

République algérienne démocratique et populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique  
جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب  
Université –Ain Temouchent- Belhadj Bouchaib  
Faculté des Sciences et de Technologie  
Département : Science de la nature et de la vie.



Projet de Fin d'Etudes  
Pour l'obtention du diplôme de Master en :  
Domaine : Science de la nature et de la vie.  
Filière : Sciences biologiques.  
Spécialité : Biochimie.

Thème

Supplémentation de la vitamine D chez les patients présentant une maladie auto-immune dysthyroïdienne (Hashimoto et Grave-Basedow). Etude systématique.

Soutenu le : 11/07/2021.

**Présenté Par :**

- 1) Melle Delbeze Soumia.
- 2) Melle Benyoucef Chaimaa Fatima Zohra.
- 3) Melle Chouiref Assia.

**Devant le jury composé de :**

|                       |                          |
|-----------------------|--------------------------|
| Dr. Benhabib Ouassila | UAT.B.B (Ain Temouchent) |
| Président             |                          |
| Dr. Zitouni Amel      | UAT.B.B (Ain Temouchent) |
| Examineur             |                          |
| Dr. Abi-Ayad Meryem   | UAT.B.B (Ain Temouchent) |
| Encadrant             |                          |

*Année Universitaire 2020/2021*

## **Remerciements**

*On remercie Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.*

*A notre Président de jury, **Dr. Benhabib Ouassila** Pour nous avoir fait l'honneur de présider ce jury. Nous vous remercions pour votre enseignement généreux, vos conseils précieux votre soutien et surtout votre confiance.*

*A notre Examinatrice, **Dr. Zitouni Amel** Pour avoir accepté de participer au jury. Nos sincères remerciements.*

*A notre Encadrante **Dr. Abi-Ayad Meryem**, Ce travail ne serait pas riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans votre aide, nous vous remercions pour votre soutien, la qualité de votre encadrement exceptionnel, pour votre patience, votre rigueur et votre disponibilité durant notre préparation de ce mémoire et vos encouragements qui nous ont permis de réaliser ce travail dans les meilleures conditions.*

*Nos remerciements s'adressent également à tous nos enseignants et tous les membres administratifs de la faculté de biologie.*

*Nous tenons à remercier vivement tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin pour l'élaboration et la participation à la rédaction de ce travail.*

# **Dédicaces**

*Nous tenons c'est avec grand plaisir que nous dédions ce modeste travail :*

## ***A nos chers parents***

*Qui ont œuvré pour nos réussites de par leur amour, leur confiance, tous les sacrifices consentis et leur précieux conseils, pour toute leur assistance et présence dans notre vie.*

## ***A nos frères et sœurs***

*Pour leurs soutiens inconditionnels durant, les mots ne suffisent pour exprimer l'attachement et l'affection que nous portons pour vous.*

***DELBEZE SOUMIA***

***CHOUREF ASSIA***

***BENYOUCEF CHAIMAA FATIMA ZOHRA***

***A mon cher mari MOHAMMED CHAABANI MOHAMMED EL ARABI***

*Pour ton soutien, ta présence, tes encouragements et surtout pour ta grande compréhension.*

## ***A ma chère belle famille***

*Pour leur gentillesse, leur disponibilité et leur soutien durant l'année.*

***BENYOUCEF CHAIMAA FATIMA ZOHRA***

### Résumé :

**Titre :** Supplémentation de la vit-D 25 OH chez les patients présentant une maladie auto-immune dysthyroïdienne (Hashimoto et Grave-Basedow). Etude systématique.

**Introduction :** La carence en vitamine D pourrait être un facteur environnemental important impliqué à la fois dans le développement et dans la pérennisation des maladies auto-immunes. De nombreuses études ont montré une relation entre les taux faibles de vitamine D et le développement de maladies thyroïdiennes auto-immunes (MAIT) telles que la thyroïdite d'Hashimoto (HT) et la maladie Grave-Basedow (GB). L'objectif de cette étude systématique est d'analyser des données récentes confirmant la présence ou l'absence d'association entre le taux de vitamine D 25 OH et des maladies auto-immune dysthyroïdienne HT et GB, et de vérifier si la supplémentation en vitamine D 25OH exercera un effet bénéfique chez les patients atteints de HT et GB.

**Méthodes :** Le présent travail est une étude systématique, Les publications prises sont des études observationnelles, systématiques ou Méta-analytiques de 2012-2021. Notre travail est divisé en deux parties principales, la première a traité l'association et la supplémentation de la vitamine D et HT, la deuxième partie a vérifié l'association et la supplémentation de la vitamine D dans GB.

**Résultats :** L'étude systématique de 27 articles sur la vitamine D 25 OH et les maladies auto-immunes thyroïdiennes a montré que les patients HT ont un taux bas de vitamine D, de FT3 et FT4 et un taux élevé de TSH, TPO-Ab, TG-Ab, par rapport aux témoins. Plus que la moitié de la population est concernée par l'hypovitaminose (<30ng/ml). Une faible association significative entre le taux bas de vitamine D 25 OH, TG-Ab et TSH fut observée dans le tiers des études analysées. De plus, un effet positif significatif de la supplémentation en vitamine D sur le statut vitaminique dans la majorité des études analysées, avec une diminution significative des anticorps antithyroïdiennes (TPO-Ab et TG-Ab) et de la TSH. Les patients avec GB, ont une faible association négative significative entre la vitamine D, le TR-Ab, les anticorps antithyroïdiens TPO-Ab et TG-Ab, et le volume thyroïdien dans la moitié des études analysées. Un impact positif de la supplémentation en vitamine D sur le statut vitaminique dans 70% des études fut observé, avec une diminution significative des anticorps antithyroïdiennes et de la TR-Ab dans 50% des travaux. **Conclusion :** une hypovitaminose inférieur a 30ng/ml est observée dans la plupart des patients présentant HT ou GB. La supplémentation en vitamine D augmente le taux de la vitD 25OH avec une baisse des auto-anticorps thyroïdiens, de la TSH (HT) et TR-Ab(GB).

### **Abstract:**

**Title:** Vit-D supplementation in patients with dysthyroid autoimmune disease (Hashimoto's and Grave-Basedow). Systematic review.

**Introduction:** Vitamin D deficiency may be an important environmental factor involved in both the development and perpetuation of autoimmune diseases. Many of studies have shown a relationship between low vitamin D levels and the development of autoimmune thyroid diseases (AITM) such as Hashimoto's thyroