chronique de la glande thyroïde causée par l'infiltration de cellules mononucléaires hématopoïétiques, les lymphocytes. Ces derniers s'attaquent aux cellules thyroïdiennes.

Sur un laps de temps de seulement deux décennies, une nette augmentation de la fréquence annuelle de l'atteinte par la thyroïdite de Hashimoto a été rapportée ^[7]. Les causes précises d'apparition de cette maladie ne sont pas encore suffisamment étudiées, il existe toutefois un déterminisme multifactoriel. Les facteurs environnementaux et génétiques en sont les principaux.

La vitamine D dont le rôle immuno-modulateur a été souligné dans de nombreuses récentes études in vitro et qui serait étroitement liée à la survenue ou progression des désordres auto-immuns ^[8], ne présente pour autant pas de corrélation franche avec d'éventuelles maladies auto-immunes de la thyroïde.

Considérant le rôle potentiel de l'insuffisance en 25 (OH) D dans l'apparition de ces maladies et afin de frayer un chemin à des recherches plus approfondies, nous allons, dans cette présente étude, évaluer le statut de la vitamine D chez un échantillon de patients tout juste diagnostiqués de la thyroïdite de Hashimoto et comparer les taux obtenus avec ceux d'un groupe contrôle composé de volontaires supposés sains.

PARTIE THEORIQUE

I. LA VITAMINE D

I.1. Découverte :

L'histoire de la vitamine D est étroitement liée à la prévention et à la guérison du rachitisme, une maladie caractérisée par un ramollissement des os. A la fin du XVIII^e siècle, un médecin anglais, Dale Perceval préconisa l'administration d'huile de foie de morue afin de prévenir ou traiter cette maladie. En 1822, le Dr Sniadecki suggéra que les enfants souffrant de rachitisme étaient insuffisamment exposés au soleil. Il devint alors de pratique courante de suggérer en traitement ces deux principales sources de vitamine D sans toutefois fournir une explication rationnelle de l'effet santé^[9].

Il fallut attendre 1922 pour que l'existence réelle de la vitamine D soit démontrée par les travaux de McCollum et Mellanby qui montrèrent que l'huile de foie de morue conservait ses propriétés antirachitiques même après destruction, par chauffage et oxygénation, de la vitamine A qu'elle renferme. Cette autre composante stable à la chaleur et qui a gardé ses propriétés à l'égard des fractures est devenue connue sous le nom de vitamine D^[10].

C'est finalement, un chimiste allemand, Windaus qui réussit à élucider la constitution de la vitamine en isolant la vitamine D₂ en 1932 puis la vitamine D₃ en 1937. Il aura fallu attendre 1952 pour que la première synthèse de vitamine D soit réalisée^[9].

Les métabolites actifs n'ont été identifiés que plus tardivement par DeLuca (25-hydroxyvitamine D (25(OH)D)) et Kodicek et Fraser (1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D))^[10].

I.2. Structure :

La vitamine D est une hormone liposoluble existant sous deux formes : la forme D₂, ou ergocalciférol et la forme D₃, ou cholécalciférol. Ce sont deux sécostéroïdes (stéroïdes dont la liaison 9,10 du cycle B est rompue) qui diffèrent par leur chaîne latérale fixée en C17 : saturée dans le cas de la vitamine D₃ ; insaturée entre les carbones 22 et 23, et méthylée sur le carbone 24 dans le cas de la vitamine D₂ (Figure 1).

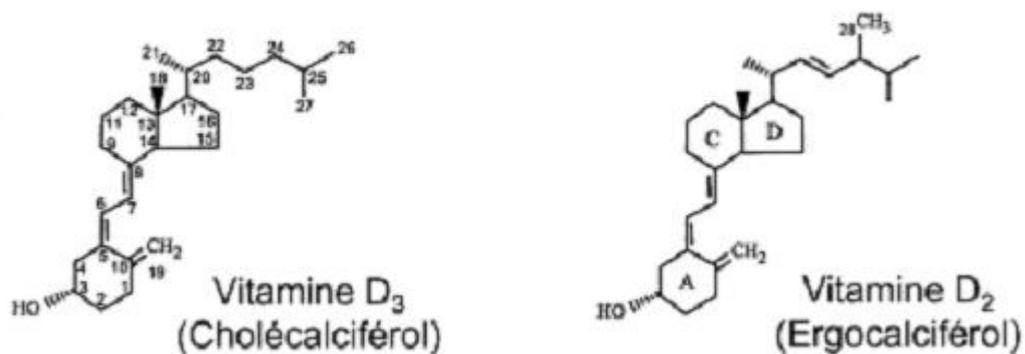


Figure 1: Structure chimique des vitamines D₂ (ou ergocalciférol) et D₃ (ou cholécalférol)

I.3. Origine :

La vitamine D présente une double origine : exogène correspondant à l'apport alimentaire et endogène résultant d'une néosynthèse intervenant au niveau de l'épiderme.

I.3.1. Sources alimentaires :

La vitamine D est présente dans notre alimentation sous ses deux formes :

- La vitamine D₂, avec pour précurseur l'ergostérol, a été isolée à partir de l'ergot de seigle. Elle se trouve dans un nombre restreint d'aliments d'origine végétale comme les levures, les champignons et les céréales.

L'origine de la vitamine D₂ est exogène uniquement.

- La vitamine D₃ correspond à l'apport alimentaire d'origine animale. Seuls quelques aliments sont considérés comme des sources suffisamment riches en vitamine D₃ : l'huile de foie de morue, certains poissons gras (saumons, sardines, harengs, maquereaux), le jaune d'œuf ou encore le foie (tableau 1). Cependant, elle est également présente en petite quantité, naturellement, dans le lait, le jus d'orange, le pain ou les céréales.

Tableau 1 : Les principales sources alimentaires de vitamine D₃ (1 mg = 40 UI), en France. D'après la table Ciqual établie par l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) France, 2013.

Aliments	Vitamine D ₃ (µg/100 g)	Vitamine D ₃ (UI/100 g)
Huile de foie de morue	250	10000
Foie de morue	54	2160
Harengs, anchois, saumons	11-22	440-880
Maquereaux, sardines	7-12	280-480
Thon	4-7	160-280
Foie de veau	2-3	80-120
Jaune d'œuf	2-3	80-120
Laitages	1-2	40-80

Un métabolite de la vitamine D, la 25-hydroxyvitamine D (25-(OH)D), serait présent en quantité non négligeable dans un grand nombre d'aliments de consommation courante^[11]. Toutefois sa contribution réelle dans le maintien des taux plasmatiques n'est pas complètement établie.

I.3.2. Néosynthèse cutanée :

La source principale de vitamine D₃ est la synthèse cutanée qui se fait dans les couches profondes de l'épiderme, après exposition aux rayonnements UVB (ultraviolets B) fournis par l'ensoleillement. Elle est réalisée à partir du 7-déhydrocholestérol (7-DHC) (ou provitamine D₃), un intermédiaire de synthèse du cholestérol, présent dans les membranes des cellules du derme et de l'épiderme. L'énergie fournie par les rayons UVB (290 – 310 nm) permet la conversion du 7-DHC en prévitamine D₃ laquelle subit une isomérisation thermique formant soit la vitamine D₃, soit des dérivés inactifs (lumistérols ou tachystérols).

On estime que 50 à 75 % des réserves vitaminiques D sont fournies par la production cutanée^[9].

De nombreux facteurs déterminent la quantité de vitamine D₃ formée lors de l'exposition au soleil.

I.4. Pharmacocinétique :

I.4.1. Absorption :

La vitamine D (D3 et D2) d'origine alimentaire est absorbée dans la partie proximale de l'intestin grêle au sein de micelles faites de sels biliaires et de monoglycérides. Elle diffuse ensuite par voie lymphatique associée aux chylomicrons puis rejoint la circulation générale^[12]. Cette absorption s'effectue par un mécanisme de diffusion passive. Elle est non saturable et lente : 2 % seulement de la dose ingérée est retrouvée dans le sang deux à trois heures après une prise orale^[9].

I.4.2. Distribution :

La vitamine D, exogène et celle produite dans les couches profondes de l'épiderme, passe dans la circulation sanguine où elle est liée à une protéine : la vitamine D Binding Protein (DBP), protéine transporteuse spécifique de la vitamine D synthétisée au niveau du foie. Elle est également transportée par l'albumine et les lipoprotéines sériques mais à un moindre degré^[9].

I.4.3. Stockage :

La vitamine D est liposoluble. Ainsi, environ les deux tiers de la vitamine D₃ sont stockés dans le tissu adipeux^[9]. Elle est donc mobilisable en cas de diminution des apports qu'ils soient alimentaires ou issus de la synthèse cutanée (période hivernale par exemple). La 25(OH)D qui représente 35% de la vitamine D de l'organisme possède une distribution plus ubiquitaire (20% dans les muscles, 30% dans le sérum, 35% dans le tissu graisseux et 15% dans les autres tissus)^[13].

I.5. Métabolisme de la vitamine D :

I.5.1. Biosynthèse :

La vitamine D (D2 ou D3) est biologiquement inactive, elle doit subir une double hydroxylation, au niveau du foie puis au niveau du rein, pour être transformée en sa forme active, hormonale. Elle peut être considérée alors comme une pré-pro-hormone plutôt que comme une vitamine.

Dans un premier temps, la vitamine D est captée au niveau hépatique et hydroxylée sur le carbone 25 pour former la 25-hydroxyvitamine D₃ (25 (OH) D₃) ou calcidiol : forme de réserve et principale forme circulante de la vitamine D₃. Sa demi-vie est relativement longue,

de 2 à 4 semaines ^[12] et sa concentration sérique représente le statut vitaminique D d'un individu.

Cette hydroxylation peut être assurée par plusieurs enzymes de la famille des cytochromes P450. Cependant, le CYP 2R1, ou 25-hydroxylase hépatique, semble être l'enzyme clé. En effet, les individus porteurs d'une mutation du gène du CYP2R1 possèdent un taux circulant de 25(OH)D₃ anormalement bas ^[14].

Après cette première hydroxylation, la 25(OH) D₃ circule dans le sang, majoritairement liée à la DBP et est véhiculée jusqu'au rein. Ce complexe 25(OH)D₃ / DBP est endocyté au niveau des cellules du tube contourné proximal rénal après filtration glomérulaire par une protéine de surface : la mégaline ^[12].

Une fois à l'intérieur, la DBP est dégradée et le calcidiol subit une hydroxylation en position 1 aboutissant à la synthèse de la 1,25-dihydroxyvitamine D₃ (1,25(OH)₂D₃), ou calcitriol, sous l'effet d'une enzyme mitochondriale, la 1 α hydroxylase rénale, ou CYP 27B1 (Figure 2).

Le calcitriol, dont la demi-vie est d'environ 4 heures, est le métabolite le plus actif de la vitamine D. Il peut exercer des effets endocrines lorsqu'il est produit par le rein puis transporté via la circulation jusqu'à ses tissus cibles ^[14], comme il peut avoir des effets autocrines, paracrines et intracrines. En effet, de nombreux tissus et types cellulaires expriment le CYP 27B1. C'est notamment le cas des lymphocytes, des macrophages, des adipocytes ou encore des kératinocytes. Dans ce cas, la 25(OH)D internalisée dans ces types cellulaires peut y être hydroxylée en 1,25(OH)₂D₃ qui y agit localement ^[12].

I.5.2. Catabolisme :

Le métabolisme de la vitamine D est autorégulé via une voie d'inactivation de la vitamine D par une enzyme : la 24 hydroxylase, ou CYP 24A1 qui convertit la 25(OH)D₃ et la 1,25(OH)₂D₃ en 24,25(OH)₂D₃ et 1,24,25(OH)₃D₃, respectivement. Ces métabolites inactifs sont ensuite transformés en acide calcitroïque ^[12].

Il s'agit de l'enzyme catabolique majeure des dérivés hydroxylés de la vitamine D. Elle est stimulée par le calcidiol et sa distribution est ubiquitaire sur de nombreux tissus contrairement à la 1 α hydroxylase et à la 25 hydroxylase dont les distributions sont limitées contrôlant ainsi le taux de vitamine D₃ active à l'échelle de l'organisme ^[9].

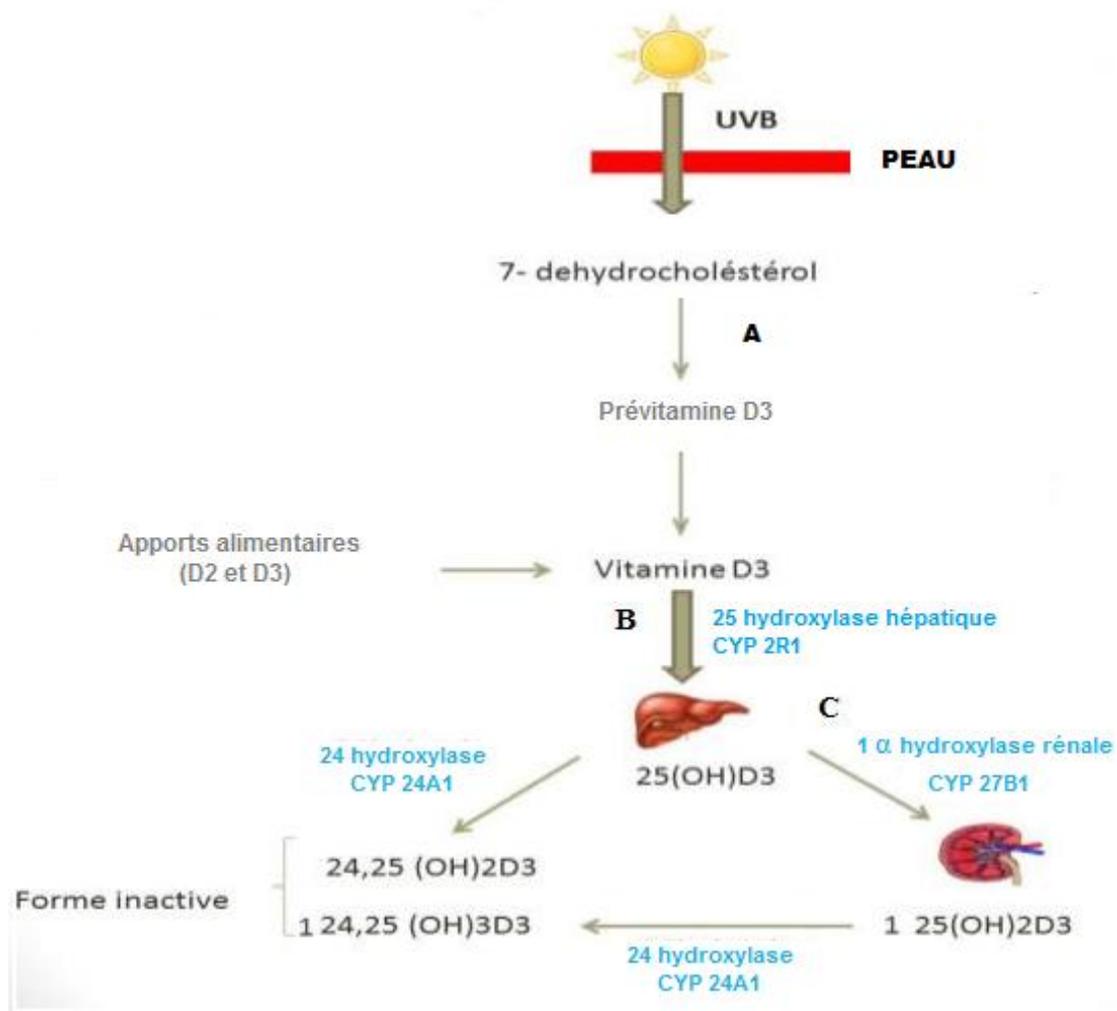


Figure 2: Synthèse de la vitamine D

A : sous l'effet des rayons UVB, le 7-DHC s'isomérisent spontanément en pré-vitamine D3. **B** : transport de la vitamine D3 jusqu'au foie par l'intermédiaire des DBP où elle est hydroxylée en position 25 par la 25 hydroxylase pour donner la 25(OH)D3. **C** : une seconde hydroxylation a ensuite lieu au niveau du rein en position 1 par la 1 α hydroxylase, pour donner la forme active de la vitamine D ; 1,25(OH)D3.

I.5.3. Régulation du métabolisme de la vitamine D:

I.5.3.1. Régulation de la synthèse :

La concentration de 25(OH)D₃ est peu régulée ^[12]. Plus la quantité de vitamine D synthétisée ou ingérée est grande, plus la production est importante.

L'activité du CYP 27B responsable de la production de 1,25(OH)₂D₃ dans les reins est quant à elle étroitement régulée. Elle est principalement stimulée par la parathormone (PTH) et une calcémie basse. À l'inverse, elle est inhibée par le Fibroblast growth factor 23 (FGF-23), une hypercalcémie ou une hyperphosphatémie. Aussi par l'augmentation de la

concentration plasmatique en $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ selon un mécanisme classique de rétrocontrôle négatif (Figure 3).

De nombreux autres facteurs interviennent également dans la régulation de la CYP 27B1 comme l'IGF-1 (insulin-like growth factor 1), l'insuline ou la calcitonine ^[14].

Contrairement à la synthèses rénale, la synthèse extrarénale de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ne semble pas être régulée par la PTH ou la calcémie et ne contribue pas à la synthèse de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ plasmatique ^[14].

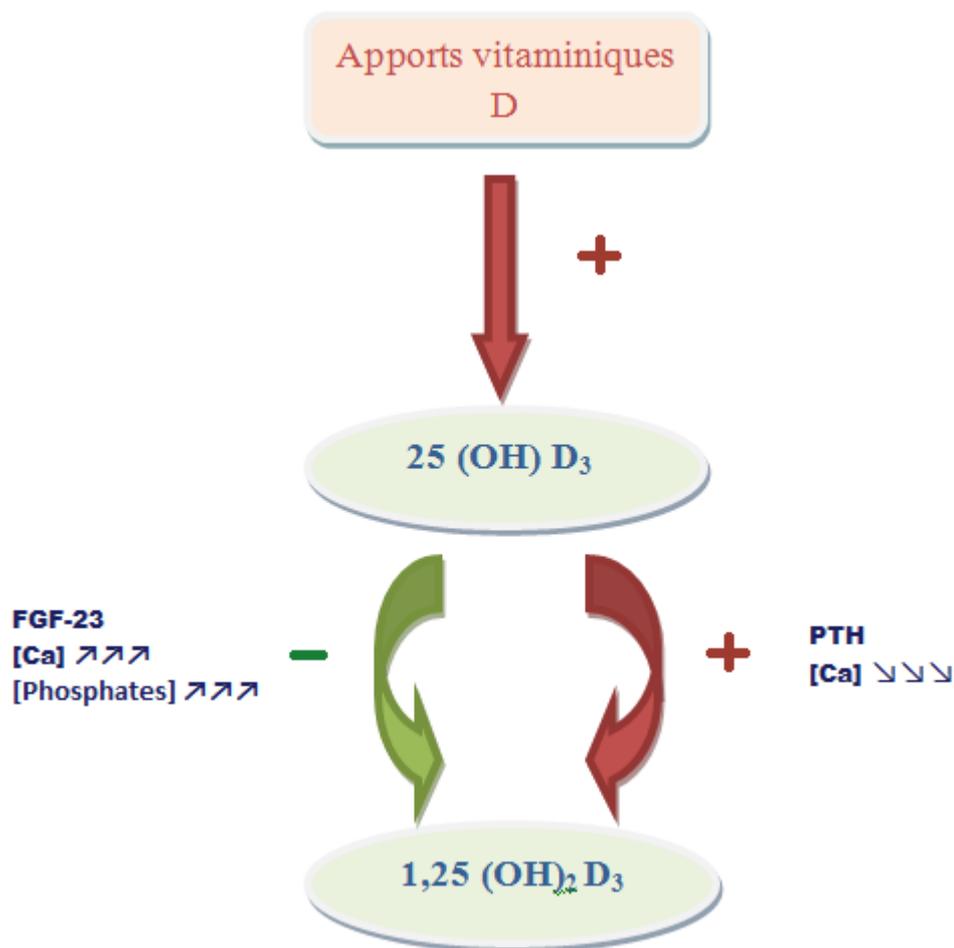


Figure 3: Régulation du métabolisme de la vitamine D

I.5.3.2. Régulation du catabolisme :

La dégradation de la vitamine D_3 dépend, dans les reins, de la régulation de la CYP24A1. Les apports en phosphates et la PTH modulent l'activité et l'expression de cette enzyme de manière opposée à leur effet sur la CYP27B1.

I.6. Mécanisme d'action de la vitamine D :

L'action du métabolite actif de la vitamine D, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, s'exerce via deux voies différentes présentant deux effets distincts :

I.6.1. Les effets génomiques:

Les effets génomiques font intervenir un récepteur spécifique, le vitamin D receptor (VDR), facteur de transcription appartenant à la super famille des récepteurs nucléaires des hormones stéroïdes ^[1]. Ce VDR est exprimé dans la plupart des types cellulaires ce qui permet d'expliquer le grand nombre de gènes dont la régulation est sous la dépendance de la vitamine D.

Lorsque la vitamine D pénètre à l'intérieur de la cellule cible, elle se lie à son récepteur, le VDR, situé dans le cytosol. Il s'en suit une translocation du complexe $1,25(\text{OH})_2\text{D}/\text{VDR}$ dans le noyau, puis association au récepteur de l'acide rétinoïque, le retinoid X receptor (RXR). L'hétérodimère ainsi formé se lie à l'ADN en des sites appelés éléments de réponse à la vitamine D :VDRE (vitamin D response element), dans la région promotrice des gènes dont l'expression est ainsi activée ou réprimée, stimulant ou inhibant alors la synthèse des protéines ^[12] (Figure 4).

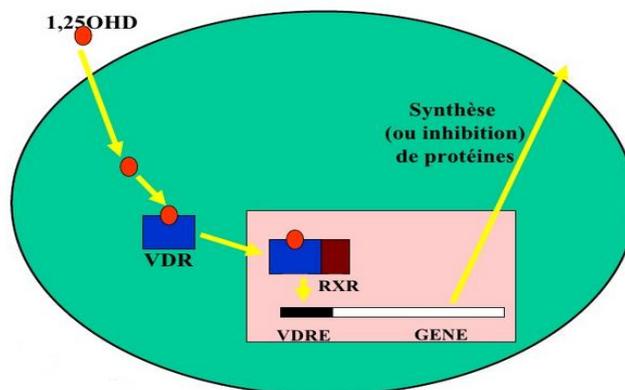


Figure 4: Mécanisme d'action de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

I.6.2. Les effets non génomiques:

Le calcitriol circulant peut exercer des effets non génomiques dépendants d'un récepteur membranaire, le VDR, mais de configuration différente, il s'agit du membrane-associated rapid response steroid binding protein (MARRS) dont le caractère ubiquitaire n'a pas encore été établi. Cependant, lorsqu'il est activé par la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, il active de nombreuses voies

de transduction du signal parmi lesquelles les phospholipases C et A2, les MAP kinases ou la protéine kinase C et induit une modification de la distribution intracellulaire de calcium qui devient ainsi plus rapide ^[1]. Ces modifications pourraient être impliquées dans la contraction musculaire ou la sécrétion et l'action de l'insuline ^[2].

I.7. Effets physiologiques de la vitamine D :

I.7.1. Action de la vitamine D au niveau de l'intestin :

Le rôle le mieux connu de la vitamine D est le maintien de l'homéostasie phosphocalcique par augmentation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore.

Dans la cellule intestinale, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ induit la synthèse d'une protéine : la transient receptor potential cation channel, family V, member 6 (TRPV6). Cette dernière crée un canal calcique au niveau de la bordure en brosse apicale de l'entérocyte permettant l'entrée du calcium dans la cellule. L'entrée du phosphore est quant à elle favorisée par une protéine : la NPT2b, qui est un co-transporteur sodium-phosphate dont la synthèse est également favorisée par le calcitriol et agissant de la même manière que la TRPV6 ^[15].

Ce processus actif est prépondérant lorsque les apports calciques ou phosphorés sont faibles ou dans des conditions physiologiques ou pathologiques où la concentration plasmatique de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ est élevée.

I.7.2. Action de la vitamine D au niveau de l'os :

L'absorption du calcium et du phosphore favorisée par la vitamine D contribue indirectement à la minéralisation osseuse.

La vitamine D a une activité locale sur les cellules responsables de la croissance et du renouvellement osseux, elle contrôle, en effet, la transcription, la différenciation et la minéralisation des ostéoblastes ^[16].

Aussi, le VDR lié à la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ stimule la production d'une cytokine, RANK L (Receptor activator for nuclear factor K ligand), qui se fixe sur son récepteur RANK situé sur les pré-ostéoclastes. Cette union du ligand à son récepteur engendre la transformation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes matures, augmentant ainsi la résorption osseuse et la libération du calcium et du phosphore ^[17].

La vitamine D agit donc sur le maintien d'une phosphatémie et d'une calcémie efficaces. En cas d'apports insuffisants en calcium, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, en synergie avec la PTH, augmente la mobilisation du calcium par le squelette ^[18].

I.7.3. Action de la vitamine D au niveau des reins :

Le principal effet de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ au niveau du tubule contourné proximal est un rétrocontrôle négatif sur sa propre synthèse avec une inhibition de l'activité 1α hydroxylase (CYP 27B1) et une stimulation du CYP 24A1 ce qui accélère son catabolisme ^[16]. Dans ces cellules, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ augmente également la réabsorption du calcium dans le tubule contourné distal et le tube connecteur ^[16]. Plus précisément, elle induit l'expression des protéines de transport du calcium (les calbindines-D 28 K), ainsi que celle du récepteur TRPV-5, lui-même potentialisé par l'induction de la production d'une autre protéine : Klotho ^[10].

Quant aux cellules du tube contourné proximal, elles expriment le VDR ce qui profère à la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ la capacité de moduler directement le co-transport sodium-phosphore à travers la bordure en brosse entraînant la réabsorption du phosphore ^[16].

I.7.4. Action de la vitamine D sur les glandes parathyroïdiennes :

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ exerce un rétrocontrôle négatif sur les glandes parathyroïdes en inhibant la synthèse et la sécrétion de PTH par les parathyroïdes. Elle exerce également un rétrocontrôle sur la croissance des cellules parathyroïdes ^[17].

I.8. Apports recommandés en vitamine D :

Les supplémentations recommandées en vitamine D varient d'un pays à un autre, d'une institution à une autre. De telles différences peuvent être dues à l'utilisation d'approches différentes par les différents comités pour fixer le besoin en vitamine D. Ce dernier est généralement défini comme étant la quantité qui permet de prévenir le rachitisme.

L'organisation américaine, the Institute Of Medicine (IOM), dans son rapport de 2011, recommande des doses quotidiennes de 600 UI chez l'adulte de moins de 70 ans et de 800 chez les plus de 70 ans ^[3] alors qu'une autre société américaine d'endocrinologie évalue nos besoins à 1500-2000 UI/j ^[3]. Notons que l'IOM vise un seuil sérique de 25 OH vitamine D de 20 ng/mL tandis que la société américaine d'endocrinologie le situe à 30 ng/mL. Une différence reste toutefois notable.

Pour parvenir à ces taux sériques, ces organisations encouragent la consommation d'aliments riches en vitamine D ainsi que l'exposition régulière mais raisonnable aux rayonnements solaires (15 à 30 min/j avec une protection nécessaire lors des situations de fort ensoleillement) ^[19]. Sur la base d'études sur volontaires sains, il a été estimé que l'exposition du torse, des bras et des jambes pendant 20 à 30 minutes en été, à midi, dans un endroit non pollué et un jour sans nuage permettait à un sujet dont la peau est très claire de synthétiser 250 à 375 µg soit 10000 à 15000 UI de vitamine D₃ ^[9].

Cependant, les UVB ne sont présents que pendant quelques mois de l'année pour certains pays et parfois seulement aux heures chaudes pour les mois extrêmes limitant la possibilité de synthèse cutanée, principale source de vitamine D. De ce fait, il est également préconisé le recours à des compléments alimentaires à cet effet. Le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie propose cette supplémentation sous forme de dose de charge trimestrielle de 80000 à 100000 UI, répétée deux fois, en novembre et en février par exemple, durant la période hivernale pour les nourrissons, les enfants jusqu'à 5 ans et certains adolescents présentant des risques particuliers ^[9].

En France, les apports nutritionnels conseillés (ANC) étaient fixés à 200 UI /j d'après le livre des ANC en 2001 ^[20], ce qui paraissait sous-évalué, en particulier, en période hivernale. En 2012, l'académie nationale de médecine a réévalué les besoins quotidiens compte tenu de l'âge et du sexe et ce en toute saison ^[2]. Les besoins estimés, apports journaliers conseillés et recommandés ainsi que la dose sans danger pour toutes les catégories sont listées ci après (tableau 2).

Tableau 2: Apports quotidiens en vitamine D recommandés par l'Académie nationale de Médecine (France, Juillet 2012)

Recommandations (UI)				
Groupes	AJR	BME	AQR	NS
Nourrissons				
0 – 6 mois	800 – 1000	800	800 – 1000	2000
6 – 12 mois	800 – 1000	800	800 – 1000	2000
Enfants				
1 – 3 ans	400	800	600 – 800	2500
4 – 8 ans	200	800	600 – 800	2500
Adolescents : garçons et filles				
9 – 13 ans	200	800 - 1000	800 - 1000	4000
14 – 18 ans	200	800 - 1000	800 - 1000	4000
Adultes : hommes et femmes				
19 – 30 ans	200	600	800	4000
31 – 50 ans	200	600	800	4000
51 – 70 ans	200	1000 – 1500	1000 – 1500	4000
>70 ans	400 – 600	>1500	>1500	4000
Grossesse et allaitement				
14 – 18 ans	400	800	800 – 1000	4000
19 – 30 ans	400	800	800 – 1000	4000
31 – 50 ans	400	800	800 – 1000	4000

AJR : apports journaliers conseillés ; BME : Besoin moyen estimé ; AQR : apport quotidien recommandé par l'Académie ; NS : niveau supérieur sans danger.

En Allemagne, la German Nutrition Society conseille également un apport de 800 UI /jour pour la majorité des groupes de population.

En dehors de toute pathologies et selon les données de la littérature internationale, les apports quotidiens conseillés sont en moyenne de 800 à 1000 UI /J.

I.9. Statut vitaminique D :

I.9.1. Valeurs de référence de la 25 OH D sérique :

Le paramètre biologique qui définit le statut vitaminique D est la concentration sérique de 25(OH)D, forme de réserve de la vitamine D ^[21]. Du fait de sa longue durée de vie dans le

sang, les concentrations mesurées représentent un reflet fidèle de l'imprégnation vitaminique D.

De façon générale, pour établir les valeurs de référence dans une population pour un facteur donné, on mesure la moyenne de ce facteur dans un échantillon représentatif de cette population. Mais cette règle ne peut être généralisée à la 25(OH)D compte tenu de la fréquence élevée de carence ou d'insuffisance de cette vitamine observée dans plusieurs régions du monde.

Dans ce cas, les seuils recommandés sont établis à partir de plusieurs critères, cliniques ou biologiques. Un des critères retenus est le taux de 25(OH)D en dessous duquel peut se produire une réaction parathyroïdienne (une élévation du taux de PTH) ^[17]. L'absorption intestinale de calcium est un autre critère pris en compte, celle-ci étant diminuée par l'insuffisance vitaminique D. On peut également s'appuyer sur les marqueurs biologiques du remodelage osseux, une hyper-résorption constituant le mécanisme tissulaire de la perte osseuse ^[4]. Parmi les critères cliniques, sont considérées les concentrations moyennes de 25(OH)D ayant montré des effets positifs sur l'incidence de fractures, de développement de cancers ou bien sur l'incidence de chutes chez le sujet âgé ^[17].

Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe pas de réel consensus sur les seuils de 25(OH)D au-delà desquels il n'y aurait presque plus de risque de développer les conséquences cliniques d'une carence en vitamine D. Il peut alors être utile de distinguer :

Un seuil de carence : en dessous duquel le risque de conséquences pathologiques à court terme est significatif et implique un traitement de cette carence.

Et un seuil d'insuffisance : en dessous duquel le risque de développer des conséquences à long terme est suggéré et peut impliquer un apport préventif de vitamine D.

Il peut être considéré que lorsque le taux sérique de 25(OH)D est supérieur à 30 ng/mL (75nmol/L), les réserves sont dites « suffisantes » et le statut vitaminique D peut être qualifié d' « optimal ». A l'inverse, le terme de statut vitaminique D « suboptimal » est souvent utilisé lorsqu'il est inférieur à 30 ng/mL, valeur considérée comme le seuil en deçà duquel apparaît une hyperparathyroïdie secondaire à l'hypovitaminose D, impliquant un remodelage osseux accéléré et une diminution de la densité minérale osseuse ^[22]. On distingue l'insuffisance, définie par un taux de 25(OH)D compris entre 10 et 30 ng/mL, de la carence, définie par un taux inférieur à 10 ng/mL (25nmol/L) ^[22].

D'après le Groupe de Recherche et d'Informations sur l'Ostéoporose (GRIO), un taux de 25(OH)D compris entre 30 et 70 ng/mL est souhaitable, et nécessaire, afin d'assurer une homéostasie globale [4]. La limite supérieure a été choisie arbitrairement pour être suffisamment éloignée de la zone de toxicité potentielle. Le seuil établi pour cette dernière est de 150 ng/mL (Tableau 3).

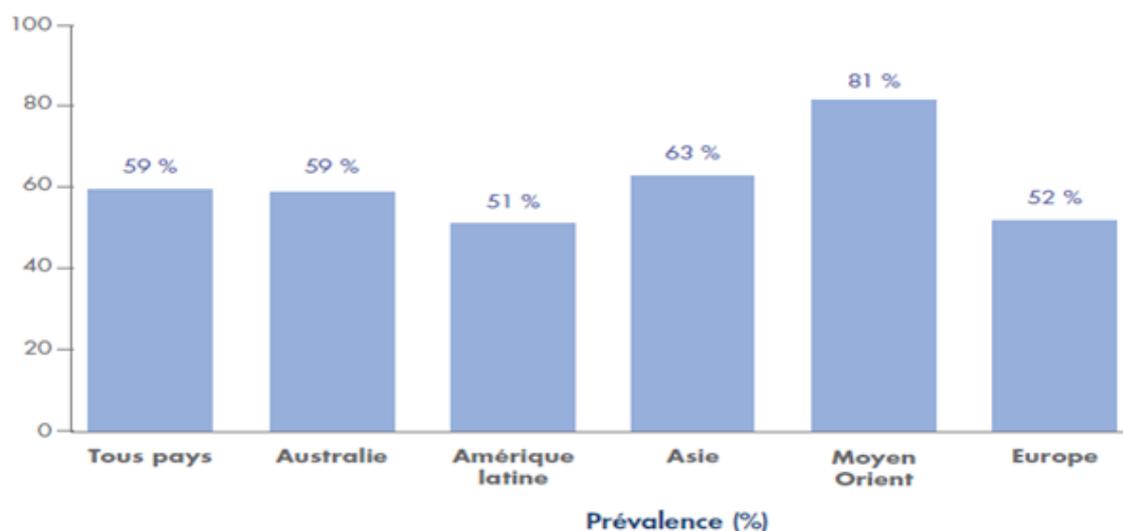
Tableau 3: Valeurs de référence du statut vitaminique D

	ng/mL	nmol/L
Carence vitaminique D	< 10	< 25
Insuffisance sévère en vitamine D	10 à 19.9	25 à 49.75
Insuffisance modérée en vitamine D	20 à 29.9	50 à 74.75
Taux recommandés	30 à 70	75 à 175
Possible intoxication vitaminique D	>150	>375

I.9.2. Hypovitaminose D :

I.9.2.1. Epidémiologie :

L'insuffisance en vitamine D est une problématique mondiale. Sa prévalence varie selon les seuils retenus pour définir le statut de carence ou d'insuffisance. Néanmoins, quel que soit le seuil retenu, cette prévalence est forte (Figure 5).



(Rizzoli et Al. *Int J Clin Pract* 2005)

Figure 5: Prévalence de l'hypovitaminose D dans le monde

Le tableau qui suit montre un aperçu des taux de vitamine D obtenus dans des études représentatives pour chaque population de nombreux pays aux quatre coins du monde. Des facteurs comme l'âge, le sexe, la région ou la variabilité inter-laboratoire font que les résultats sont pour le moins hétérogènes mais la plupart de ces études rapportent des taux de vitamine D inférieurs à 30 ng/mL.

Tableau 4: Caractéristiques et principaux résultats des études sur la 25(OH)D

	Pays	Saison	% Mâle	n	25(OH)D ng/mL
Europe ^[23]	<i>France</i>	Hiver	48.8	1569	24.4
	<i>Allemagne</i>	/	43.7	4030	18.1
	<i>Finlande</i>	Toute l'année	47	4097	17.4
	<i>Grece</i>	Toute l'année	57.7	123	20.4
	<i>Islande</i>	Hiver	/	259	17.6
	<i>Norvège</i>	/	39	6932	23.6
Asie ^[23]	<i>Russie</i>	/	/	122	11.6
	<i>Chine</i>	Printemps	42.2	720	13.2
	<i>Inde</i>	Hiver	56.1	57	14.6
	<i>Japon</i>	Eté	/	117	23.6
	<i>Iran</i>	Hiver	100	520	14
	<i>Jordanie</i>	Eté	27.4	186	10.2
Amérique du Nord ^[23]	<i>USA</i>	Eté - Hiver	47.2	18462	30.9
	<i>Canada</i>	Toute l'année	48.4	5306	27.1
Amérique latine ^[23]	<i>Argentine</i>	/	57.1	42	9.8
	<i>Bresil</i>	Toute l'année	30.8	250	20.9
Australie ^[23]		Toute l'année	/	1002	21.1
Afrique	<i>Algérie</i> ^[24]	Toute l'année	0	338	16.9
	<i>Egypte</i> ^[23]	/	0	404	19.8
	<i>Tunisie</i> ^[25]	Toute l'année	100	150	17.2
	<i>Nigéria</i> ^[23]	Toute l'année	45	218	26.72

I.9.2.2. Etiologies des déficits en vitamine D :

Les déficits en vitamine D sont fréquents dans certains groupes à risques ou en présence de facteurs de risques. En 2009, l'International Osteoporosis Foundation (IOF), une organisation suisse, a confirmé la liste des différents déterminants du statut vitaminique D^[26].

I.9.2.2.1. L'âge :

Les sujets âgés ont en général des taux de 25(OH)D plus faibles que les sujets jeunes d'une même région. Ceci a été récemment démontré dans une étude faite sur un échantillon d'adultes de type caucasien^[27] ; la peau des personnes âgées contenant moins de 7-DHC synthétise moins de pré-vitamine D3.

I.9.2.2.2. Le sexe :

En moyenne les hommes ont des concentrations plus élevées que les femmes^[3].

I.9.2.2.3. La localisation géographique :

La quantité d'Ultraviolets qui arrive à la surface de la terre dépend de l'angle des rayons UVB par rapport à la couche d'ozone et de la distance à parcourir à travers l'atmosphère^[17] ; plus la distance parcourue est longue, plus les rayons UVB sont atténués. L'altitude affecte donc la synthèse cutanée de vitamine D, l'ensoleillement étant de plus forte intensité en montagne qu'en plaine.

L'intensité des rayons UV varie aussi selon la latitude, elle est maximale au niveau de l'équateur et s'atténue avec l'augmentation de la latitude^[17].

I.9.2.2.4. La saison et l'heure d'exposition :

La saison hivernale est associée à une quasi-absence de néosynthèse^[12]. Selon une étude en Hongrie, à une latitude de 47° Nord, les radiations sont moins intenses et de plus courte durée de novembre à février comparées aux mois allant de mars à octobre et où les UVB sont suffisants pour la photosynthèse^[28]. L'horaire d'exposition influe également, la photosynthèse de précholecalciférol serait plus efficace entre 10h et 15h au printemps et en automne et un peu plus en été^[17].

I.9.2.2.5. Le phototype :

La mélanine, pigment de la peau, constitue un écran solaire naturel et l'augmentation de cette pigmentation mélanique peut réduire la synthèse de vitamine D. Ainsi, des sujets de

peau noire nécessitent un temps d'exposition plus long pour couvrir les besoins journaliers en vitamine D.

I.9.2.2.6. L'IMC (indice de masse corporelle):

L'obésité ou le surpoids tendent à réduire la synthèse de vitamine D. Cette dernière étant liposoluble, une partie est stockée dans le tissu adipeux limitant ainsi sa biodisponibilité [29].

I.9.2.2.7. La 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 vitamine D de 90 %, et ce même pour des crèmes solaires avec un index de protection de 15 [12]. Des aspects socioculturels tels que le port de vêtements couvrants limitent également la synthèse endogène.

I.9.2.2.8. L'activité physique réduite:

Le mode de vie moderne favorise également l'insuffisance, c'est notamment le cas de la sédentarité, par absence de pratique d'une activité physique ou sportive, conduisant à une moindre exposition au soleil. A noter que l'exposition derrière une vitre de voiture est inefficace car elle stoppe les UVB. La sédentarité favorise aussi l'accumulation de la masse osseuse induisant un pic à un âge plus avancé, ce qui peut avoir pour conséquence une ostéoporose précoce.

Dans une étude évaluant les taux sériques de 25(OH)D avant et après une activité physique régulière, chez une population de personnes âgées, dans le sud de l'Allemagne [30], il a été observé une association statistiquement significative entre la durée de la marche et la différence des taux sériques avant et après. Un ajustement pour le sexe, l'âge et l'indice de masse corporelle a été pré-établi.

I.9.2.2.9. Le statut physiologique :

La grossesse comme l'allaitement engendrent une surconsommation de vitamine D indispensable à la croissance du fœtus puis du nouveau-né et donc un risque de carence chez la mère [3], la mise en place d'une supplémentation au 3^{ème} trimestre de grossesse est par ailleurs nécessaire [17]. L'allaitement maternel exclusif constitue aussi un risque de carence pour le nourrisson qu'il faut supplémenter [17].

I.9.2.2.10. Les interactions médicamenteuses :

Certains médicaments activateurs de PXR (*pregnane X receptor*) : un récepteur nucléaire impliqué dans la régulation du métabolisme des xénobiotiques et des médicaments, modifient le métabolisme de la vitamine D en induisant un gène codant les CYP 24A1. Ainsi, les anti-épileptiques ou anti-convulsivants, de même que les corticostéroïdes, peuvent conduire à une carence en vitamine D ^[14].

I.9.2.2.11. Les pathologies chroniques :

Les pathologies chroniques induisant une hypovitaminose D sont :

- ✓ L'insuffisance rénale chronique entraînant un défaut de transformation de la 25(OH)D en 1,25(OH)₂D
- ✓ Les syndromes de malabsorption digestive tels que la maladie cœliaque, maladie de Crohn.
- ✓ L'insuffisance hépatique entraînant un défaut d'hydroxylation de la vitamine D en position 25.
- ✓ L'hyperthyroïdie qui est responsable d'une accélération du métabolisme de la 25(OH) D.

I.9.3. Relation entre le statut vitaminique D et les atteintes :

I.9.3.1. Osseuses :

La vitamine D joue un rôle fondamental dans les processus de croissance et du métabolisme osseux en stimulant l'absorption intestinale du calcium. Celle-ci est maximale, de l'ordre de 65 %, pour un taux de 25(OH)D supérieur à 32 ng/mL ^[18].

Un déficit en cette molécule risque donc d'engendrer un défaut de minéralisation du squelette, à l'origine du rachitisme chez l'enfant dont les premiers signes sont la fatigue, les crampes, la peau sèche, une sensibilité aux infections hivernales. Chez l'adulte, la carence en vitamine D engendre un phénomène d'ostéomalacie caractérisée par un défaut de minéralisation primaire de la matrice osseuse à l'origine d'une accumulation anormale de tissu ostéoïde et donc d'une fragilité. Enfin, chez la personne âgée, l'insuffisance vitaminique D peut être à l'origine d'une ostéoporose qui résulte d'une réduction de la masse osseuse et d'une altération de la microarchitecture trabéculaire.

De nombreuses études transversales ont montré que des taux bas de 25(OH)D étaient associés à des valeurs basses de densité minérale osseuse (DMO) [31-33]. Lorsque le déficit en 25(OH)D sérique est modéré, l'absorption intestinale phosphocalcique peut être normale mais reste associée à une augmentation de l'incidence de l'ostéoporose. Alors qu'en dessous de 8 ng/mL, l'absorption intestinale est diminuée [34].

L'administration de vitamine D diminue la perte osseuse et ce bénéfice disparaît à l'arrêt du traitement [34]. Une récente méta-analyse a conclu à une réduction du risque relatif de fractures (de 30 % au niveau de la hanche et de 14 % pour toutes les fractures non vertébrales) si la dose de vitamine D administrée était supérieure à 790 UI/J [35]. Il est néanmoins illusoire de penser que l'on peut prévenir une perte osseuse post-ménopausique par la simple administration de vitamine D ; une association à une calcithérapie est requise [10].

I.9.3.2. Extra-osseuses :

I.9.3.2.1. Vitamine D et cancer :

De nombreuses études épidémiologiques [36-39] ont analysé les associations possibles entre les niveaux circulants de 25(OH)D et le risque de développer un cancer et suggèrent que des concentrations élevées sont corrélées à une réduction de la fréquence des cancers et de la mortalité qui en découle. L'explication la plus probable de cet effet anti-tumoral est que la 1,25(OH)₂D₃ régulerait, dans certains tissus, un certain nombre de gènes qui contrôlent la prolifération cellulaire et stimulent d'autres gènes qui, eux, inhibent l'angiogénèse et les métastases et induisent l'apoptose des cellules tumorales [40].

Ainsi, malgré ces études épidémiologiques montrant un lien entre les taux de vitamine D et le risque de cancer, l'intérêt d'une supplémentation vitaminique pour prévenir le risque néoplasique n'est toutefois pas solidement démontré et d'autres études cliniques sont nécessaires.

I.9.3.2.2. Vitamine D et fonction musculaire :

Il est bien connu que le rachitisme/ostéomalacie s'accompagne de douleurs et faiblesse musculaires. Les études observationnelles ayant évalué l'impact du statut vitaminique D sur la fonction musculaire rapportent le plus souvent un effet défavorable et une association significative entre les concentrations sériques basses de 25(OH)D et une sarcopénie [9].

Cependant ces études étant conduites principalement dans la population âgée, ne peuvent conclure à une relation de causalité puisqu'un taux de 25(OH)D bas peut n'être qu'un marqueur de mauvais état général.

Néanmoins, les études d'intervention ont montré qu'une supplémentation en vitamine D améliorerait les performances musculaires des sujets âgés et réduisait le risque relatif de chutes. Dans une étude contre placebo conduite chez 242 sujets, la supplémentation combinée de calcium et de vitamine D (800 UI/j) réduit le risque de chutes de 27 % à un an et de 39 % à 20 mois ^[41]. Ceci pourrait s'expliquer par la présence du VDR dans les cellules musculaires sur lesquelles la 1,25(OH)₂D₃ exerce un effet direct par augmentation de la taille des fibres musculaires de type-2 ^[34] ou indirect par activation de la protéine kinase C qui favorise l'augmentation du pool calcique intracellulaire nécessaire à la contraction musculaire ^[42].

I.9.3.2.3. Vitamine D et système cardiovasculaire :

Des études suggèrent qu'une carence en vitamine D peut altérer le système cardiovasculaire. A partir de l'analyse de 16603 adultes issus de la population NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), les adultes avec pathologie cardiovasculaire (angor, infarctus ou accident vasculaire cérébral) ont après ajustement pour des facteurs confondants ; comme l'obésité ou encore l'inactivité physique, qui sont tous des facteurs de risque cardiovasculaires ; une proportion plus importante de déficit en 25(OH)D par rapport aux adultes sans pathologie cardiovasculaire ^[43]. Le VDR serait exprimé également par les cellules endothéliales des vaisseaux et dans les cardiomyocytes ^[18].

Un effet de la vitamine D sur la pression artérielle a également été établi. La 1,25(OH)₂D₃ contrôle l'expression du gène de la rénine, et lorsque le gène du VDR est invalidé, il s'en suit une hypertension artérielle avec rénine élevée ^[42].

I.10. Méthodes de dosage de la vitamine D :

Le statut vitaminique D est évalué par la mesure de la concentration sérique de la 25(OH)D, forme de stockage de la vitamine D.

Il n'existe pas de méthode de référence pour le dosage de la 25(OH)D mais il est important de choisir une méthode capable de mesurer les deux formes de vitamine D : 25(OH)D₂ et 25(OH)D₃ sous peine de minimiser les résultats d'un dosage effectué chez une personne supplémentée en vitamine D₂ ^[44].

Actuellement, deux types de méthodes sont utilisés, les méthodes immunologiques et les méthodes séparatives.

Dans les méthodes immunologiques, la 25(OH)D et un traceur marqué entrent en compétition pour la reconnaissance par un anticorps anti-25(OH)D. Ces marqueurs peuvent être isotopiques (méthodes radioimmunologiques, RIA), enzymatiques (méthodes enzymoimmunologiques, ELISA) ou des molécules phosphorescentes (méthodes immunologiques microparticulaires par chimiluminescence CMIA) ^[44].

Les méthodes séparatives non immunologiques sont à détection directe et reposent sur un processus de séparation physique des molécules à analyser, par chromatographie en phase liquide à haute performance, HPLC ; ou spectrométrie de masse ^[44].

Certaines méthodes présenteraient des interférences surestimant les résultats par manque de spécificité. D'autres les sous-estiment par manque de sensibilité, tel est le cas des techniques radioimmunologiques qui tendent à disparaître au profit de techniques automatisées enzymoimmunologiques (ELISA). Les techniques séparatives en raison d'une technicité lourde est difficile sont réservées à la recherche ^[44].

I.11. Toxicité de la vitamine D :

L'intoxication à la vitamine D est un phénomène rare : il a été observé pour des concentrations de 25(OH)D \geq 150 ng/ml (soit 374 nmol /ml). L'administration de 10 000 unités de vitamine D3 (cholécalférol) par jour pendant 5 mois n'a pas causé d'effets secondaires tout comme l'administration de 100 000UI de vitamine D3 tous les 4 mois pendant 5 ans. Des doses de 4 000UI/j de vitamine D3 pendant 3 mois et de 50 000UI/j pendant 2 mois ont été administrées sans toxicité. Il n'existe pas de risque de toxicité liée la synthèse cutanée de vitamine D. Il n'existe pas de données sur la tolérance d'administration de vitamine D pendant de nombreuses années (au-delà de 5 ans). Il faut que la dose ingérée soit supérieure à 50000 UI/J pour pouvoir causer une hypercalcémie avec risque de lithiase urinaire, une hyperphosphatémie et rarement des nausées, vomissement, maux de têtes et fatigue ^[45]. Des cas d'hypersensibilité ont été rapportés lors de l'administration de vitamine D chez des sujets souffrant de maladies granulomateuses telles que la sarcoïdose, la tuberculose et le lymphome du fait de la production extrarénale de 1,25(OH)₂D par les macrophages ^[45].

Les signes cliniques de surdosage sont ^[46]:

- * Céphalées, asthénie, anorexie, amaigrissement, arrêt de croissance.
- * Nausées, vomissements.
- * Polyurie, polydipsie, déshydratation.
- * Hypertension artérielle.
- * Lithiase calcique, calcifications tissulaires, en particulier rénales et vasculaires.
- * Insuffisance rénale.

Signes biologiques : Hypercalcémie, hypercalciurie, hyperphosphatémie, hyperphosphaturie.

La conduite à tenir serait de cesser l'administration de vitamine D, réduire les apports calciques, augmenter la diurèse et boire abondamment.

Des chercheurs ont proposés trois mécanismes pour définir la toxicité de la vitamine D ^[47]:

- L'apport en vitamine D soulève la concentration plasmatique de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, ce qui augmente la concentration cellulaires en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.
- L'apport en vitamine D soulève la concentration plasmatique de $25(\text{OH})\text{D}$, cette concentration dépassant la capacité de liaison de la DBP, la $25(\text{OH})\text{D}$ libre pénètre dans la cellule où elle a des effets directs sur l'expression génique.
- L'apport en vitamine D soulève les concentrations de nombreux métabolites de la vitamine D, surtout la vitamine D_3 elle-même et la $25(\text{OH})\text{D}$. Ces concentrations, dépassant la capacité de liaison à la DBP, causent la libération de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, qui pénètre dans les cellules cibles.

II. LA THYROÏDITE DE HASHIMOTO

II.1. Généralités :

L'architecture de la glande thyroïde est dotée d'une machinerie exceptionnelle permettant la synthèse et le stockage d'hormones essentielles au bon fonctionnement de nombreux organes vitaux. Ces dernières s'adaptent aux multiples besoins de l'organisme afin de maintenir l'équilibre métabolique.

Mais parfois, ce chef d'orchestre qu'est la thyroïde déraile, donnant un rythme trop lent ou trop rapide à l'organisme, il s'agit de dysthyroïdies dont fait partie la thyroïdite de Hashimoto.

II.1.1. La glande thyroïde :

II.1.1.1. Anatomie :

II.1.1.1.1. Rappels embryologiques :

Chez l'homme la thyroïde est le résultat de la fusion de trois ébauches glandulaires : une ébauche thyroïdienne centrale (ETC), impaire et médiane, et deux ébauches latérales : les corps ultimo-branchiaux.

L'ETC est la première ébauche glandulaire à apparaître au cours du développement embryonnaire. Au 26ème jour, le plancher du stomodaeum, constitué d'endoderme, s'invagine dans le mésenchyme sous-jacent, entre les 1er et 2nd arcs branchiaux, c'est-à-dire entre le tubercule impar et la copula, pour constituer le diverticule thyroïdien (Figure 6).

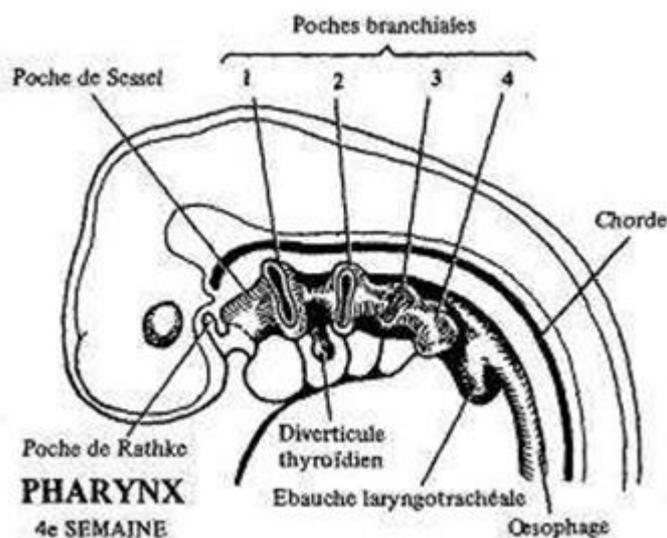


Figure 6: Position du diverticule thyroïdien

Le diverticule thyroïdien va rapidement prendre du volume et devenir bilobé. A ce stade du développement du fait de l'absence de cou, l'ébauche thyroïdienne est au contact de l'ébauche cardiaque.

Au 32ème jour, la partie antérieure de l'ETC se rétrécit en un tube épithélial : le canal thyro-glosse. Ce canal relie la partie caudale de l'ETC à l'ébauche linguale. L'ébauche thyroïdienne est désormais constituée de deux lobes réunis par une partie amincie, c'est le futur isthme thyroïdien.

Au 33ème jour, le canal thyro-glosse se fragmente, une portion subsiste dans 50% des cas, c'est la pyramide de l'alouette. La trace de l'invagination persiste, elle aussi, dans deux tiers des cas, c'est le foramen caecum visible à la base de la langue au centre du V formé par les papilles caliciformes.

Les corps ultimo-branchiaux sont issus d'invagination des quatrièmes poches pharyngiennes. Ils fusionnent avec l'ETC aux alentours de la 7ème semaine. Ces CUB sont colonisés par des cellules des crêtes neurales qui leur apportent un rôle dans la régulation de la calcémie. Ces éléments se fondent dans le reste de la glande et donnent les cellules C para folliculaires qui secrèteront la calcitonine, seule hormone hypocalcémiante.

La thyroïde est définitivement en place sur la face ventrale de la trachée aux alentours de la 7ème semaine^[7].

II.1.1.1.2. Structure et situation :

La glande thyroïde est une glande endocrine unique située à la partie antérieure et médiane du cou. Elle est amarrée par de solides ligaments à la paroi antérieure de la trachée cervicale (Figure 7). Cet amarrage explique pourquoi la glande thyroïde ascensionne à la déglutition.

Elle est constituée de deux lobes latéraux réunis par un isthme médian, en avant de la trachée. En vue antérieure, l'ensemble de la glande ressemble grossièrement à un H ou à un papillon, concave en arrière (Figure 7).

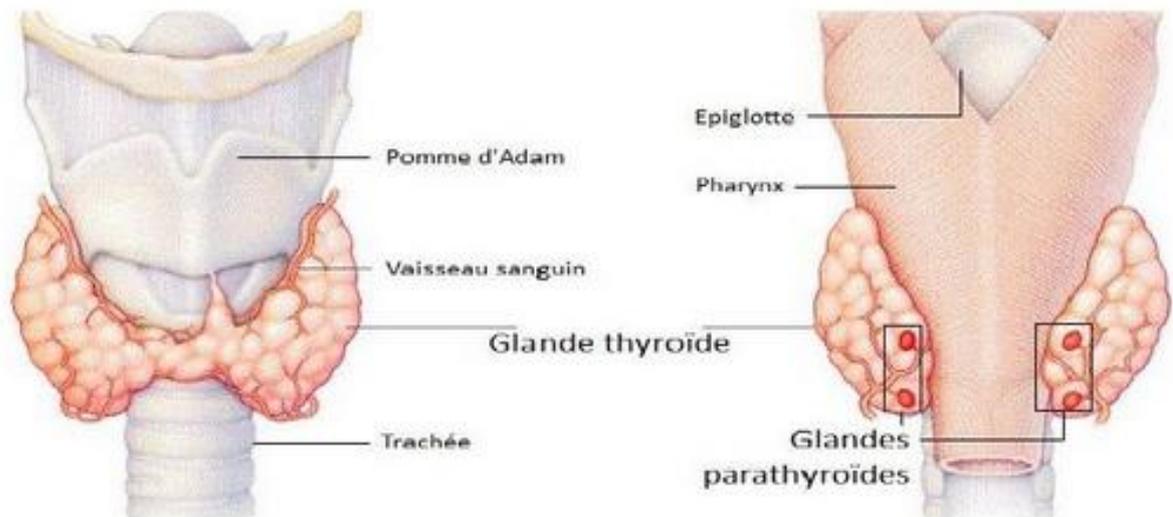


Figure 7: Localisation de la glande thyroïde

A gauche, vue antérieure ; à droite, vue postérieure.

Chaque lobe a la forme d'une pyramide triangulaire, à sommet ou pôle supérieur effilé et à sommet ou pôle inférieur arrondi. L'isthme est aplati d'avant en arrière et est constitué d'un bord supérieur et d'un bord inférieur. C'est de son bord supérieur que se détache, à gauche de la ligne médiane, en général, un prolongement de longueur variable : le lobe pyramidal ou pyramide de l'alouette (Figure 8). Ce lobe est un reliquat du tractus thyroglosse, tractus qui naît dans la langue puis s'allonge pour amener la glande thyroïde dans sa position définitive.

La glande mesure entre 6 et 8 cm de hauteur et pèse entre 20 et 30 g et est plus volumineuse chez la femme que chez l'homme. Elle augmente de volume pendant la grossesse et diminue chez les sujets âgés. Sa surface est irrégulière et sa couleur varie du rose au violet^[48].

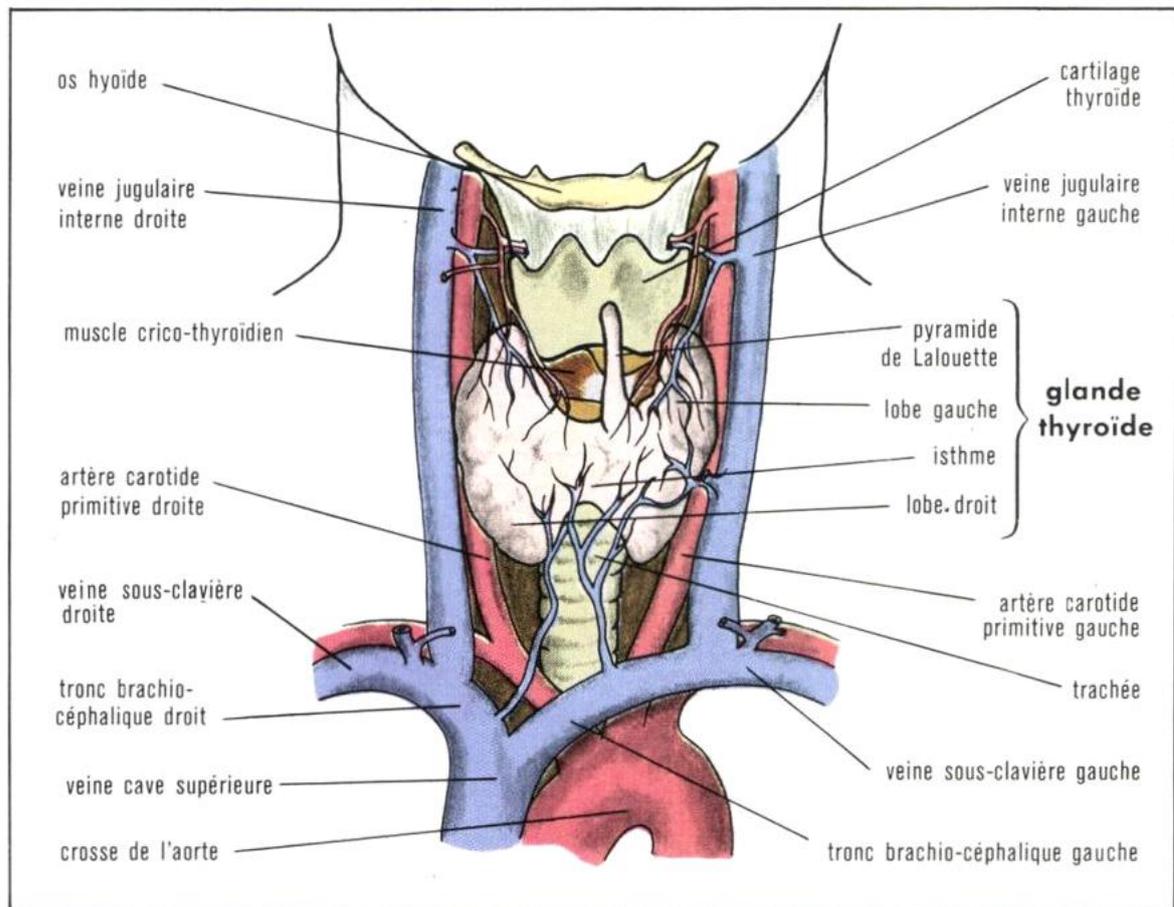


Figure 8: Schéma anatomique de la glande thyroïde

II.1.1.1.3. Vascularisation :

La glande thyroïde est richement vascularisée et innervée. Trois artères l'irriguent : l'artère thyroïdienne supérieure, l'artère thyroïdienne inférieure et l'artère thyroïdienne moyenne.

Les veines du corps thyroïde forment un important plexus à la surface de la glande qui se draine par trois groupes de veines : supérieures, inférieures et moyennes.

Ces pédicules artériels et veineux sont anastomosés entre eux, à la fois à l'intérieur de la glande, à sa surface, au dessus et en dessous de l'isthme (Figure 9)^[7].

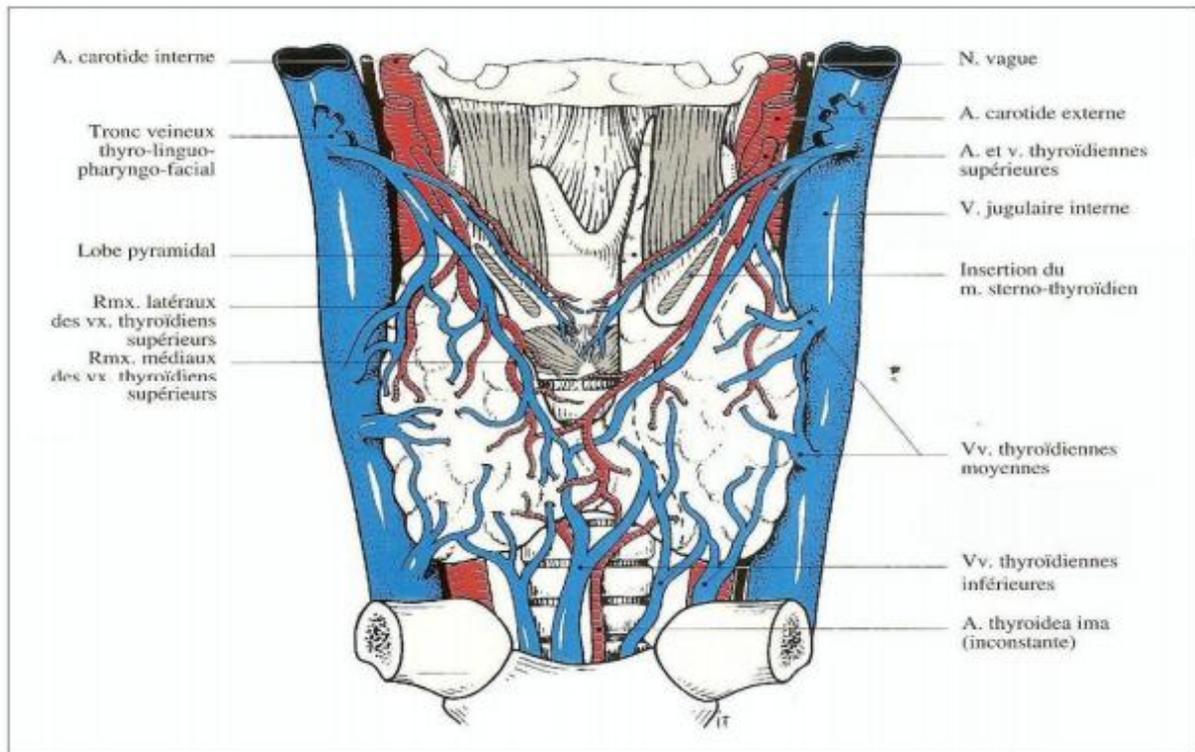


Figure 9: Vascolarisation de la thyroïde ; vue antérieure

II.1.1.2. Histologie :

La thyroïde est une glande lobulée, faite de follicules thyroïdiens situés dans un stroma conjonctivo-vasculaire riche en capillaires sanguins fenêtrés. Les follicules thyroïdiens sont des formations sphériques creuses qui comprennent :

- Une paroi, constituée par un épithélium simple reposant sur une lame basale et comportant deux types de cellules : les cellules folliculaires tubuloïdes ou squameuses : les thyrocytes et les cellules C ou cellules claires qui sécrètent la calcitonine (Figure 10).
- Un contenu amorphe, pâteux et jaunâtre à l'état frais : la colloïde.

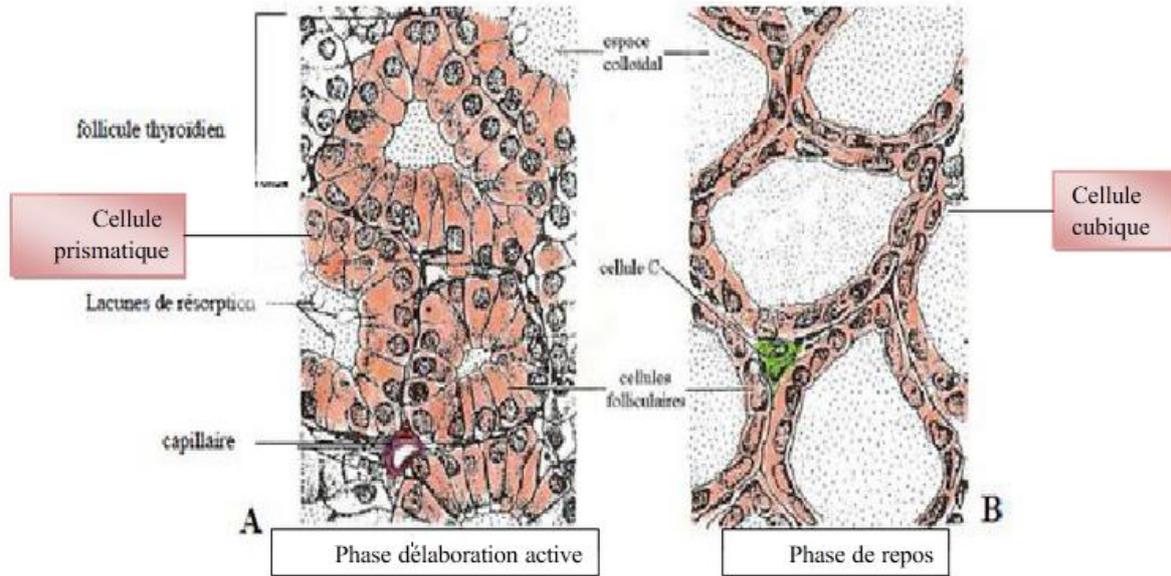


Figure 10: Structure histologique de la glande thyroïde

Le pôle basal des thyrocytes repose sur la lame basale du follicule, leur pôle apical présente des microvillosités se projetant dans la colloïde et leurs faces latérales sont réunies avec celles des cellules folliculaires adjacentes par des complexes de jonction. Ils possèdent un noyau basal ou central, des mitochondries, un réticulum endoplasmique granulaire et des ribosomes, un appareil de Golgi supra nucléaire et de nombreux lysosomes, phagosomes et phagolysosomes^[7] (Figure 11).

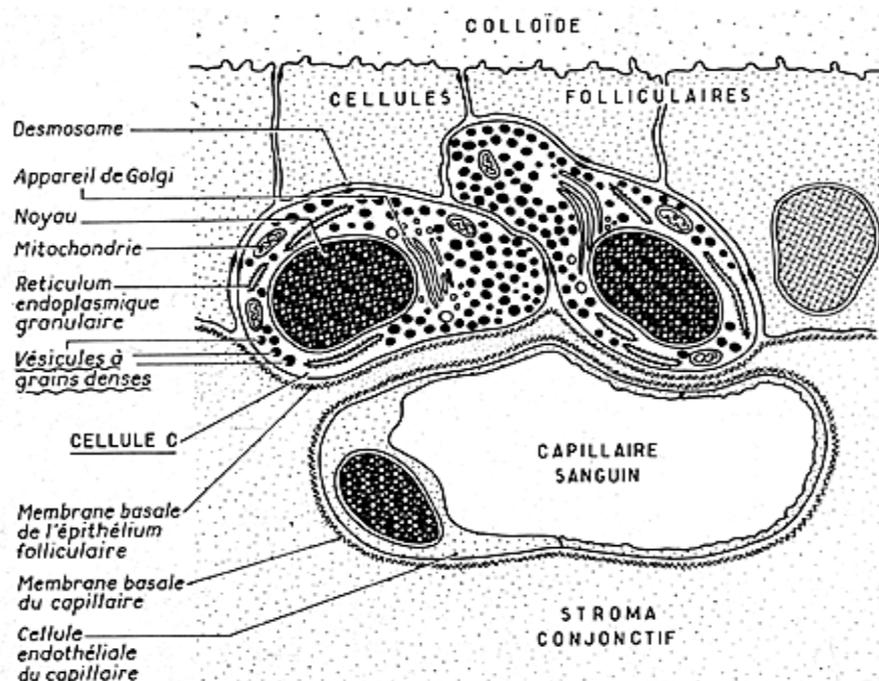


Figure 11: Schéma d'une coupe de la thyroïde

En cas d'hyperactivité, les thyrocytes augmentent de volume et sont le siège d'un développement considérable de leurs organites de synthèse, ils deviennent prismatiques. En revanche, en cas d'hypoactivité, ils diminuent de taille et deviennent cubiques^[7] (Figure 10).

Les thyrocytes sécrètent les hormones thyroïdiennes.

II.1.1.3. Physiologie :

II.1.1.3.1. Métabolisme de l'iode :

II.1.1.3.1.1. Propriétés générales :

L'iode est un oligoélément indispensable à la synthèse des hormones thyroïdiennes qui représente sa seule fonction biologique connue^[49]. Membre de la famille des halogènes, il se présente sous forme d'iodures (I⁻).

L'apport alimentaire se fait par voie alimentaire à raison de 126 µg par jour chez l'adulte^[50]. Ces dernières années, la modification des modes alimentaires est responsable d'une amélioration des apports.

Les ANC en iode dépendent de facteurs géographiques, de l'âge ainsi que de la situation physiologique et ont été fixés en France à 90 µg/j chez l'enfant, à 150 µg/j chez l'adolescent et l'adulte et à 200 µg/j chez la femme enceinte ou allaitante^[20].

Les sources alimentaires principales sont les produits d'origine marine : poissons, crustacés, mollusques qui en contiennent jusqu'à 400 µg/100g^[51]. Le lait et les produits laitiers constituent 40 % de l'apport iodé^[49]. Les algues sont également riches en iode mais sont peu consommées.

En France, dans le cadre d'une mesure de santé publique, le sel de table est devenu un condiment utilisé comme vecteur d'enrichissement en iode (1860 µg/100g contre 1.8 µg/100g pour du sel non iodé^[51]).

II.1.1.3.1.2. Absorption et transport :

L'iode inorganique (iodures) est absorbé au niveau gastroduodéal pour alimenter un pool extracellulaire à la disposition des organes capables d'extraire l'iode, au premier rang desquels figure la thyroïde qui capte environ 20 % de l'iode ingéré.

L'iodure est capté par les thyrocytes par un mécanisme de transport basolatéral qui fait appel à un symporteur Na^+/I^- (NIS) ou canal de membrane.

Le NIS est une protéine exprimée sur les thyrocytes qui assure le transport de l'iodure couplé avec le sodium contre un gradient électrochimique assuré par la pompe Na^+/K^+ ATPase.

Une autre protéine, la pendrine, présente au pôle apical en contact avec le follicule thyroïdien, intervient également dans le transport (Figure 12). Sa fonction est de permettre aux ions iodure de franchir la membrane apicale des cellules folliculaires en direction de la colloïde où ils sont oxydés en diiode par la peroxydase.

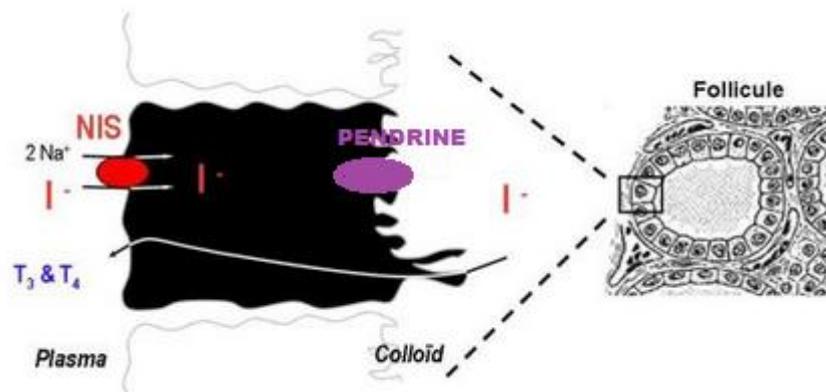


Figure 12: Système de transport de l'iodure dans la thyroïde

Ce transport est un phénomène réversible et saturable. La clairance thyroïdienne de l'iodure est adaptative c'est-à-dire qu'elle permet une entrée d'iodure stable malgré les fluctuations alimentaires ou autres, de l'apport d'iodure ^[49].

II.1.1.3.1.3. Régulation du transport :

Le transport actif de l'iodure dépend de plusieurs facteurs :

- La thyroestimuline qui augmente la vitesse et le nombre d'unités de transport.
- L'apport énergétique de l'ATP.
- La concentration intra thyroïdienne en iodures : autorégulation.

II.1.1.3.2. Les hormones thyroïdiennes :

Les hormones thyroïdiennes sont des polypeptides iodés qui ciblent l'activité de presque tous les tissus et contrôlent la synthèse des protéines et le métabolisme énergétique. Leur

synthèse dépend de l'apport exogène en iode. L'existence de mécanismes particuliers de synthèse et de stockage permet à la glande thyroïde de répondre aux besoins métaboliques quotidiens et accrus et aux insuffisances temporaires d'apport d'iode^[52].

La synthèse des hormones thyroïdiennes est contrôlée par la thyroïdostimuline (TSH, thyroïd-stimulating hormone) produite par les cellules thyroïdotropes de l'hypophyse, elle-même sous la dépendance de la thyrolibérine (TRH, TSH-releasing hormone) synthétisée par l'hypothalamus. La synthèse et la libération de TSH et de TRH sont commandées par les niveaux circulants des hormones thyroïdiennes (rétrocontrôle négatif).

Les deux principales hormones thyroïdiennes sont la thyroxine ou tétraiodothyronine (T4) et la triiodothyronine (T3).

II.1.1.3.2.1. Structure:

Les hormones thyroïdiennes T3 et T4 possèdent la même structure organique : la thyronine, résultant de la condensation de deux molécules de tyrosine et qui est formée par deux noyaux aromatiques reliés par un pont éther. Elles se différencient entre elles par le nombre d'atomes d'iode qu'elles portent (Figure 13).

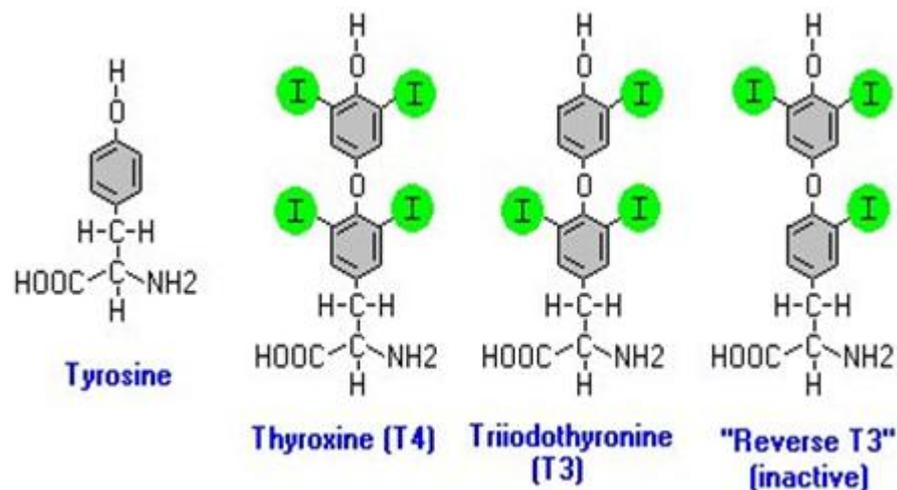


Figure 13: Structure chimique des hormones thyroïdiennes

II.1.1.3.2.2. Biosynthèse :

La synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes comportent plusieurs étapes (Figure 15) :

- Captation de l'iode : L'iode est absorbé sous forme d'iodures par l'intestin grêle et est transporté jusqu'au thyrocyte. Ce transport est stimulé par la TSH.
- Oxydation de l'iodure : Via une enzyme, la peroxydase thyroïdienne (TPO), l'iode se lie aux résidus tyrosine de la thyroglobuline (hTg) donnant naissance aux précurseurs des hormones thyroïdiennes : les mono-iodo-tyrosines (MIT) et les di-iodo-tyrosine (DIT).

La TPO est une oxydoréductase qui catalyse la première étape de biosynthèse des hormones thyroïdiennes à partir de la tyrosine. Synthétisée dans les membranes du réticulum endoplasmique du système de Golgi des vésicules apicales, elle s'insère ensuite dans la membrane apicale où elle a pour fonction d'ioder les résidus de tyrosine. En d'autres termes, les iodures transportés dans la thyroïde sont oxydés en diiode (I_2) par la TPO, et c'est la molécule I_2 qui réagit avec les résidus tyrosine.

La hTg est une protéine précurseur synthétisée par les thyrocytes et stockée dans la colloïde.

- Couplage des résidus iodotyrosine : Un résidu de MIT et un résidu de DIT se combinent pour former la T3 et deux résidus de DIT pour former la T4 (Figure 14).
- Transfert et stockage de la hTg porteuse d'hormones thyroïdiennes, dans la colloïde.
- Protéolyse de la thyroglobuline : La hTg passe dans la cellule épithéliale par micro endocytose hydrolysée par des enzymes protéolytiques.
- Libération des hormones thyroïdiennes T3 et T4 dans la circulation.

La totalité de la T4 circulante provient de la production thyroïdienne, tandis que la plus grande partie de la T3 est issue de la conversion périphérique de T4 en T3 sous l'influence d'une enzyme, la 5-déiodase^[53].

La durée de vie des hormones thyroïdiennes T3 et T4 est différente, elle est de 24 h pour la T3 et de 6 à 7 j pour la T4^[54].

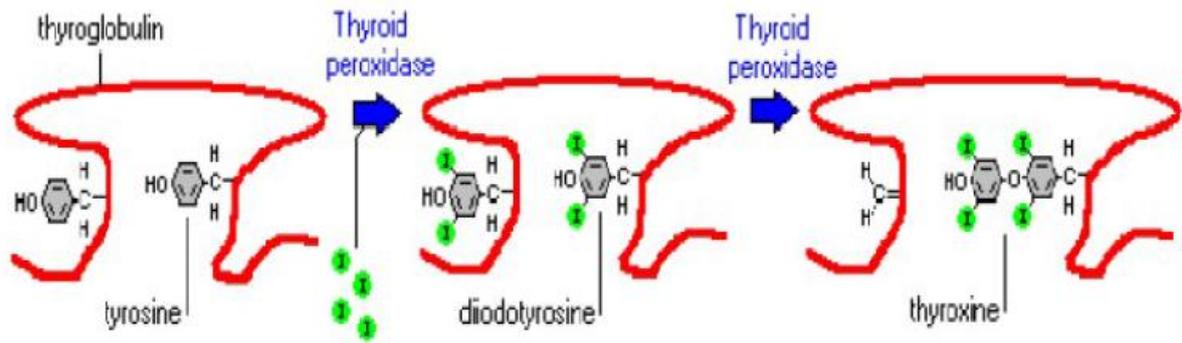


Figure 14: Couplage des résidus iodotyrosine

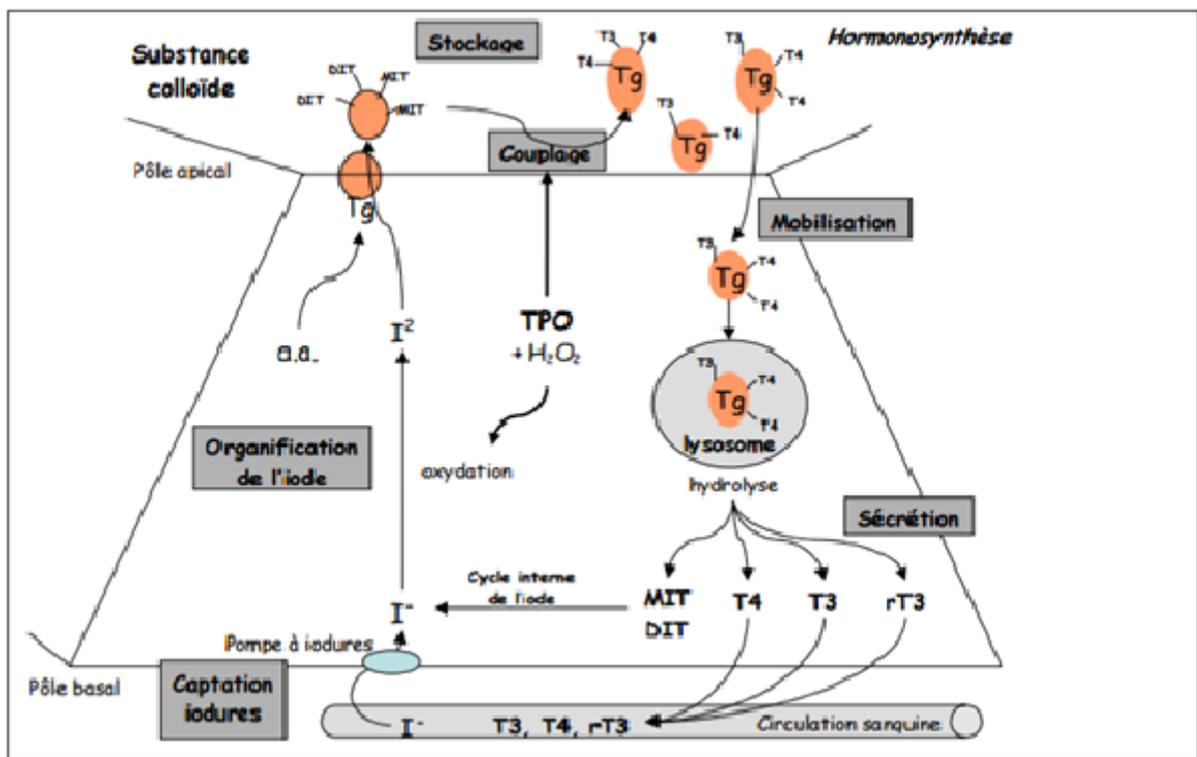


Figure 15: Les étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes

II.1.1.3.2.3. Rôle physiologique :

Les hormones thyroïdiennes contrôlent plusieurs fonctions importantes de l'organisme. L'activation de leurs récepteurs est à l'origine des effets physiologiques suivants :

II.1.1.3.2.3.1. Action sur le métabolisme :

- Les hormones thyroïdiennes augmentent la thermogénèse. Ainsi l'hypothyroïdie peut s'accompagner de frilosité tandis que l'hyperthyroïdie est caractérisée par une thermophobie.
- Elles sont hyperglycémiantes, elles majorent l'absorption intestinale des glucides et favorisent la production du glucose.
- Sur le métabolisme lipidique, elles exercent un effet hypocholestérolémiant. Ainsi, devant toute hypercholestérolémie, il convient de chercher des signes d'hypothyroïdie.
- Sur le métabolisme lipidique, elles ont un effet anabolisant à concentration physiologique, c'est-à-dire qu'elles augmentent la synthèse protéique mais à doses supraphysiologiques, un effet catabolisant devient prépondérant.

II.1.1.3.2.3.2. Action sur les organes et fonctions de l'organisme :

➤ Le système nerveux :

Durant les premiers mois de la vie, le rôle des hormones thyroïdiennes est primordial. Elles assurent la maturation des cellules nerveuses et leur myélinisation ainsi que la mise en place des connexions neuronales. Une carence durant cette période s'accompagne d'un retard mental. L'excès est également délétère.

Chez l'adulte, elles participent également au fonctionnement du système nerveux central ; une hypothyroïdie pouvant s'accompagner de ralentissement et somnolence, tandis qu'une hyperthyroïdie peut être à l'origine d'excitabilité et d'irritabilité.

➤ La croissance :

Durant la période post-natale, les hormones thyroïdiennes contrôlent la maturation et la différenciation osseuses. Elles agissent en synergie avec l'hormone de croissance (GH), favorisent sa sécrétion et potentialisent son action. Elles favorisent la maturation et l'ossification du cartilage. Chez l'adulte, elles sont également impliquées dans les phénomènes d'ostéosynthèse et de résorption osseuse. Une hyperthyroïdie étant associée à un risque d'ostéoporose.

➤ L'appareil cardiovasculaire :

Les hormones thyroïdiennes exercent un effet chronotrope positif (augmentation de la fréquence cardiaque) et inotrope positif (augmentation de la contractilité myocardique). Ainsi, l'hypothyroïdien est bradycarde, l'hyperthyroïdien est tachycarde.

➤ La fonction rénale :

Les hormones thyroïdiennes augmentent la filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal. L'hypothyroïdie s'accompagne ainsi d'œdème.

➤ Le système hématopoïétique :

Elles participent à la régulation de l'hématopoïèse et au métabolisme du fer. L'hypothyroïdie est accompagnée d'anémie.

➤ La reproduction :

En cas d'hypothyroïdie, il y a absence ou insuffisance du développement pubertaire. Chez l'adulte, oligo ou aménorrhée ^[54].

II.1.1.3.2.4. Régulation de la biosynthèse :

Le principal système de régulation est représenté par l'axe thyroïdienne. Il est complété par un système d'autorégulation thyroïdienne.

II.1.1.3.2.4.1. Régulation extrinsèque :

La régulation de la production des hormones thyroïdiennes fonctionne selon une boucle entre l'hypothalamus, l'hypophyse et la thyroïde.

L'hypothalamus reçoit des signaux qui activent la production d'une libérine, la TRH, pour activer l'hypophyse. Cette dernière, en recevant les signaux de la TRH, synthétise et libère la TSH qui agit à son tour sur les cellules de la thyroïde. Cette action survient à plusieurs niveaux :

- La TSH contrôle et stimule les différentes étapes de l'hormonosynthèse : capture de l'iode, iodation de la thyroglobuline, pinocytose, hydrolyse de la thyroglobuline et sécrétion hormonale.
- Elle entretient le phénotype des thyrocytes en régulant l'expression et la synthèse de la thyroglobuline, des pompes à iodures et des thyroperoxydases.

- La TSH est un facteur de croissance pour la thyroïde.

La thyroïde répond à la TSH en synthétisant les hormones thyroïdiennes T3 et T4 (Figure 16).

La régulation de synthèse se fait aussi par un rétrocontrôle négatif par les hormones elles-mêmes, c'est-à-dire que les taux d'hormones thyroïdiennes dans le sang régulent leur propre production : plus il y'en a, moins l'hypophyse produit de TSH. Ceci, freine également la sécrétion de TRH (Figure 16).

Quand les hormones thyroïdiennes sont en quantité insuffisante, la TSH est fortement sécrétée par l'hypophyse. On parle d'hypothyroïdie.

Quand elles sont en excès, les valeurs de TSH sont basses. Il s'agit d'hyperthyroïdie.

Sur cette régulation s'exercent des influences diverses. Le froid, le stress, les catécholamines et prostaglandines ont un effet activateur et favorisent la sécrétion des hormones thyroïdiennes. La somatostatine exerce l'effet inverse et inhibe la synthèse et libération de TSH^[54].

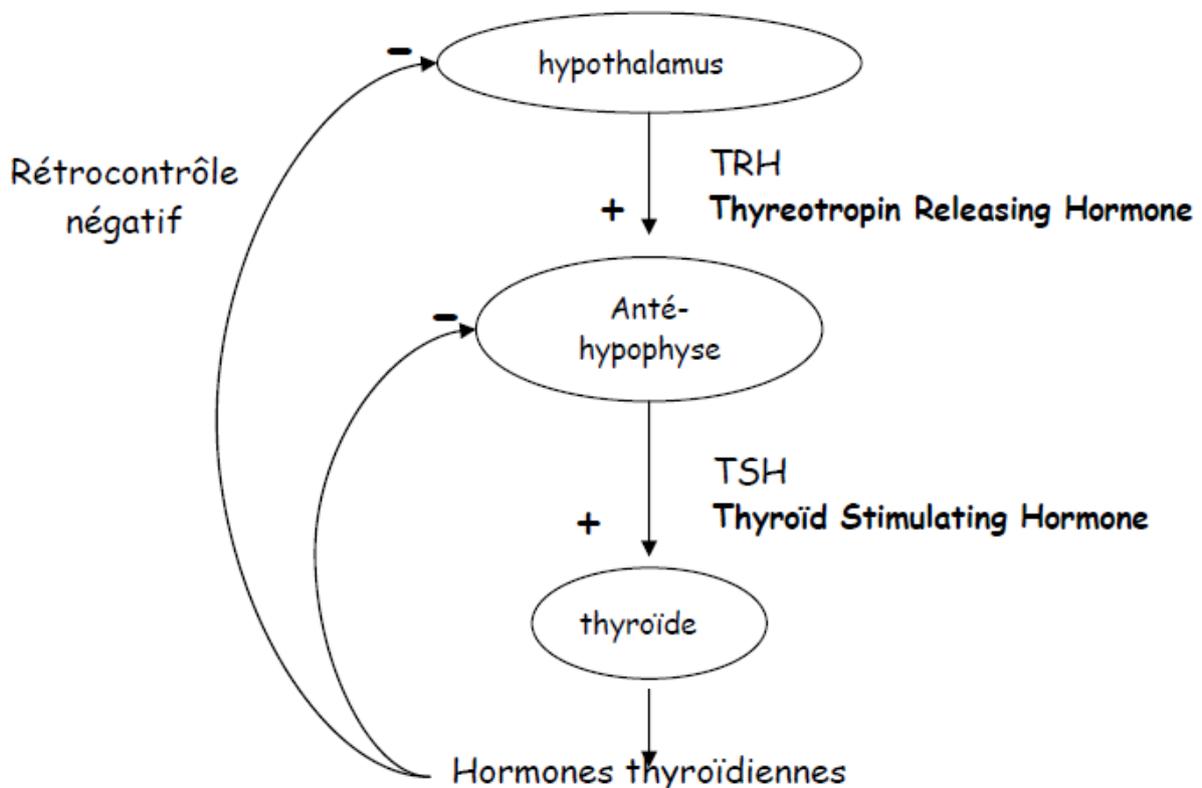


Figure 16: L'axe thyroïdienne

II.1.1.3.2.4.2. Autorégulation intrinsèque assurée par l'iodémie :

L'autorégulation thyroïdienne correspond à des mécanismes transitoires permettant en cas d'excès d'iode l'inhibition de la synthèse des hormones thyroïdiennes 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^[54].

II.2. La thyroïdite de Hashimoto :

II.2.1. Définition :

La thyroïdite de Hashimoto (HT) ou thyroïdite chronique lymphocytaire est le trouble le plus répandu de thyroïdites auto-immunes où l'infiltration lymphocytaire de la glande thyroïde est souvent suivie d'une destruction progressive de la thyroïde avec remplacement du tissu parenchymateux. Les personnes qui en sont atteintes peuvent présenter une hypothyroïdie et développer ou pas un goitre.

La principale caractéristique biologique est la présence d'anticorps anti-thyroperoxydase (Ac anti-TPO) et d'anticorps anti-thyroglobuline (Ac anti-hTg).

II.2.2. Histoire et épidémiologie :

La thyroïdite de Hashimoto a été décrite pour la première fois en 1912 par le docteur Hakaru Hashimoto qui en a fait une caractérisation anatomopathologique précise.

Considérée initialement et jusqu'aux années cinquante comme rare, elle est devenue très fréquente avec une prévalence d'un cas pour cent par an^[7]. Cette prévalence augmenterait avec l'âge^[55].

Elle survient le plus souvent entre 40 et 50 ans et touche 9 femmes pour un homme. Elle peut toucher même les enfants^[7].

II.2.3. Aspect clinique :

La thyroïdite de Hashimoto peut se présenter sous différentes formes, les deux principales sont la forme goitreuse et la forme atrophique.

La forme classique comporte un goitre, le plus souvent, de consistance ferme, voire dure, et de surface irrégulière. Il est exceptionnellement sensible ou douloureux à la palpation. Il peut être asymétrique et être confondu avec un nodule thyroïdien solitaire. Le goitre est de dimensions très variables, en moyenne, il fait 2 à 3 fois le poids normal, soit 40 g environ^[55]. Mais il peut être très volumineux et atteindre un poids de 350 g. Dans ce cas il a un retentissement sur la trachée et les nerfs laryngés^[56]. Une augmentation rapide du volume du goitre et sa consistance très ferme, chez une personne âgée, doivent faire craindre l'existence d'un cancer ou d'un lymphome thyroïdien^[55].

L'autre présentation clinique est la forme atrophique où la thyroïde est de volume normal.

Le statut thyroïdien est lui aussi variable allant de l'euthyroïdie (TSH normale) à l'hypothyroïdie (TSH élevée).

Dans de rares cas, les patients peuvent présenter une thyrotoxicose destructive c'est-à-dire une destruction des vésicules thyroïdiennes ce qui sera à l'origine d'une augmentation du taux d'hormones thyroïdiennes^[55].

II.2.4. Facteurs de risque :

➤ 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 de Hashimoto. Ces loci identifiés sont nombreux, les deux principaux impliqués dans la prédisposition à la maladie sont le gène *cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene* (CTLA4) et les gènes du CMH^[55].

Certains polymorphismes du gène CTLA4 sont associées au risque de développer des maladies auto-immunes classiques telles que la maladie de Basedow ou le diabète de type 1^[57].

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^[58, 59].

Près de 50 % des apparentés de 1^{er} degré de patients atteints de thyroïdite de Hashimoto sont porteurs d'anticorps antithyroïdiens transmis sur un mode dominant suivant une susceptibilité génétique polygénique multifactorielle et variable selon le sexe : les femmes

apparentées sont porteuses de ces anticorps dans 30 à 50 % des cas contre seulement 10 à 30 % chez les hommes^[60].

En raison de l'apparition sur des terrains prédisposés aux maladies auto-immunes, dans certaines familles, on retrouve d'autres maladies auto-immunes comme la maladie de Basedow, la polyarthrite rhumatoïde ou plus rarement une sclérose en plaques ou la maladie cœliaque^[55].

➤ 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 hormones thyroïdiennes par cytotoxicité^[55].

Le tabac de par la présence de thiocyanates semble également être un facteur favorisant^[55].

Plusieurs études suggèrent, également, un lien entre la carence en vitamine D et la survenue de thyroïdite de Hashimoto^[61-63].

II.2.5. Physiopathologie :

La thyroïdite de Hashimoto, maladie auto-immune, est la conséquence d'une rupture de la tolérance centrale et périphérique où le tissu thyroïdien normal est détruit, déstructuré et remplacé par un infiltrat formé de cellules lymphocytaires provoquant le grossissement de la thyroïde. Les mécanismes immunopathologiques font intervenir aussi bien l'immunité cellulaire que l'immunité humorale.

Les cellules B de patients atteints de thyroïdite de Hashimoto sont activées et sécrètent des anticorps anti-thyroïde : les anticorps anti-thyroperoxydase (Ac anti-TPO) et les anticorps anti-thyroglobuline (Ac anti-hTg).

Les Ac anti-TPO inhibent l'activité de la TPO et ont une activité cytotoxique sur les thyrocytes entraînant leur lyse^[55].

Les Ac anti-hTg sécrétés sont dirigés vers la thyroglobuline avec laquelle il y a formation de complexes immuns^[55].

La stimulation de l'immunité cellulaire active aussi les réactions à l'origine d'une cytotoxicité cellulaire, via des cellules T effectrices. En effet, les lymphocytes T ayant infiltré la thyroïde activent des cellules effectrices autoréactives. Aussi, il a été mis en évidence plusieurs types de clones de cellules T qui sont capables de lyser les cellules thyroïdiennes autologues chez les patients atteints d'HT^[55].

Ces mécanismes entraînent la destruction des cellules épithéliales thyroïdiennes.

II.2.6. Diagnostic :

II.2.6.1. Diagnostic clinique :

La thyroïdite de Hashimoto présente des signes de l'hypothyroïdie et certains symptômes typiques de la maladie, on retrouve :

- Un goitre à la consistance ferme, mais caoutchouteuse.
- La fatigue, à la fois physique, psychique et sexuelle et qui est d'installation progressive.
- La prise pondérale.
- Somnolence et ralentissement de l'idéation.
- Frilosité, conséquence de l'hypométabolisme.
- Une constipation.
- La peau sèche, de pâleur cireuse et qui semble infiltrée.
- La bouffissure du visage et du cou.

D'autres signes peuvent être révélateurs, il en est ainsi de la raucité de la voix, une laryngite chronique, des crampes musculaires ou des fourmillements.

Pour le médecin, l'examen cardiovasculaire révèle un pouls lent (bradycardie) et des bruits de cœur assourdis et lointains.

II.2.6.2. Diagnostic biologique :

Le diagnostic biologique est fondé sur la mise en évidence d'anticorps anti-thyroïdiens. Les Ac anti-TPO sont considérés comme étant le meilleur marqueur sérologique pour l'établissement d'un diagnostic d'HT. Ils se retrouvent chez environ 95 % des malades^[7].

Très rarement, en cas de négativité des Ac anti-TPO, la présence d'Ac anti-hTg, moins spécifique, permet d'affirmer le diagnostic.

Les tests évaluant la fonction thyroïdienne montrent très souvent une hypothyroïdie avec des taux bas de T3 et de T4 et une TSH élevée. Cette hypothyroïdie peut manquer initialement, on parle alors d'euthyroïdie où les taux de TSH et des hormones thyroïdiennes sont normaux. Elle devient ensuite de plus en plus franche.

II.2.6.3. Diagnostic topographique :

II.2.6.3.1. Echographie thyroïdienne :

On distingue deux formes essentielles dans la thyroïdite de Hashimoto :

- La forme hypertrophique : Un goitre de taille variable est observé. Dans ce cas, la glande n'est pas détruite mais son fonctionnement est extrêmement ralenti.
- La forme atrophique : la thyroïde est de taille et de volume extrêmement faibles car elle a déjà été, en partie, détruite par les Ac anti-TPO.

A l'échographie, la glande est hypoéchogène (Figure 17) et présente une infiltration lymphocytaire massive ainsi qu'une hypertrophie dans un premier temps. Ses bords sont parfois lobulés.

Dans un deuxième temps, la glande se fibrose et rétrécit donnant lieu à une thyroïdite atrophique caractérisée par des plages hypoéchogènes diffuses dans l'ensemble du parenchyme pouvant donner un aspect de pseudo-nodules. Ces images correspondent à des zones d'infiltrats inflammatoires^[55].

Il peut également exister de vrais nodules individualisables qui apparaissent soit parce qu'ils sont kystiques soit parce qu'ils sont plus échogènes que le fond d'hypoéchogénicité. Dans ce cas, le diagnostic différentiel avec un goitre multinodulaire consiste en l'apparence du parenchyme entre les nodules qui est entièrement hypoéchogène^[64, 65].

La figure 18 montre l'échographie d'une glande hypertrophiée et hypoéchogène.

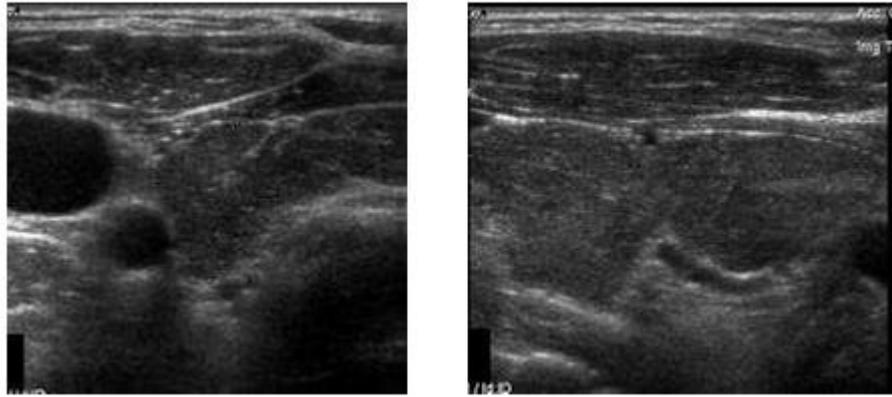


Figure 17: Vue transversale et sagittale d'une thyroïde hypoéchogène

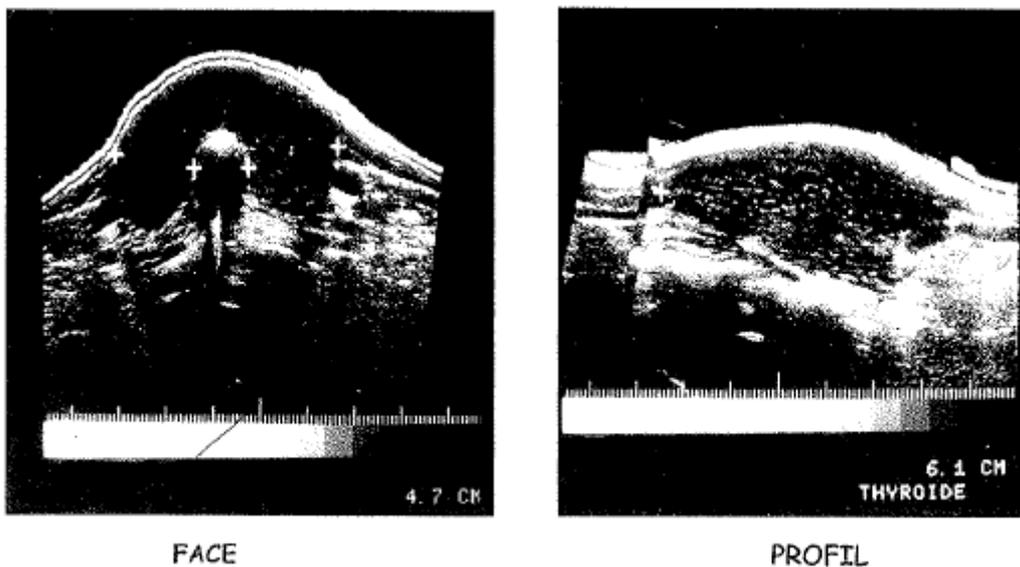


Figure 18: Echographie thyroïdienne d'une thyroïdite de Hashimoto

II.2.6.3.2. 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 traceur qui est l'iode radioactif, ou le technétium dont la captation est un peu moins spécifique (Figure 19).

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^[55].

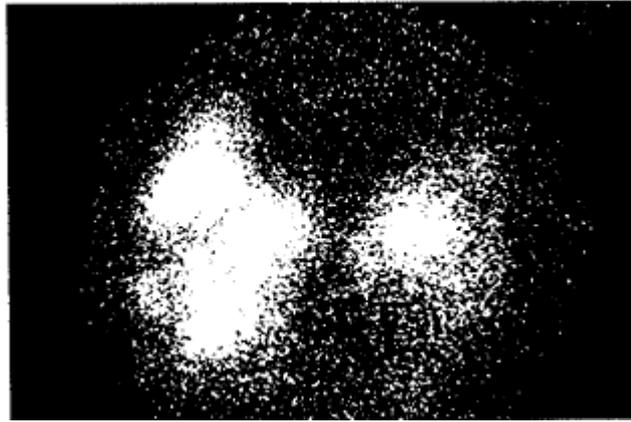


Figure 19: Scintigraphie thyroïdienne d'une thyroïdite de Hashimoto

II.2.6. Evolution de la thyroïdite de Hashimoto :

L'évolution naturelle de la thyroïdite de Hashimoto est l'apparition progressive d'une hypothyroïdie patente, c'est-à-dire clinique, dont l'incidence est de 4.3 à 5 % par an^[56]. Le risque d'évolution vers cette hypothyroïdie patente est plus important chez l'homme que chez la femme et surtout en cas de tabagisme^[55].

Certains patients ont successivement une maladie de Basedow puis une thyroïdite de Hashimoto ou vice versa^[55].

Une complication rare mais grave de la thyroïdite auto-immune est la survenue d'un lymphome thyroïdien. Sa prévalence chez les patients atteints de thyroïdite de Hashimoto est 67 à 80 fois supérieure à celle de la population générale^[56].

II.2.7. Traitement :

Le traitement est un traitement substitutif par lévothyroxine en cas d'hypothyroïdie avérée.

En cas d'hypothyroïdie infraclinique qui se caractérise par l'association d'une TSH modérément supérieure à la normale et des taux normaux d'hormones thyroïdiennes et où le patient n'a pas les symptômes cliniques de l'hypothyroïdie, l'indication est discutée mais la présence d'anticorps incite beaucoup d'auteurs à traiter.

Le traitement débute à faibles doses et est augmenté de façon progressive.

La surveillance se fait sur la base de la TSH qui doit être normalisée.

III. VITAMINE D ET MALADIES AUTO-IMMUNES THYROÏDIENNES (MAIT)

III.1. Vitamine D et Auto-immunité :

III.1.1. Introduction :

La vitamine 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 vitamine D, et d'autre part, son implication bien plus large dans la physiologie humaine, en particulier ses effets immunomodulateurs via le VDR (récepteur nucléaire à la vitamine D).

III.1.2. 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) et sa structure comprend plusieurs domaines fonctionnels, qui lorsque le VDR interagit avec son ligand, le calcitriol, génèrent deux surfaces d'interaction 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 calcitriol, le VDR recrute son partenaire RXR et se lie à l'ADN sur les sites VDRE (Figure 20).

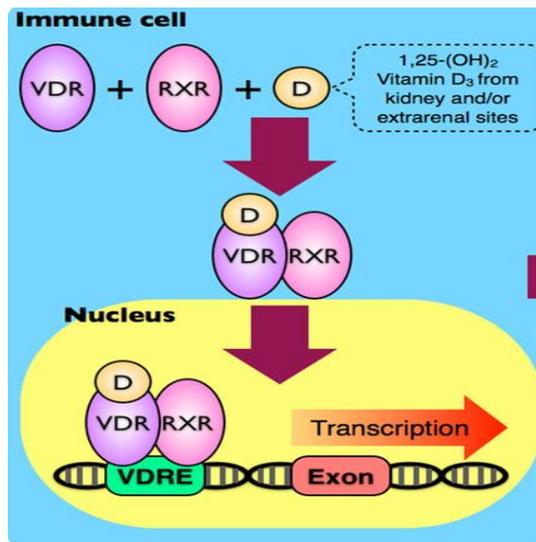


Figure 20: Le VDR: récepteur nucléaire de la vitamine D

De nombreux gènes régulés par la vitamine D possèdent des VDRE dans leur promoteur. Il a été montré que lors de son interaction avec ces gènes en question, le complexe VDR-RXR se lie successivement aux différents VDRE ^[66]. 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 vitamine D. Les polymorphismes les plus connus, Fok1, Taq1, Bsml, et Apal sont associés à la fréquence de nombreuses pathologies ^[67, 68] (Tableau 5).

Tableau 5: Principales anomalies observées chez les souris dont le gène du VDR est invalidé

<ul style="list-style-type: none"> ● Rachitisme sévère avec tableau biologique typique (hypocalcémie, hypophosphatémie, PTH très élevée, phosphatases alcalines élevées) mais élévation très importante de la concentration sérique du calcitriol en présence d'une concentration normale de 25OHD.
<ul style="list-style-type: none"> ● Déficit de maturation des muscles striés
<ul style="list-style-type: none"> ● Sensibilité accrue aux infections et à l'auto-immunité (mais a priori une susceptibilité normale au diabète de type 1).
<ul style="list-style-type: none"> ● Le nombre de cancers n'est pas augmenté en situation normale mais ces souris présentent une susceptibilité aux cancers induits par l'exposition à différents carcinogènes.
<ul style="list-style-type: none"> ● Fertilité réduite

● Hypertrophie cardiaque
● Alopécie totale
● Hypertension artérielle avec rénine élevée

III.1.3. Vitamine D et système immunitaire :

Les cellules dendritiques et les monocytes-macrophages expriment le VDR à l'état basal, les lymphocytes T (LT) et B (LB) essentiellement à l'état activé ^[69]. Les macrophages et certaines cellules dendritiques possèdent l'équipement enzymatique nécessaire aux deux étapes d'hydroxylation de la vitamine D native, alors que les lymphocytes T activés et les lymphocytes B n'expriment que la 1- α hydroxylase ^[69]. À la différence de l'enzyme rénale, la 1- α 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 ^[70]. Le calcitriol produit localement serait physiologiquement concentré dans le microenvironnement lymphoïde et agirait sur le système immunitaire de façon intracrine, autocrine ou paracrine.

III.1.3.1. Vitamine D et cellules dendritiques régulatrices :

Les cellules dendritiques, « sentinelles » du système immunitaire, capturent l'antigène en périphérie, migrent vers les organes lymphoïdes secondaires où elles initient la réponse immunitaire primaire en présentant l'antigène aux lymphocytes T naïfs. Pendant leur migration, elles subissent un processus de maturation augmentant leurs propriétés immunostimulatrices ^[69]. Les cellules dendritiques dites « myéloïdes » (M-DC) sont les cellules présentatrices d'antigène (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 ^[22], caractérisé notamment par une diminution de l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II et des molécules de costimulation, une diminution de la synthèse d'interleukine-12 (IL-12) et une production d'interleukine-10 (IL-10) ^[69]. 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 LT naïfs la différenciation en LT régulateurs (Treg) tel que les Treg exprimant Foxp3 (Forkhead box protein 3) (marqueur des Treg), sécréteurs d'interleukine-10 ^[71].

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 ^[69, 71].

III.1.3.2. Vitamine D et tolérance lymphocytaire T :

Dans le thymus, la tolérance centrale repose sur la délétion clonale des LT dont le TCR (T-Cell Receptor) 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 dits « naturels » exprimant Foxp3. La tolérance périphérique est destinée à contrôler les LT autoréactifs de faible affinité ayant échappé au filtre thymique. Il est bien établi que la rupture de l'équilibre entre Treg et LT autoréactifs, induite par des défauts quantitatifs mais surtout qualitatifs en Treg, contribue à l'émergence de maladies auto-immunes (MAI) ^[71].

Aussi, il est désormais bien démontré que le calcitriol exerce une action directe sur les LT, indépendamment de son action sur les cellules dendritiques, notamment sur les LT activés dont l'expression du VDR est accrue par rapport aux LT naïfs. Ainsi l'exposition de LT 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 ^[72].

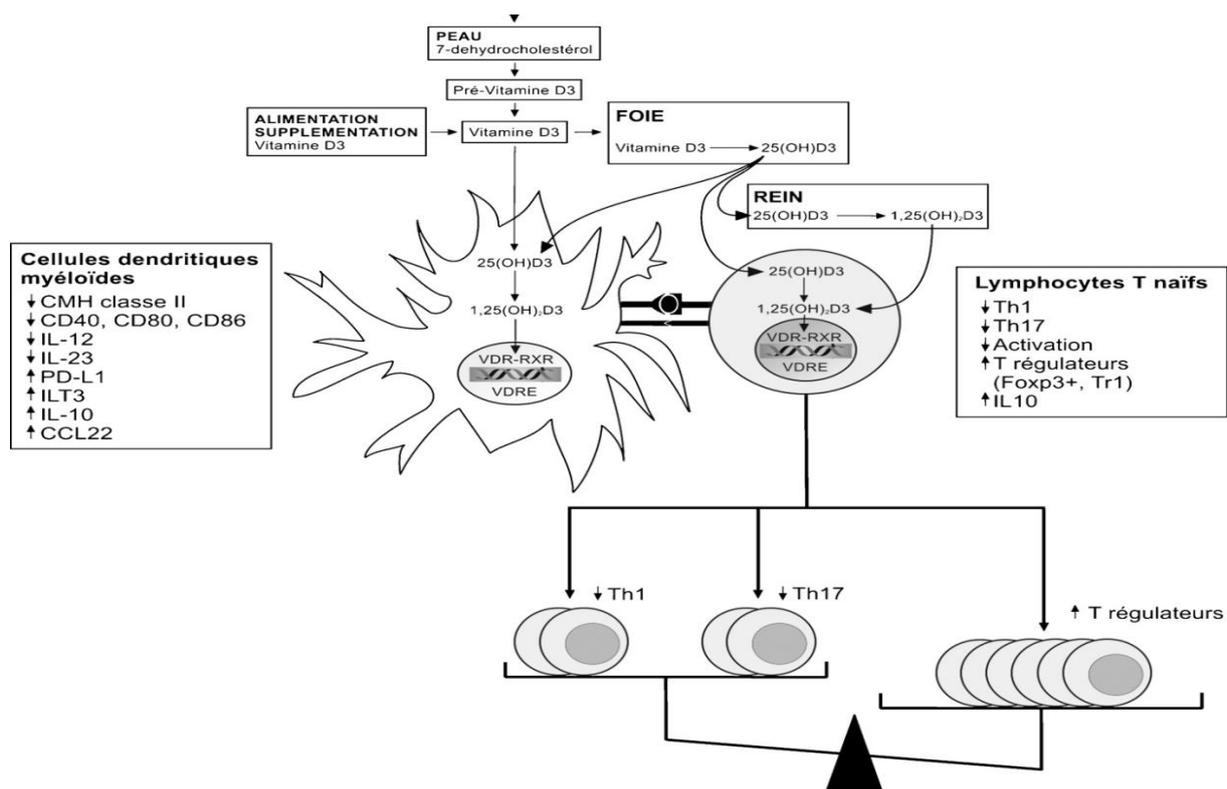


Figure 21: Effets immuno-modulateurs de la vitamine D sur les cellules immunitaires via le VDR

III.1.3.3. Vitamine D et lymphocytes B :

L'hyperactivation lymphocytaire B et la production d'auto-anticorps est une caractéristique commune d'un grand nombre de MAI. Le calcitriol diminue la prolifération des LB activés qui expriment le VDR en induisant leur apoptose, inhibe la différenciation plasmocytaire et par la même la sécrétion d'immunoglobulines IgG et IgM, ainsi que la génération de cellules B mémoire ^[69]. La vitamine D est également susceptible de moduler la réponse immune en augmentant l'expression d'IL-10 par les lymphocytes B ^[73]. Des effets indirects de la vitamine D sur les LB via son action sur les cellules dendritiques et les cellules T CD4 sont vraisemblablement également en cause ^[69].

III.2. Mécanismes pathologiques de l'auto-immunité dans la thyroïdite de Hashimoto :

La thyroïdite de Hashimoto résulte d'une rupture de la tolérance centrale et périphérique du fait de facteurs génétiques et environnementaux (Figure 23).

Le processus de développement des mécanismes d'auto-immunité se fait en plusieurs étapes. La maladie est d'abord initiée par des événements inflammatoires, au niveau de la glande thyroïde, probablement dûs à une infection virale ou bactérienne ^[74]. Elle peut aussi faire suite à la pénétration de toxines entraînant un changement de configuration de la cellule qui présente alors de nouveaux épitopes par libération de protéines spécifiques. Il s'en suit un afflux d'expression, sur les thyrocytes, de molécules de CMH de classe II ^[55]. Ce processus est induit par la production de lymphocytes de type Th1 et de cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'INF- γ .

Les CPA, particulièrement les cellules dendritiques, ainsi que les macrophages s'infiltrent dans la glande thyroïde et présentent les auto-antigènes spécifiques de la thyroïde aux cellules LT naïves conduisant à l'activation et l'expansion clonale de ces derniers ^[75].

Cette phase initiale est suivie d'une phase centrale caractérisée par la reconnaissance des auto-antigènes présentés par les lymphocytes puis par une production incontrôlée de cellules clonales autoréactives T CD4+, T CD8+ cytotoxiques et d'immunoglobulines produites par les LB. Dans un premier temps, l'expansion clonale se produit dans les ganglions lymphatiques. Par la suite, le tissu lymphoïde se développe directement dans la glande elle-même. Cette accumulation de cellules dans la thyroïde est à l'origine de la thyroïdite ^[74]. Les thyrocytes sont progressivement détruits, c'est l'apoptose (Figure 22).

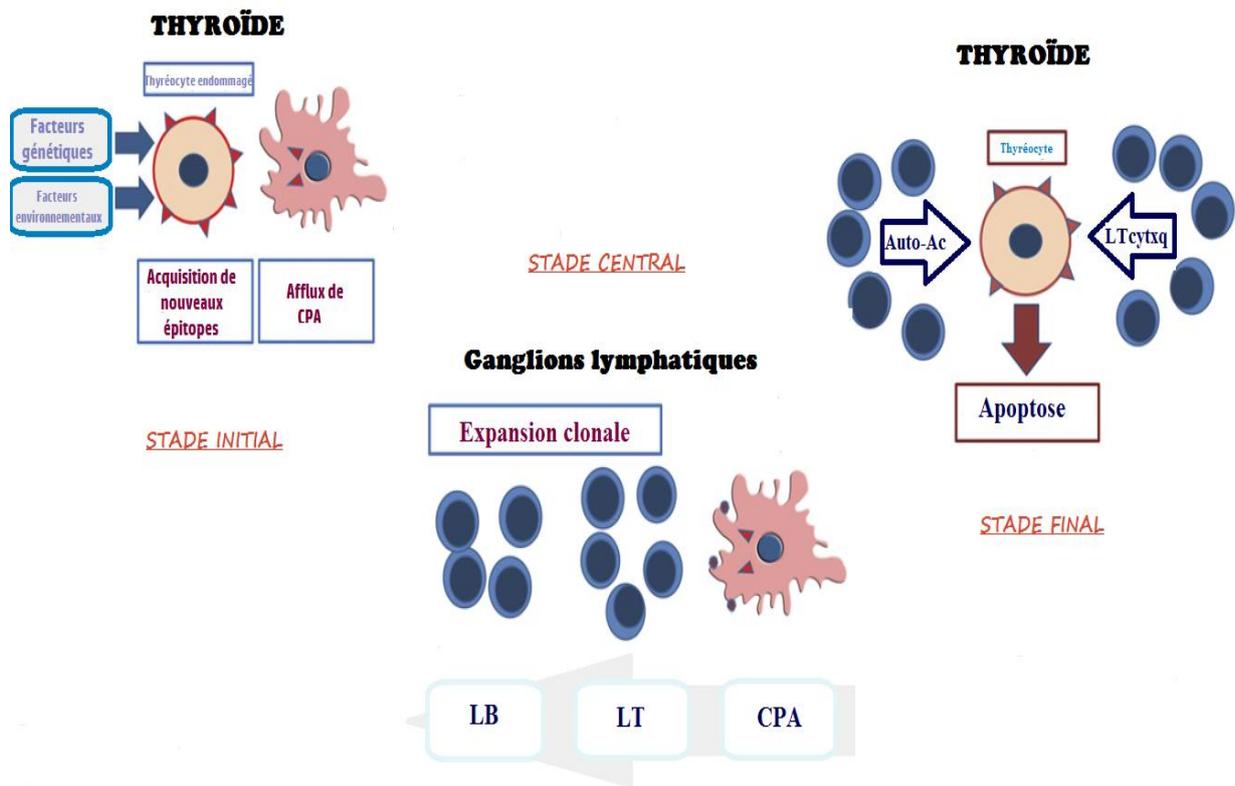


Figure 22: Les événements auto-immuns impliqués dans l'initiation et la progression de la thyroïdite de Hashimoto

Du fait de facteurs génétiques et environnementaux, les thyrocytes sont endommagés. Ils présentent de nouveaux épitopes favorisant l'initiation de la réponse immunitaire. Ces nouveaux épitopes provoquent un afflux de CPA qui se dirigent vers les ganglions lymphatiques où ils entraînent l'expansion clonale des lymphocytes lesquels migrent vers la thyroïde causant l'apoptose des thyrocytes.

Les cellules T jouent donc un rôle majeur dans la destruction des cellules épithéliales thyroïdiennes et sont au premier plan des mécanismes d'activation des cellules B et T auto-réactives effectrices. Des clones de LT capables de lyser in vitro les cellules thyroïdiennes autologues ont pu être caractérisées chez des patients atteints de thyroïdite de Hashimoto^[55]. Toutefois le rôle pathogénique des auto-anticorps anti-thyroïde sécrétés par les LB n'est pas à déconsidérer. Les anticorps anti-TPO peuvent inhiber l'activité de la thyroperoxydase ou entraîner la lyse des thyrocytes, soit par activation du complément, soit par un mécanisme de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps. Les anticorps anti-hTg quant à eux forment avec la thyroglobuline des complexes immuns fixés in situ ou circulants^[55].

Autoimmunité thyroïdienne

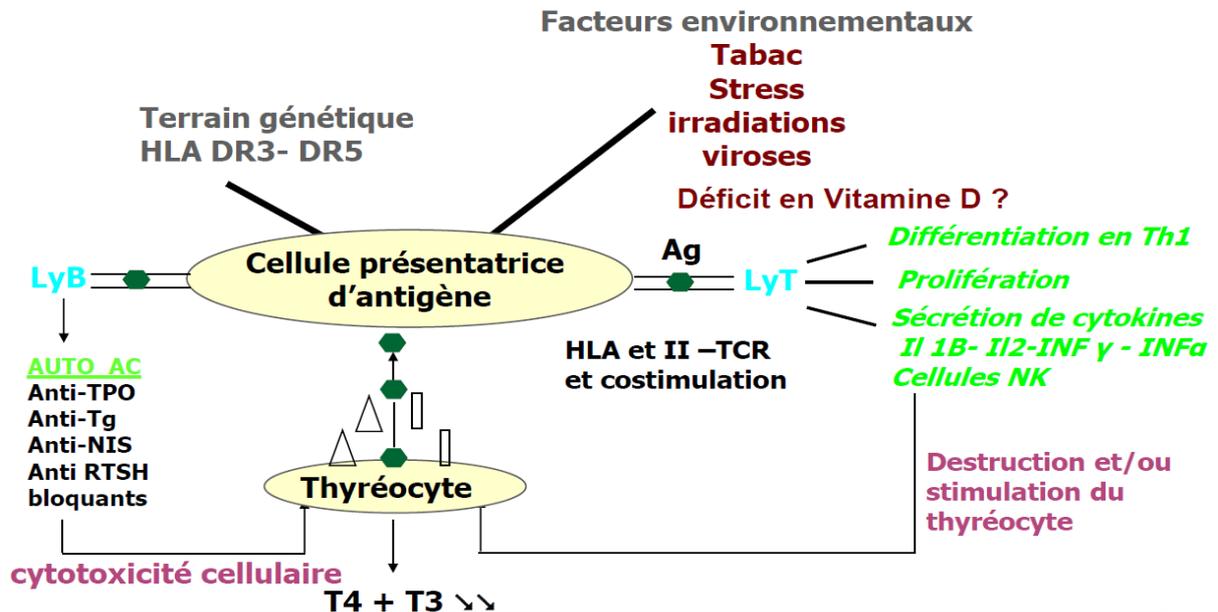


Figure 23: Vitamine D et auto-immunité thyroïdienne

III.3. Vitamine D et auto-immunité thyroïdienne, données épidémiologiques :

Les effets de la vitamine D sur le système immunitaire ont fait l'objet de plusieurs études. Certaines d'entre elles ont examiné l'impact de la carence en vitamine D sur l'incidence des maladies auto-immunes et notamment celles de la thyroïde (MAIT). Des résultats conflictuels ont été trouvés.

Dans une étude de cohorte menée aux Pays-Bas, comparant les taux de 25(OH)D chez un groupe de cas atteints de MAIT et un autre de témoins, une relation non significative a été trouvée entre les taux de vitamine D chez les deux groupes, avec 21.6 ng/mL chez les cas et 21.2 ng/mL chez les témoins ^[76].

En revanche, dans d'autres études comparant des sujets atteints de MAIT et des sujets sains, une différence significative du taux de vitamine D a été retrouvée entre les deux groupes. En Turquie, une population de patients atteints de MAIT nouvellement diagnostiqués a été étudiée. Les patients ont été classés en trois groupes : un groupe de malades atteints de thyroïdite de Hashimoto, un autre de malades atteints de la maladie de Basedow, une maladie auto-immune de la thyroïde, et un troisième groupe, groupe contrôle, composé de volontaires

sains. Il a été évalué, chez tous les sujets, les taux de 25(OH)D, celui des anticorps anti-TPO et des anticorps anti-hTg. Des taux de vitamine D de 19.4 et de 14.9 ng/mL ont été retrouvés chez les groupes 1 et 2, respectivement. Le groupe 3 présentait un taux de 22.5 ng/mL ($p < 0.001$). Aussi, une corrélation inverse a été retrouvée entre les niveaux sériques de vitamine D et les niveaux d'anticorps anti-thyroïdiens (Ac anti-hTg ($r=-0.136$, $p=0.025$), Ac anti-TPO ($r=-0.176$, $p=0.003$)), ce qui a porté à croire que la carence en vitamine D est l'un des facteurs potentiels de pathogénicité des troubles thyroïdiens auto-immuns^[77].

Aussi, une méta-analyse de vingt études cas-témoins, dont l'objectif était d'évaluer l'association entre les niveaux de vitamine D et les MAIT, a révélé que les patients atteints de ces MAIT (Patients avec thyroïdite de Hashimoto ou maladie de Basedow), comparativement à des individus sains avaient des niveaux inférieurs de 25(OH)D ($p<0.01$), et étaient plus susceptibles d'en être déficients, ce qui suggère un rôle de la carence en vitamine D dans le processus pathologique de ces maladies, c'est-à-dire dans leur apparition et pérennisation^[78].

Le mécanisme par lequel la vitamine D module l'expression des MAI thyroïdiennes est le même que pour toutes les maladies auto-immunes. Elle inhibe l'immunité acquise et stimule l'immunité innée^[42].

Dans une étude menée en Pologne, effectuée chez 94 sujets et visant à comparer le taux de 25 (OH)D entre un groupe de patients atteints de thyroïdite de Hashimoto et un groupe témoin, une différence notable a été constatée. Le niveau moyen de vitamine D chez le groupe composé de malades était de 8.03 ng/mL, comparé à 12.12 ng/mL chez le groupe témoin. Une différence significative ($p= 0.014$) qui a porté à suggérer le rôle de la vitamine D dans le développement de la thyroïdite de Hashimoto^[79].

Dans une autre étude réalisée en 2011 sur 161 cas atteints de thyroïdite de Hashimoto et 162 patients sains, les taux de vitamine D étaient plus faibles chez les cas par rapport aux témoins avec respectivement 16.3 ng/mL et 29.6 ng/mL, ($p < 0.0001$)^[80].

Néanmoins, dans une étude datant de 2016, ayant inclus 185 patients, 97 atteints de thyroïdite de Hashimoto et 88 témoins, aucune différence significative n'a été trouvée entre les taux de 25(OH)D chez les deux groupes ce qui a porté à conclure l'absence de corrélation entre l'insuffisance en vitamine D et la survenue de thyroïdite de Hashimoto^[81].

PARTIE PRATIQUE

I. Problématique :

Les maladies auto-immunes affectent 5 à 6 % de la population mondiale et représentent la troisième cause de morbi-mortalité dans les pays industrialisés, derrière le cancer et les maladies cardiovasculaires^[70]. Leur survenue résulte de l'interaction entre plusieurs facteurs environnementaux et génétiques. Un de ces facteurs les plus récemment impliqué et qui pourrait participer à la genèse d'un dysfonctionnement immunitaire, en l'occurrence à l'apparition de maladies auto-immunes, est la vitamine D.

La plupart des effets de la vitamine D sont médiés par son récepteur, le VDR^[82]. Les propriétés de modulation immunitaire de cette dernière sont attribués à son effet sur les lymphocytes T et B, qui tous abritent le VDR^[83].

La thyroïdite de Hashimoto (HT), forme typique des thyroïdites lymphocytaires chroniques (TLC)^[56, 84], touche environ 09 femmes pour 01 homme avec une moyenne d'âge de 40 ans^[71]. Elle est caractérisée par l'existence d'un désordre immunitaire à médiation cellulaire-T suivi d'une prolifération de LB. Cette prolifération est diminuée par l'action du calcitriol (1,25(OH)₂D) via le VDR en induisant l'apoptose des LB, l'inhibition de la différenciation plasmocytaire et par là-même, la sécrétion d'IgG et d'IgM, ainsi que la génération de cellules B mémoire^[69]. Par conséquent, la 1,25(OH)₂D pourrait diminuer le taux d'anticorps dirigés contre les antigènes thyroïdiens^[80].

Plusieurs études ont révélé de faibles niveaux de 25(OH)D chez les patients avec HT suggérant une association entre le déficit en vitamine D et l'auto-immunité thyroïdienne^[62, 79, 80, 85]. Cependant, il n'est pas clair, si les faibles niveaux de 25(OH)D observés dans l'HT sont le résultat du processus de la maladie auto-immune ou une partie de sa cause. Toutefois, si une association définitive entre ces deux conditions existe, elle est encore controversée.

Devant le contexte conflictuel de ces études, il nous a semblé pertinent de nous intéresser au statut vitaminique D chez nos patients atteints de thyroïdite de Hashimoto de la wilaya de Tlemcen.

II. Objectifs de l'étude :

II.1. Objectif principal :

Evaluer le statut de la 25 (OH) vitamine D chez un groupe de patients atteints de thyroïdite de Hashimoto nouvellement diagnostiqués, par rapport à un groupe de témoins.

II.2. Objectif secondaire :

Rechercher d'éventuelles corrélations pouvant exister entre les différentes variables mesurées, notamment entre les anticorps antithyroïdiens et les taux de vitamine D chez ces patients.

III. Matériels et méthodes :

III.1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle, analytique, type cas-témoins.

III.2. Population d'étude:

- Définition des cas :

Le diagnostic des sujets atteints de HT nouvellement diagnostiqués s'est fait sur la base de la positivité des anticorps anti-péroxydase (anti-TPO) et/ou anti-thyroglobuline (anti-hTg), avec euthyroïdie ou hypothyroïdie biologique.

- Définition des témoins :

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

Chaque cas a été apparié à un témoin, de même sexe, même âge ± 02 ans et même indice de masse corporelle (IMC).

III.3. Critères d'inclusion :

Les cas inclus sont ceux:

- Agés de plus de 18 ans.
- Présentant une thyroïdite de Hashimoto avec :
 - Hypothyroïdie franche (TSH élevée, FT4 basse) et Ac anti-TPO et/ou anti-hTg positifs.
 - Hypothyroïdie subclinique (TSH élevée, FT4 normale) et Ac anti-TPO et/ou anti-hTg positifs.
 - Euthyroïdie biologique (TSH normale, FT4 normale) et Ac anti-TPO et/ou anti-hTg positifs.

III.4. Critères de non inclusion :

N'ont pas été inclus dans l'étude, pour les cas comme pour les témoins :

- Les personnes ne résidant pas dans la wilaya de Tlemcen.
- Les femmes enceintes ou allaitantes.

- Les personnes avec antécédents médicaux de :
 - Maladies auto-immunes : diabète, polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques, lupus érythémateux disséminé.
 - Maladies pouvant modifier la pharmacocinétique de la vitamine D : syndrome de malabsorption digestive (Maladie cœliaque, maladie de Crohn), insuffisance rénale chronique, hépatopathies.
 - Maladie de Basedow.
 - Radiothérapie métabolique (Iradthérapie) 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 d'iode radioactif.
 - Calcium ou vitamine D.
 - Lévothyrox (traitement substitutif)

III.5. Ethique :

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

III.6. Recrutement des patients :

La population que nous avons ciblée pour notre étude, a concerné l'ensemble des patients qui se sont présentés au niveau du service de médecine nucléaire pour un dosage biologique de la TSH et des anticorps antithyroïdiens (Anti-TPO et Anti-hTg). Avant analyse, les sujets ont été sollicités pour un interrogatoire préliminaire 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 des patients obtenu, nous leur avons fait remplir des fiches de renseignement (questionnaire) suivi d'un prélèvement sanguin.

La sélection des patients s'est faite sur la base des résultats obtenus. En effet, le diagnostic de la thyroïdite d'Hashimoto repose sur la positivité des anticorps antithyroïdiens (Anti-TPO et/ou Anti-hTg).

Les patients en euthyroïdie ou en hypothyroïdie avec un taux d'anticorps supérieur aux valeurs normales ont été inclus parmi les cas. Ont été exclus de l'étude les patients en hyperthyroïdie (TSH bloquée) et ceux avec hypothyroïdie non auto-immune (Ac anti-TPO et anti-hTg négatifs). Les autres, c'est-à-dire les patients en euthyroïdie avec des valeurs normales d'anticorps ont intégré la liste des témoins.

III.7. Recueil des données :

La collecte des données (cas et témoins) s'est faite à l'aide d'une fiche de renseignement comportant 03 volets:

- Identification du patient,
- données cliniques,
- données biologiques.

III.8. Nombre de patients :

Un total de 40 cas et 40 témoins ont été inclus sur une période de 06 mois, du 01/10/15 au 31/03/16.

III.9. Prélèvements et conservation des échantillons :

Les prélèvements sanguins ont été réalisés, à jeun, sur 3 tubes EDTA potassiques (pour les paramètres hormonaux et immunologiques) et un 1 tube hépariné (pour les paramètres biochimiques).

Les cas et les témoins ont fait l'objet :

- D'un dosage biochimique : Calcémie, phosphorémie, albuminémie, phosphatases alcalines ; réalisé le jour même, au niveau du laboratoire du service de néphrologie du CHUT.
- D'une évaluation biologique de leur fonction thyroïdienne et parathyroïdienne : TSH, FT4, Ac anti-TPO, Ac anti-hTg, PTH, ainsi qu'un dosage de la vitamine D ; sur échantillons sanguins, centrifugés, aliquotés et congelés à -20°C jusqu'à analyse. Les dosages ont été réalisés au niveau de l'unité d'exploration in-vitro du service de médecine nucléaire du CHUT.

III.10. Paramètres étudiés :

III.10.1. Paramètre principal :

La 25 OH-Vit D.

III.10.2. Paramètres hormonaux et immunologiques :

TSH, FT4, Ac anti-TPO, Ac anti-hTg, PTH.

III.10.3. Paramètres biochimiques:

Calcémie, Phosphorémie, Albuminémie, PAL, Protidémie.

Les intervalles de normalité de ces paramètres sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau 6: Intervalles de normalité des paramètres étudiés

Paramètres étudiés	Intervalles de normalité
TSH (μ UI/mL)	[0.35 – 4.94]
FT4 (pmol/L)	[9.00 – 19.04]
Ac anti-TPO (UI/mL)	[0.00 – 5.61]
Ac anti-hTg (UI/mL)	[0.00 – 30.00]
PTH (pg/mL)	[15.00 – 68.30]
25 (OH) Vit D (ng/mL)	[30 – 80]
Calcémie (mmol/L)	[2.02 – 2.50]
Phosphorémie (mmol/L)	[0.60 – 1.60]
Phosphatases Alcalines (UI/L)	[60 – 180]
Albuminémie (g/L)	[35 – 50]
Protidémie (mmol/L)	[65 – 80]

Afin de nous assurer que les patients recrutés pour notre étude, répondaient aux critères d'inclusion, d'autres paramètres biochimiques ont été mesurés, visant à dépister une insuffisance rénale, une insuffisance hépatique ou un diabète, ces paramètres sont : glycémie, urémie, créatininémie et transaminases.

III.11. Dosage sérique des paramètres étudiés :

III.11.1. Dosage de la 25 (OH) vitamine D :

Le dosage de la 25(OH) vitamine D est un dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) pour la détermination quantitative de la 25-hydroxyvitamine D (25-OH vitamine D) dans le sérum et le plasma humains. Il a été réalisé sur l'automate ARCHITECT i 1000 SR *Abbott system*. Dans un premier temps, l'échantillon est d'abord mis en présence d'un réactif de pré-traitement pour qu'ensuite lui soit ajoutées les microparticules recouvertes d'Ac anti-vitamine D. Le conjugué marqué à l'acridinium est ensuite ajouté à ce mélange réactionnel et se lie aux sites de liaison libres sur les microparticules recouvertes d'Ac anti-vitamine D. Des solutions de pré activation et d'activation sont alors ajoutées et la réaction chimiluminescente qui en résulte est mesurée en unités relatives de lumière.

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

III.11.2. Dosage des anticorps anti-TPO :

Le dosage plasmatique des auto-anticorps anti-TPO dirigés contre la thyroperoxydase a également été effectué sur l'automate ARCHITECT *i 1000SR system*. Ce dosage immunologique s'effectue en deux étapes utilisant la technologie de dosage immunologique CMIA avec des protocoles de dosage flexibles. L'échantillon est d'abord mis en présence de micro-particules recouvertes de TPO. Ces derniers se lient aux Ac anti-TPO présents dans l'échantillon. Ensuite, sont ajoutés un conjugué d'Ac anti-IgG marqués à l'acridinium ainsi que des solutions de pré activation et d'activation. La réaction chimiluminescente qui en résulte est mesurée en unités relatives de lumière dont le nombre est proportionnel à la quantité d'Ac anti-TPO présents dans l'échantillon.

III.11.3. Dosage des anticorps anti-hTg :

Le dosage plasmatique des auto-anticorps anti-thyroglobuline humaine est un dosage radio-immunologique (IRMA) de type sandwich. Les Ac anti-hTg, après incubation dans des tubes recouverts d'hTg se lient à cette dernière. Ils sont ensuite marqués par un radio-élément, l'iode 125 (^{125}I). Cette radioactivité liée est mesurée sur un compteur gamma et sa quantité est directement proportionnelle à la concentration d'auto-Ac anti-hTg présents dans l'échantillon.

III.11.4. Dosage de la TSH :

Le dosage immunologique de la TSH a été réalisé sur automate ARCHITECT *i 1000SR* system par méthode CMIA en deux étapes. Dans un premier temps, l'échantillon est mis en présence de microparticules recouvertes d'Ac anti- β TSH. La TSH présente dans l'échantillon se lie à ses microparticules. Au cours de la seconde étape sont ajoutés un conjugué d'Ac anti- α TSH marqués à l'acridinium ainsi que des solutions de pré activation et d'activation. Il en résulte une réaction chimiluminescente mesurée en unités relatives de lumière dont la quantité est proportionnelle à la quantité de TSH présente dans l'échantillon.

III.11.5. Dosage de la FT4 :

Le dosage de la thyroxine (T4) libre est un dosage radio-immunologique par compétition utilisant le principe de l'anticorps marqué. C'est-à-dire que les échantillons à doser sont incubés, dans des tubes recouverts d'avidine, en présence d'un anticorps monoclonal spécifique de la T4 et d'un ligand, analogue biotinylé de la thyroxine. Une compétition s'établit entre la T4 de l'échantillon et le ligand pour la liaison à l'anticorps marqué.

La fraction d'Ac complexée au ligand biotinylé se fixe à l'avidine et peut être aspirée. La radioactivité liée est alors mesurée.

III.11.6. Dosage de la PTH :

Le dosage de l'hormone parathyroïde PTH est un dosage radio-immunologique de type sandwich utilisant des anticorps dirigés contre deux épitopes différents de la molécule de PTH, et réagissant sans compétition. L'échantillon est d'abord mis en présence du premier anticorps. Après incubation et aspiration, est ajouté le second anticorps monoclonal, cette fois-ci marqué à l' 125 I. Après incubation et aspiration, la radioactivité liée est alors mesurée. La quantité de radioactivité fixée est directement proportionnelle à la concentration en PTH de l'échantillon.

III.11.7. Dosage des paramètres biochimiques :

Les dosages biochimiques ont été réalisés par méthode spectrophotométrique sur l'automate Indiko de Thermo scientific au niveau du laboratoire du service de néphrologie du CHU Tlemcen.

III.12. Analyse statistique des données :

L'analyse statistique des données recueillies a été effectuée avec le logiciel SPSS version 21.

Les résultats sont exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne \pm l'écart-type pour les variables quantitatives.

Le test de Fisher (ANOVA) a été utilisé pour la comparaison entre deux moyennes.

Le degré d'association entre deux variables a été évalué par le test paramétrique de Pearson ; une valeur $p < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative.

IV. Résultats :

IV.1. Caractéristiques descriptives de la population :

Entre octobre 2015 et mars 2016, 40 cas atteints d'HT et 40 témoins ont été inclus dans l'étude.

Tableau 7: Caractéristiques descriptives des cas atteints de thyroïdite de Hashimoto et des témoins

Caractéristiques	Cas HT (n=40)	Témoins (n=40)	P
Age (année)	42,72 ±9,54	42,25 ±9,87	0.827
Sexe (F/M)	37/3	37/3	/
IMC (kg/m ²)	28,05 ±5,72	27,7 ±5,34	0.778
25 (OH)- Vit D (ng/ml)	13,55 ±5,62	14,94 ±5,81	0.281
Anti-TPO (UI/mL)	378,15 ±597,81	0,59 ±0,55	0.000
Anti-hTg (UI/mL)	113.70 ±278.52	14.09 ± 2.55	0.026
TSH (μUI/ml)	11,93 ±27,52	1,76 ±1,05	0,02
PTH (pg/ml)	78,65± 26,65	81,82± 30,71	0,624
Calcémie corrigée (mmol/l)	2,18± 0,17	2,19± 0,15	0,855
PAL (U/l)	74,8± 20,14	75,53± 19,26	0,870
Phosphorémie (mmol/l)	1,03± 0,23	1,02± 0,20	0,878

IV.1.1. Répartition de l'échantillon selon le sexe :

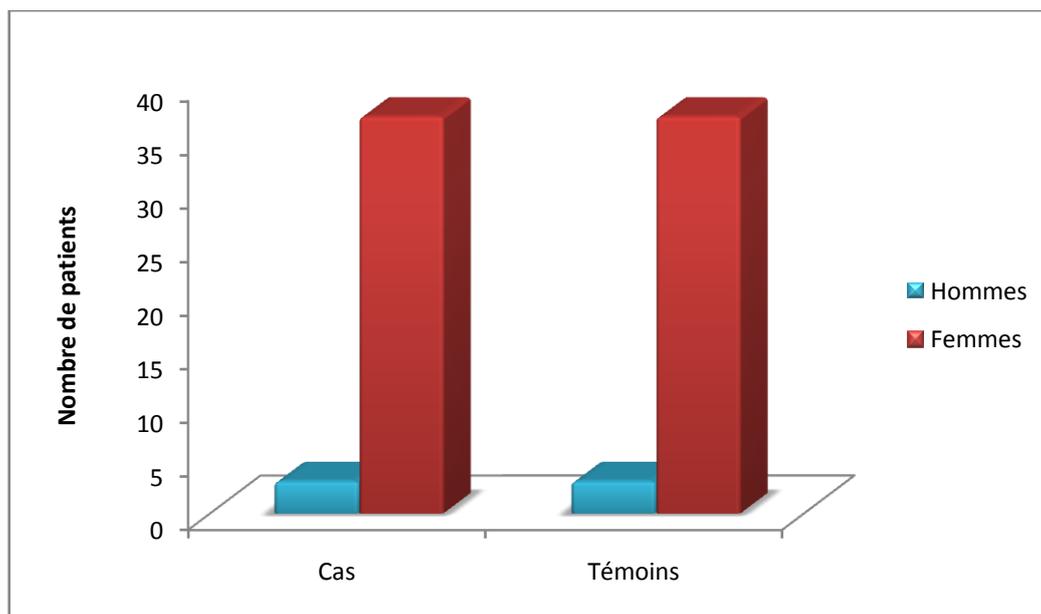


Figure 24: Répartition des cas et des témoins selon le sexe

La répartition de la population selon le sexe montre une prédominance du sexe féminin qui représente 92.5 % de la population échantillonnée.

Le sex-ratio est de 0.081 dans chacun des deux groupes.

IV.1.2. Répartition des cas selon les tranches d'âge :

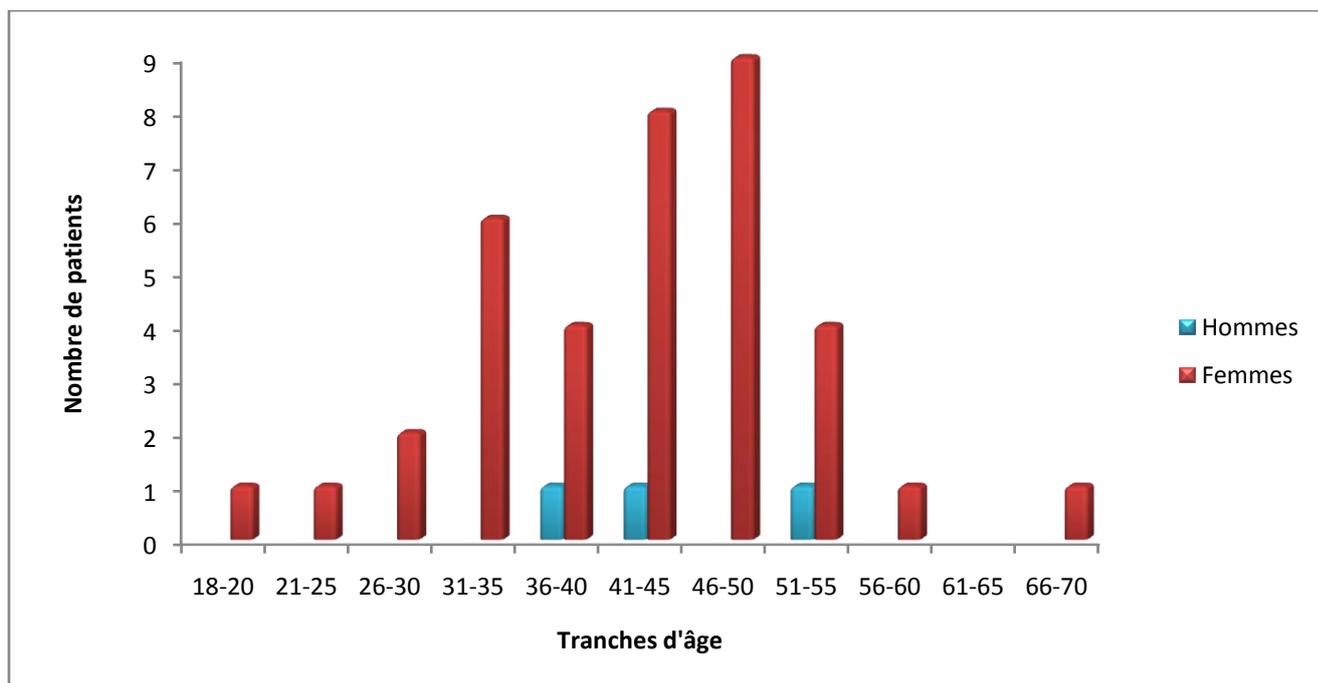


Figure 25: Répartition des cas par sexe selon les tranches d'âge

La tranche d'âge de notre échantillon de patients atteints de thyroïdite d'Hashimoto s'étale de 20 à 68 ans. L'âge moyen est de 42.725 ± 9.54 ans.

45 % de ces patients nouvellement diagnostiqués ont entre 41 et 50 ans.

IV.1.3. Répartition de l'échantillon selon l'IMC :

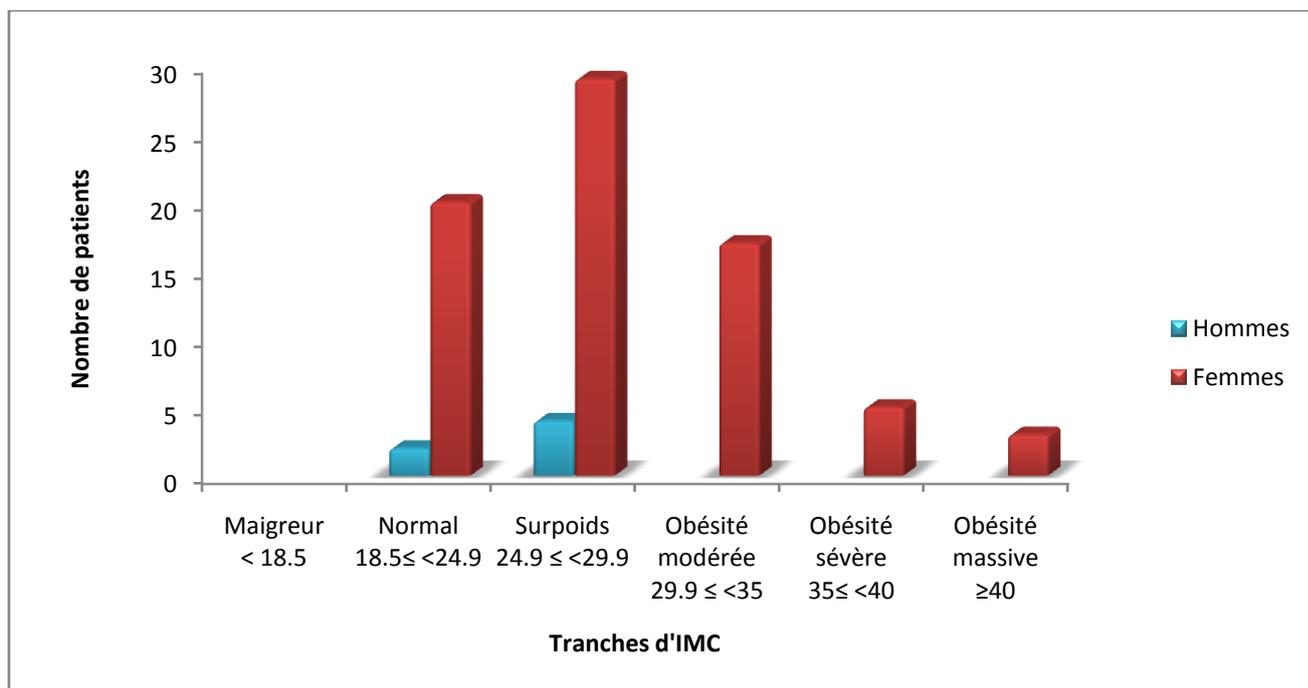


Figure 26: Répartition de l'échantillon par sexe selon l'IMC

72.5 % de notre échantillon (cas et témoins) ont un IMC supérieur à la normale parmi lesquels 43.10 % sont obèses. L'IMC moyen est de 27.88 ± 5.5 .

IV.1.4. Répartition de l'échantillon selon le statut vitaminique D :

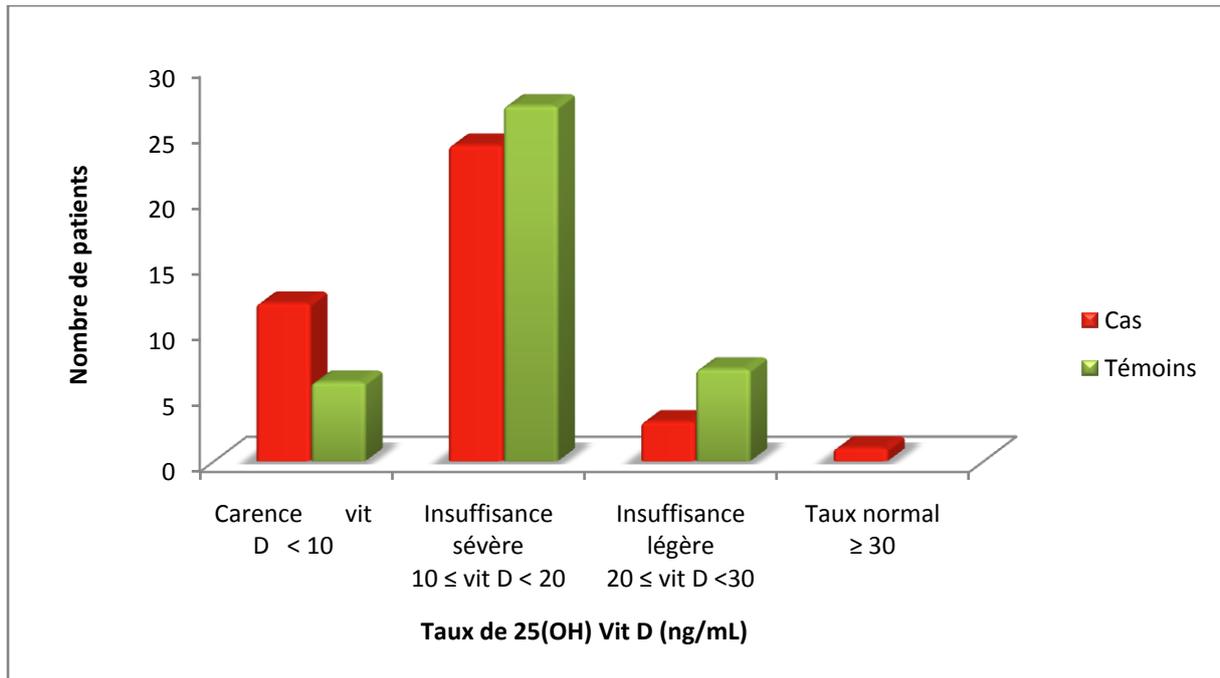


Figure 27: Répartition des cas et des témoins selon le statut vitaminique D

A l'exception d'un seul cas, toute la population possède un taux de 25 (OH) vitamine D < à 30 ng/mL.

90 % des cas ont un taux de vitamine D < 20 ng/mL contre 82.5 % des témoins.

Quant aux patients présentant une carence, ils représentent 30 % des cas et 15 % des témoins.

Le taux sérique moyen de vitamine D chez les cas est de 13.55 ± 5.6283 ng/mL. Chez les témoins, il est de 14.94 ± 5.8119 ng/mL. La différence est non significative entre les 02 groupes ($p=0,28 > 0,05$).

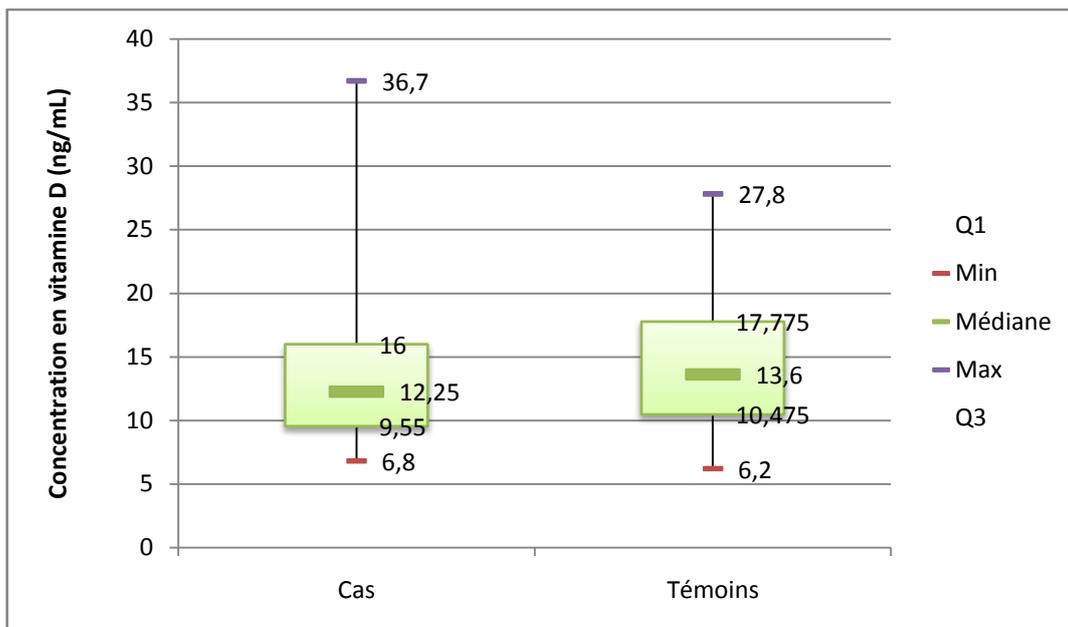


Figure 28: Comparaison entre les cas et les témoins des principales valeurs caractéristiques du statut vitaminique D

IV.1.5. Répartition des cas selon la TSH :

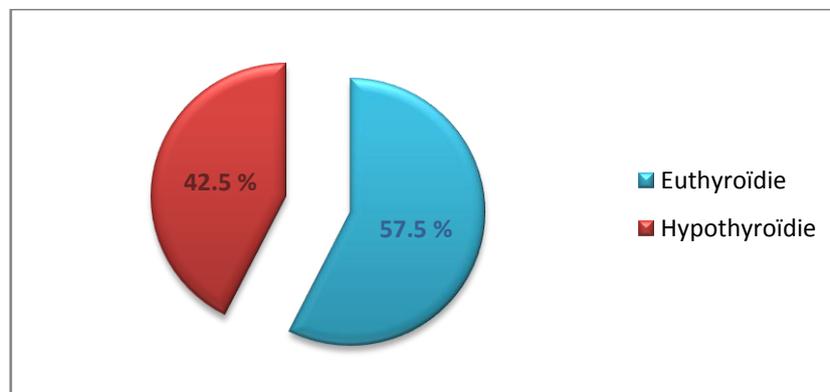


Figure 29: Répartition des cas selon la TSH

42.5 % seulement des patients atteints de thyroïdite de Hashimoto présentent une hypothyroïdie avec une TSH > à la normale.

IV.2. Analyse multi variée :

IV.2.1. Corrélation entre âge et IMC :

Le test de corrélation bi variée entre l'âge et l'IMC chez l'ensemble des sujets (cas et témoins), a montré une corrélation positive ($r = 0,409$) avec un degré de significativité $p = 0,001 < 0,05$.

IV.2.2. Corrélation entre vitamine D et IMC :

Une corrélation inverse entre la vitamine D et l'indice de masse corporelle a été retrouvée chez l'ensemble des sujets (avec $r = -0,21$), mais à la limite de la significativité ($p = 0,05$).

IV.2.3. Corrélation entre vitamine D et âge:

Une corrélation inverse ($r = -0,08$) mais non significative ($p = 0,47$) a été retrouvée entre l'âge et le taux de 25 OH D chez l'ensemble des sujets.

IV.2.4. Corrélation entre vitamine D et PTH :

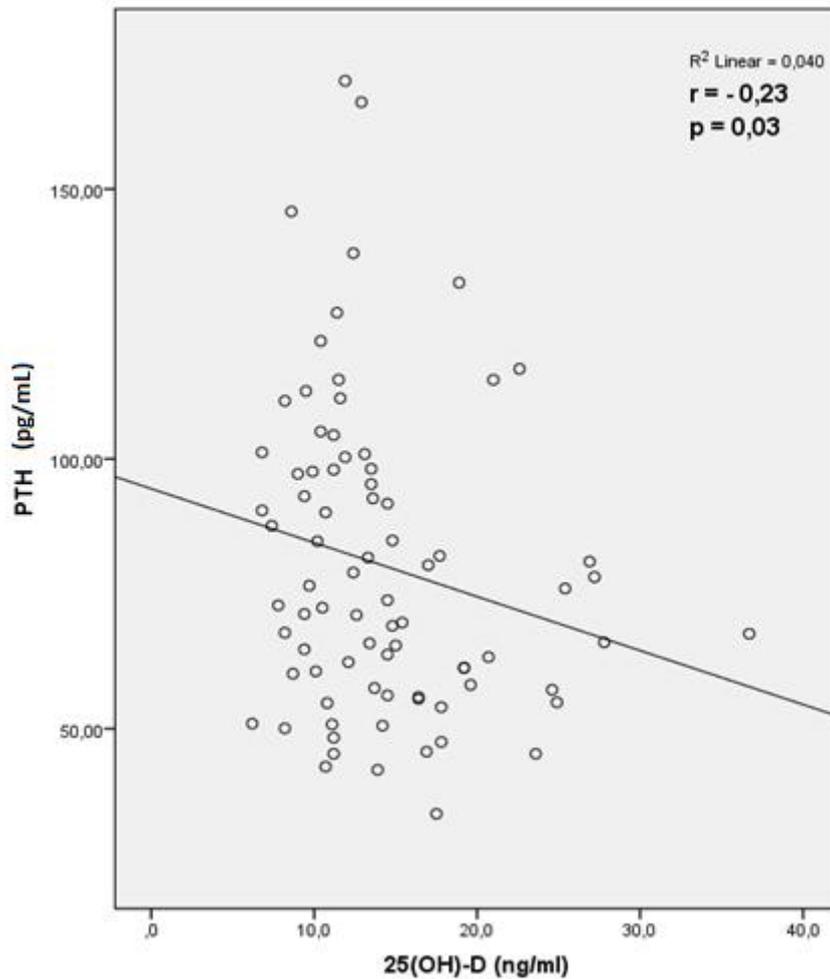


Figure 30: Courbe de régression liant les taux de PTH et de vitamine D

Chez notre population (cas et témoins), l'analyse de régression, a montré une relation inverse et significative entre la PTH et la vitamine D ($r = -0.23$; $p = 0.039 < 0.05$).

IV.2.5. Corrélation entre vitamine D et TSH :

La corrélation chez le groupe de cas (HT), retrouve une relation négative entre la TSH et la vitamine D ($r = -0.073$), mais non significative : $p = 0.65 (> 0.05)$.

IV.2.6. Corrélation entre TSH et Ac-anti-TPO :

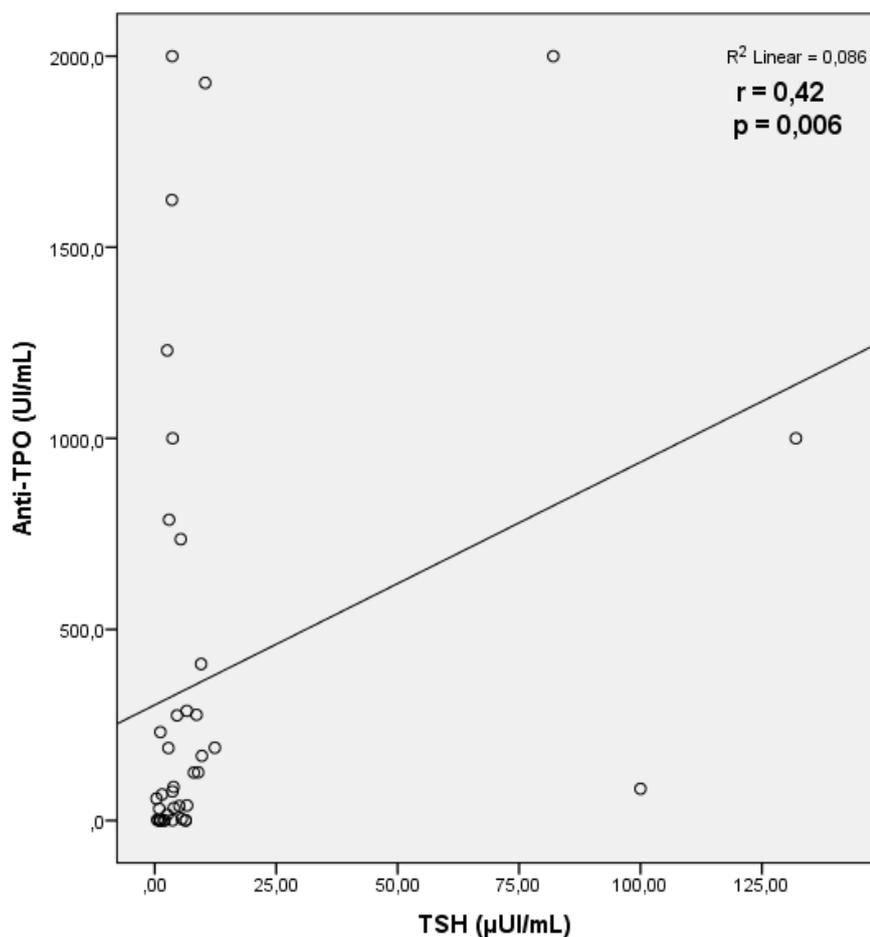


Figure 31: Courbe de régression liant les taux de TSH et d'anticorps anti-TPO

L'analyse de régression linéaire, retrouve une corrélation positive et significative entre la TSH et les Ac anti-TPO ($r = 0,42$; $p = 0,006 < 0,05$).

IV.2.7. Corrélation entre les Ac anti-TPO/ Ac anti-hTg et la vitamine D :

Anti-TPO - Vit D : le test de corrélation bivariée a montré une corrélation inverse et discrète ($r = -0,09$) chez le groupe d'HT entre les anti-TPO et les niveaux de 25 OH-D mais non significative, $p = 0,55 (> 0,05)$.

Anti-hTg - Vit D : pas de corrélation ($r = 0,07$, $p = 0,66 > 0,05$).

V. Discussion :

Il nous paraît important de commencer notre discussion en mettant en avant la principale limite de l'étude : la taille de notre échantillon. La durée de 6 mois (du 1^{er} Octobre 2015 au 31 Mars 2016) et le caractère mono centrique de l'étude ont contribué au nombre restreint des sujets recrutés. Les critères d'inclusion que nous avons choisis, y ont aussi participé, engendrant une marge de manœuvre très limitée. Parmi ces critères, nous citerons en premier lieu, le diabète largement répandu dans la population algérienne^[86], mais aussi le fait que nous avons choisi de recruter des cas de HT nouvellement diagnostiqués, sans traitement substitutif et sans médicaments ou supplémentation vitamino-calcique pouvant modifier le métabolisme de la vitamine D.

Avec un échantillon nettement plus important que le nôtre, comme est le cas de l'étude turque, réalisée sur 03 groupes de 540 sujets au total (un groupe de 180 cas HT sous L-thyroxine, un groupe de 180 cas HT nouvellement diagnostiqués et un groupe de 180 témoins), une différence significative ($p < 0.001$) a été retrouvée entre les taux de vitamine D chez les cas atteints de thyroïdite d'Hashimoto par rapport au groupe de témoins^[62], alors qu'en n'engageant que 185 sujets (97 cas HT et 88 témoins) dans une étude réalisée aux états unis, il n'a pas été trouvé de différence significative pour les taux de 25-OH-Vit D entre les deux groupes ($p = 0,13$)^[81]. Dès lors, nous pouvons avancer qu'augmenter le nombre de sujets enrôlés dans l'étude est d'une importance capitale.

L'absence de données épidémiologiques sur les taux de vitamine D chez la population algérienne en général et de la région de Tlemcen en particulier est un autre facteur qui a empêché d'apprécier, à leur juste valeur, les résultats obtenus. En effet, la moyenne des niveaux de vitamine D de l'ensemble des sujets recrutés pour l'étude est de 14.24 ng/mL. Celle des cas et des témoins est respectivement de 13.55 ng/mL et 14.94 ng/mL ($p = 0.28$). Donc de façon générale, les patients enrôlés avaient tous une certaine hypovitaminose D, à des taux proches. A posteriori, il aurait fallu d'abord établir le profil sérique de la vitamine D dans la population de la région de Tlemcen (avec un échantillon de patients très important), pour ensuite se lancer dans une étude telle que la nôtre et obtenir, éventuellement, une différence discutable.

Concernant le taux optimal de vitamine D, aucun consensus n'a encore pu être trouvé. Une concentration de 25 (OH)D supérieure à 20 ng/mL est considérée comme suffisante en terme de « santé osseuse »^[5]. Mais le seuil au dessus duquel la personne ne risque pas de

développer des complications extra-osseuses n'a pas été établi. Dès lors, les niveaux de vitamine D suffisants pour améliorer la fonction de régulation immunitaire et permettre une réponse immunitaire efficace restent inconnus.

Dans notre étude, le recrutement des patients s'est déroulé principalement durant la période hivernale, période de l'année où le taux d'ensoleillement est faible, par conséquent les taux de vitamine D le sont aussi. En effet, la synthèse cutanée faisant suite à l'exposition solaire est la principale source de vitamine D et les taux sériques de cette dernière diffèrent tout au long de l'année. Ainsi, une insuffisance vitaminique (25(OH) D < 20 ng/mL) a été observée chez 86 % des patients, et si l'on se réfère au seuil de 30 ng/mL, presque la totalité de notre échantillon est en hypovitaminose, ce qui peut être inquiétant, considérant d'une part, le rôle crucial que joue la vitamine D dans le maintien du métabolisme phosphocalcique, et d'autre part, sa possible implication dans l'apparition de plusieurs maladies. Puisque rappelons-le, il existerait une corrélation inverse entre la concentration en vitamines D et la mortalité cardio-vasculaire, la survenue de cancer et de maladies auto-immunes [79].

Cependant, ce qui mérite d'être souligné est que la prévalence de l'hypovitaminose touche de plus en plus de pays, des moins développés aux plus riches, et ceci, en dépit du fait qu'un grand nombre de ces pays bénéficie d'un taux d'ensoleillement suffisant [87].

Très peu d'études se sont intéressées à évaluer le profil vitaminique D dans la population algérienne ; nous retrouvons une seule étude épidémiologique explorant le statut de la vitamine D, réalisée sur des femmes ménopausées dans la localité de Douera, à Alger. Sur les 338 femmes recrutées sur une année, 85.2 % étaient en insuffisance vitaminique (< 30 ng/mL)^[24].

Aussi et à titre comparatif, en Décembre 2013, le taux de la 25 (OH) D sérique a été évalué au CHU de Tlemcen chez des femmes en âge de procréer (âgées entre 18 et 48 ans), y travaillant. Cent pour cent de celles-ci étaient en hypovitaminose ; avec des taux inférieurs à 30 ng/mL, et une moyenne de 19,23 ng/mL \pm 4,58^[88]. Cela est évidemment insuffisant pour décrire et pouvoir extrapoler cet état d'insuffisance à toute la population, néanmoins ça peut donner un aperçu, dans notre région, de l'insuffisance vitaminique D devenue actuellement un réel problème de santé publique.

Chez nos voisins du Maghreb, notamment au Maroc, sur 415 femmes âgées de 24 à 77 ans, 91 % avaient des niveaux de 25 hydroxy-vitamine D inférieurs à 30 ng/mL^[89]. Dans une

autre étude menée en Tunisie, 48 % de l'échantillon avait des taux sériques de 25 (OH) D inférieurs à 15ng/mL^[25].

Sur la base d'études expérimentales effectuées in vitro et d'études analytiques (études citées dans le chapitre « vitamine D et maladies auto-immunes »), la carence ou insuffisance en vitamine D (en plus d'autres facteurs environnementaux) serait incriminée dans l'apparition de maladies auto-immunes. En d'autres termes, elle favoriserait les conditions de développement de ces pathologies chez les personnes génétiquement prédisposées.

Nous nous sommes intéressés aux propriétés immuno-modulatrices de la vitamine D en évaluant son statut chez les personnes atteintes de thyroïdite de Hashimoto. La prévalence de cette dernière ne pouvant être déterminée vu notre mode d'échantillonnage, nous pouvons tout de même corroborer la fréquence de l'atteinte féminine par cette maladie, par rapport aux hommes. En effet, avec un sex-ratio de 0.081, les femmes prédominent avec 1 homme pour 12 femmes, contre 1 homme pour 9 femmes selon la littérature^[7]. L'âge moyen retrouvé chez ces personnes nouvellement diagnostiquées est de 42.725 ± 9.54 ans, il se rapporte lui aussi à l'âge moyen de découverte de la maladie, d'après la littérature^[7].

La relation entre la vitamine D et les maladies auto-immunes a été discutée dans de nombreuses études observationnelles et les résultats obtenus restent jusqu'à présent assez ambigus. Dans notre étude, on a retrouvé des taux plus faibles de 25 OH- D chez le groupe atteint de thyroïdite d'Hashimoto par rapport au groupe contrôle mais la différence reste non significative ($p= 0.28$). Nos résultats sont en accord avec la récente étude de J.Yasmeh où aucune différence significative n'a été relevée entre les niveaux sériques de vitamine D chez les cas et chez les témoins^[81]. Cependant, d'autres résultats d'études similaires sont en contradiction avec les nôtres ; leurs concentrations en vitamine D trouvées sont significativement plus faibles chez les cas atteints d'HT comparés aux témoins.^[62, 79, 90]

Concernant le métabolisme phosphocalcique, il existe chez tous les sujets (cas et témoins), une corrélation négative et significative entre les taux de 25OH-Vit D et la PTH ($r = - 0,23$, $p= 0,0039$). Par contre, pas de corrélation entre la TSH, vitamine D, calcémie, phosphorémie PAL et albuminémie. Résultats retrouvés dans l'étude de G.Tamer^[80].

Une corrélation inverse a été trouvée entre les taux de TSH et les niveaux sériques de 25 (OH) vitamine D mais qui reste non significative. Ceci est dû probablement au nombre très restreint de cas d'HT ayant une hypothyroïdie profonde (03 cas/40).

De même pour la 25 OH-vit D et les taux d'anticorps anti-TPO, la corrélation est inverse, très discrète ($r = -0,09$) mais non significative ($p = 0,55 > 0,05$) ; ce qui est discordant avec les résultats d'autres études. Ces dernières ont établi une association inversement proportionnelle entre les niveaux de vitamine D et celui des anticorps ^[62, 85, 91]. Cet écart peut être dû à l'enrôlement dans ces études d'un échantillon plus large et dont les sujets avaient des taux suffisants en vitamine D.

Dans notre échantillon, l'âge et l'IMC sont positivement corrélés ($r = 0,409$) et de manière significative ($p = 0,001 < 0,05$) ; cette corrélation pourrait être expliquée par le mode de vie de la population qui tend à devenir de plus en plus sédentaire avec l'âge.

D'autres part, la vitamine D est inversement corrélée à l'âge et à l'IMC ($r = -0,15$; $r = -0,21$ respectivement), à la limite de la significativité pour l'IMC ($p = 0,05$) mais non significative pour l'âge ($p = 0,18$), ce qui est probablement dû au nombre restreint de sujets recrutés pour l'étude, puisque de telles associations ont très souvent été établies ^[27, 29]. De ce fait, on ne peut considérer l'âge et l'IMC comme facteurs de risque de cette insuffisance vitaminique constatée. Des résultats similaires aux nôtres ont été retrouvés dans l'étude de Kivity^[85].

VI. Perspectives et conclusion :

Compte tenu du rôle important de la vitamine D dans de nombreux processus physiopathologiques et immunitaires, évaluer les taux de celle-ci chez la population algérienne serait un sujet d'actualité.

Une étude comparable à la nôtre, multicentrique et à plus grande échelle permettrait de clarifier l'implication de la vitamine D dans la thyroïdite de Hashimoto, pour à postériori éventuellement inclure la normalisation des taux de vitamine D en tant que « objectifs thérapeutiques » chez les patients atteints de cette maladie.

Bien que notre échantillon ne soit pas assez important pour donner une vision globale des taux de vitamine D de la population algérienne et du fait de l'importance de l'hypovitaminose D dans la région du Maghreb, organiser des campagnes d'information traitant l'importance de la vitamine D : son origine, l'importance de l'exposition au soleil, d'une activité physique régulière pour éviter la sédentarité et de la supplémentation en vitamine D chez certaines personnes ne serait que bénéfique pour la santé publique.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & biology*. 2014;21(3):319-29.
2. Salle B, Duhamel JF, Souberbielle J. Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D. Rapport, conclusions et recommandations Académie Nationale de Médecine. 2012;40.
3. Personne V, Partouche H, Souberbielle J-C. Insuffisance et déficit en vitamine D: épidémiologie, indications du dosage, prévention et traitement. *La Presse Médicale*. 2013;42(10):1334-42.
4. Benhamou C-L, Souberbielle J-C, Cortet B, Fardellone P, Gauvain J-B, Thomas T. La vitamine D chez l'adulte: recommandations du GRIIO. *Presse Med*. 2011;40(7/8):673-82.
5. Souberbielle J-C. Épidémiologie du déficit en vitamine D. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2014;49(6):252-9.
6. Schoindre Y, Terrier B, Kahn J-E, Saadoun D, Souberbielle J-C, Benveniste O, et al. Vitamine D et auto-immunité. Deuxième partie: aspects cliniques. *La Revue de médecine interne*. 2012;33(2):87-93.
7. Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger J-L, Wémeau J-L. La thyroïde(des concepts à la pratique clinique). 2001.
8. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Current opinion in pharmacology*. 2010;10(4):482-96.
9. Guiland J-C. La vitamine D (Coll. Professions santé): Lavoisier; 2015.
10. Coxam V, Davicco M-J, Wittrant Y. Vitamine D et santé osseuse. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2014;49(6):260-6.
11. Schmid A, Walther B. Natural vitamin D content in animal products. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. 2013;4(4):453-62.
12. Landrier J-F. Vitamine D: sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2014;49(6):245-51.
13. Murry E. Actualités sur la vitamine D et nouvelles perspectives thérapeutiques: *Pharmaceutical sciences* ; 2011.
14. Tissandié E, Guéguen Y, A Lobaccaro J-M, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D: métabolisme, régulation et maladies associées. *M/S revues*. 2006.
15. Christakos S, Lieben L, Masuyama R, Carmeliet G. Vitamin D endocrine system and the intestine. *BoneKEy reports*. 2014;3.
16. Esterle L. La Vitamine D: nouvelles données. *Cholé-doc*. 2010;117:1-6.
17. Djennane M, Souberbielle J-C. Actualités sur la vitamine D. *Batna J Med Sci*. 2015.

18. Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, et al. Vitamine D: effet osseux et extra-osseux; recommandations de bon usage. *La Presse Médicale*. 2009;38(1):43-54.
19. Bacchetta J, Ranchin B, Dubourg L, Cochat P. Vitamine D: un acteur majeur en santé? *Archives de pédiatrie*. 2010;17(12):1687-95.
20. Martin A. The "apports nutritionnels conseillés (ANC)" for the French population. *Reproduction Nutrition Development*. 2001;41(2):119-28.
21. Souberbielle J-C, Maruani G, Courbebaisse M. Vitamine D: métabolisme et évaluation des réserves. *La Presse Médicale*. 2013;42(10):1343-50.
22. Schoindre Y, Terrier B, Kahn J-E, Saadoun D, Souberbielle J-C, Benveniste O, et al. Vitamine D et auto-immunité. Première partie: aspects fondamentaux. *La Revue de médecine interne*. 2012;33(2):80-6.
23. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *British Journal of Nutrition*. 2014;111(01):23-45.
24. Lehtihet S, Haouichat C, Kerri F, Hamoumraoui N, Djoudi H. Statut de la vitamine D et ration calcique chez les femmes ménopausées dans la région centre. *SAERM 13ème Congrès national; 22 et 23 Mai 2015; Alger2015*.
25. Meddeb N, Sahli H, Chahed M, Abdelmoula J, Feki M, Salah H, et al. Vitamin D deficiency in Tunisia. *Osteoporosis International*. 2005;16(2):180-3.
26. Mithal A, Wahl D, Bonjour J-P, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman J, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis international*. 2009;20(11):1807-20.
27. Touvier M, Deschasaux M, Montourcy M, Sutton A, Charnaux N, Kesse-Guyot E, et al. P228: Déterminants du statut en vitamine D chez des adultes de type caucasien: influence de l'exposition solaire, des apports alimentaires, du mode de vie et de facteurs sociodémographiques, anthropométriques et génétiques. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2014;28:S188.
28. Bakos J, Mikó P. Vitamin D forming effectiveness of ultraviolet radiation from sunlight in different months in Budapest, Hungary. *Orvosi hetilap*. 2007;148(7):319-25.
29. 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 2000–2004–3. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:1519-27.
30. Klenk J, Rapp K, Denking M, Nagel G, Nikolaus T, Peter R, et al. Objectively measured physical activity and vitamin D status in older people from Germany. *Journal of epidemiology and community health*. 2015;69(4):388-92.

31. Sadat-Ali M, Al Elq AH, Al-Turki HA, Al-Mulhim FA, Al-Ali AK. Influence of vitamin D levels on bone mineral density and osteoporosis. *Annals of Saudi medicine*. 2011;31(6):602.
32. Nguyen HT, von Schoultz B, Nguyen TV, Dzung DN, Duc PT, Thuy VT, et al. Vitamin D deficiency in northern Vietnam: prevalence, risk factors and associations with bone mineral density. *Bone*. 2012;51(6):1029-34.
33. Li S, Ou Y, Zhang H, Zhang Z, Zhou H, Liu L, et al. Vitamin D status and its relationship with body composition, bone mineral density and fracture risk in urban central south chinese postmenopausal women. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2014;64(1):13-9.
34. Thomas T, Briot K. Effets osseux et musculaires de la vitamine D. *La Presse Médicale*. 2013;42(10):1351-7.
35. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(1):40-9.
36. Weinstein SJ, Purdue MP, Smith-Warner SA, Mondul AM, Black A, Ahn J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, vitamin D binding protein and risk of colorectal cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *International Journal of Cancer*. 2015;136(6):E654-E64.
37. Liao Y, Huang J-L, Qiu M-X, Ma Z-W. Impact of serum vitamin D level on risk of bladder cancer: a systemic review and meta-analysis. *Tumor Biology*. 2014;36(3):1567-72.
38. Fedirko V, Torres-Mejía G, Ortega-Olvera C, Biessy C, Angeles-Llerenas A, Lazcano-Ponce E, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of breast cancer: results of a large population-based case-control study in Mexican women. *Cancer Causes & Control*. 2012;23(7):1149-62.
39. Giovannucci E. Epidemiology of vitamin D and colorectal cancer: casual or causal link? *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2010;121(1):349-54.
40. Tagliabue E, Raimondi S, Gandini S. Chapter One-Vitamin D, Cancer Risk, and Mortality. *Advances in food and nutrition research*. 2015;75:1-52.
41. Pfeifer M, Begerow B, Minne H, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporosis International*. 2009;20(2):315-22.
42. Cavalier E, Souberbielle J-C. La vitamine D: effets «classiques»,«non classiques» et évaluation du statut du patient. *Médecine nucléaire*. 2009;33(1):7-16.
43. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2009;205(1):255-60.

44. HAS Utilité clinique du dosage de la vitamine D – Rapport d'évaluation technologique. St-Denis: HAS. 2013.
45. De Jaeger C, Chérin P. Vitamine D: effets sur la santé. Recommandations de bon usage. Médecine & Longévité. 2010;2(4):182-99.
46. Roguet I. Vidal: le dictionnaire. 2013:3287.
47. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. The American journal of clinical nutrition. 2008;88(2):582S-6S.
48. Chevrel J-P, Fontaine C. Tête et cou: Birkhäuser; 1996.
49. Wémeau J-L, Schlienger J-L, Vialettes B. Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien: Elsevier Masson; 2014.
50. aliments Afdssd. Synthèse de l'étude individuelle nationale des consommations alimentaires 2:(INCA 2) 2006-2007: Afssa; 2009.
51. CIQUAL AT. Composition nutritionnelle des aliments. Consulté le. 2012;3(12):2012.
52. Roche J, Michel R, Truchot R, Wolf W, Michel O. Sur les activités biologiques des iodothyronines et de divers analogues structuraux des hormones thyroïdiennes. Biochimica et Biophysica Acta. 1956;20:337-44.
53. Chanson P, Bougnères P, Boitelles Y. Traitement par l'iode radio-actif des cancers de la thyroïde: un risque d'irradiation pour l'entourage? Médecine thérapeutique/Endocrinologie. 2000;2(4).
54. Pérez-Martin A. Physiologie de la glande thyroïde. Régulation hormonale et chronobiologie. 2007.
55. Duron F, Dubosclard E, Ballot E, Johanet C. Thyroïdites. EMC-Endocrinologie. 2004;1(1):3-18.
56. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. New England journal of medicine. 1996;335(2):99-107.
57. Vialettes B, Guillerand MA, Viens P, Stoppa A-M, Baume D, Sauvan R, et al. Incidence rate and risk factors for thyroid dysfunction during recombinant interleukin-2 therapy in advanced malignancies. Acta endocrinologica. 1993;129(1):31-8.
58. Tait KF, Gough SC. The genetics of autoimmune endocrine disease. Clinical endocrinology. 2003;59(1):1-11.
59. Zaletel K, Gaberscek S. Hashimoto's thyroiditis: from genes to the disease. Current genomics. 2011;12(8):576-88.
60. Vaidya B, Kendall-Taylor P, Pearce SH. The genetics of autoimmune thyroid disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002;87(12):5385-97.

61. 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.
62. Bozkurt N, Karbek B, Ucan B, Sahin M, Cakal E, Ozbek M, et al. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine Practice*. 2013;19(3):479-84.
63. 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):125-31.
64. Perlemuter G, Morin NH. *Endocrinologie, diabétologie, nutrition: De Boeck Secundair*; 2002.
65. Perlemuter L, Thomas J-L. *Endocrinologie: (DEPRECIATED)*; 2003.
66. Kim S, Shevde NK, Pike J. 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*. 2005;20(2):305-17.
67. 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):249-55.
68. Raimondi S, Johanson H, Maisonneuve P, Gandini S. Review and meta-analysis on vitamin D receptor polymorphisms and cancer risk. *Carcinogenesis*. 2009;30(1):103.
69. 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):685-98.
70. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(9):1137-42.
71. Adorini L, Penna G. Induction of tolerogenic dendritic cells by vitamin D receptor agonists. *Dendritic Cells: Springer*; 2009. p. 251-73.
72. Jeffery LE, Burke F, Mura M, Zheng Y, Qureshi OS, Hewison 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):5458-67.
73. Heine G, Niesner U, Chang HD, Steinmeyer A, Zügel U, Zuberbier T, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ promotes IL-10 production in human B cells. *European journal of immunology*. 2008;38(8):2210-8.
74. Ahmed R, Al-Shaikh S, Akhtar M. Hashimoto thyroiditis: a century later. *Advances in anatomic pathology*. 2012;19(3):181-6.

75. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Autoimmune Diseases*. 2005;2(1):1.
76. Effraimidis G, Badenhoop K, Tijssen JG, Wiersinga WM. Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity. *European Journal of Endocrinology*. 2012;167(1):43-8.
77. 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.
78. Wang J, Lv S, Chen G, Gao C, He J, Zhong H, et al. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients*. 2015;7(4):2485-98.
79. Maciejewski A, Wójcicka M, Roszak M, Losy J, Łacka K. Assessment of Vitamin D Level in Autoimmune Thyroiditis Patients and a Control Group in the Polish Population. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*. 2014;24(5):801-6.
80. Tamer G, Arik S, Tamer I, Coksert D. Relative vitamin D insufficiency in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2011;21(8):891-6.
81. Yasmeh J, Farpour F, Rizzo V, Kheradnam S, Sachmechi I. HASHIMOTO'S THYROIDITIS NOT ASSOCIATED WITH VITAMIN-D DEFICIENCY. *Endocrine Practice*. 2016.
82. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC, Thompson PD, Selznick SH, et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1998;13(3):325-49.
83. van Halteren AG, Tysma OM, van Etten E, Mathieu C, Roep BO. 1α , 25-Dihydroxyvitamin D 3 or analogue treated dendritic cells modulate human autoreactive T cells via the selective induction of apoptosis. *Journal of autoimmunity*. 2004;23(3):233-9.
84. Orgiazzi J. Le spectre des maladies auto-immunes de la thyroïde. *La Revue de médecine interne*. 1999;4:294-300.
85. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, Shapira Y, Nagy EV, Dankó K, et al. Vitamin D and autoimmune thyroid diseases. *Cellular & Molecular Immunology*. 2011;8:243-7.
86. de la Santé OM. Mesure des facteurs de risque des maladies non transmissibles dans deux villages pilotes en Algérie, approche STEPwise de l'OMS. OMS, Alger. 2005.
87. Arabi A, El Rassi R, Fuleihan GE-H. Hypovitaminosis D in developing countries—prevalence, risk factors and outcomes. *Nature Reviews Endocrinology*. 2010;6(10):550-61.
88. Meghelli S, Khelil N, Berber N, editors. Statut de la 25-hydroxyvitamine D [25 (OH) D] chez la femme en âge de procréer: enquête réalisée auprès du personnel hospitalier féminin du CHU de Tlemcen (Algérie). *Annales d'Endocrinologie*; 2015: Elsevier.

89. Allali F, El Aichaoui S, Khazani H, Benyahia B, Saoud B, El Kabbaj S, et al., editors. High prevalence of hypovitaminosis D in Morocco: relationship to lifestyle, physical performance, bone markers, and bone mineral density. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2009: Elsevier.
90. Mansournia N, Mansournia MA, Saeedi S, Dehghan J. The association between serum 25OHD levels and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Journal of endocrinological investigation*. 2014;37(5):473-6.
91. Ma J, Wu D, Li C, Fan C, Chao N, Liu J, et al. Lower Serum 25-Hydroxyvitamin D Level is Associated With 3 Types of Autoimmune Thyroid Diseases. *Medicine*. 2015;94(39).

Résumé

La vitamine D, souvent cantonnée à son rôle dans le métabolisme phosphocalcique et osseux semble jouer un rôle bien plus ubiquitaire, notamment dans la physiologie du système immunitaire. Parallèlement, l'insuffisance en vitamine D, devenue un problème mondial de santé, a été observée dans certains troubles auto-immuns suggérant un rôle de l'hypovitaminose D dans l'apparition et la progression de ces maladies auto-immunes. En outre, il a été rapporté que les patients atteints de thyroïdite de Hashimoto, une maladie auto-immune de la thyroïde, avaient des niveaux de vitamine D plus faibles.

Dans ce travail nous avons évalué, sur une période de 6 mois, les niveaux de 25 (OH) vitamine D₃ chez 40 cas nouvellement diagnostiqués de la thyroïdite de Hashimoto et 40 témoins sains appariés de même sexe, même âge et même IMC.

Les résultats ont montré des taux plus faibles de 25 (OH) D chez les cas de HT par rapport aux témoins, mais avec une différence non significative. L'insuffisance en vitamine D reste sans imputabilité certaine quant à la survenue de la thyroïdite de Hashimoto.

Mots clés : 25 hydroxyvitamine D, thyroïdite de Hashimoto, insuffisance vitaminique D, auto-immunité thyroïdienne.

Abstract

Vitamin D, often confined to its role in calcium homeostasis and bone metabolism, seems to be playing a much more ubiquitous role, particularly in the physiology of the immune system. Meanwhile, vitamin D deficiency, which has become a global health problem, was observed in some autoimmune disorders suggesting a role of vitamin D deficiency in the onset and progression of these autoimmune diseases. Furthermore, it was reported that patients with Hashimoto's thyroiditis, an autoimmune thyroid disease, had lower vitamin D levels.

In this work, we evaluated over a period of 6 months, 25 (OH) D₃ levels in 40 HT patients, newly diagnosed, and 40 healthy controls matched with age, sex and BMI.

Got results showed lower levels of 25 (OH) D in HT patients compared to controls but with a non significant difference. Vitamin D deficiency is probably without accountability for the occurrence of Hashimoto's thyroiditis.

Keywords: 25 hydroxyvitamin D, Hashimoto's thyroiditis, vitamin D deficiency, thyroid autoimmunity.

ملخص

الفييتامين (د)، الذي غالباً ما إقتصر دوره في إستقلاب الكالسيوم و الفوسفات و الإستقلاب العظمي، يُحتمل أنه يلعب دوراً أكثر تعديداً مما يبدو و لا سيما في وظائف الجهاز المناعي. في نفس الوقت أصبح النقص في الفييتامين (د) مشكلاً صحياً عالمياً و قد لوحظ في بعض إضطرابات المناعة الذاتية مما يشير إلى الدور الذي قد يلعبه هذا النقص في ظهور و تطوّر هذه الأمراض ذاتية المناعة. بالإضافة إلى ذلك لوحظ أنّ المرضى المُصابين بمرض إلتهاب الغدة الدرقية هاشيموتو (مرض نقص مناعة الغدة الدرقية) لديهم مستويات فييتامين (د) أضعف.

في هذا العمل، قمنا بتقييم لمدة 6 أشهر مستويات الفييتامين (د) لدى 40 شخصاً حديثي التشخيص من مرض إلتهاب الغدة الدرقية هاشيموتو و 40 شخصاً غير مرضى مُماثلين للمرضى في الجنس، السنّ و مؤشر كتلة الجسم. أظهرت النتائج انخفاض مستويات الفييتامين (د) في حالة مرض إلتهاب الغدة الدرقية هاشيموتو مقارنة مع الغير مرضى، لكن هذا الفرق غير هام. و قد يبقى غير مُؤكد أنّ النقص في الفييتامين (د) مسؤول عن ظهور مرض الغدة الدرقية هاشيموتو.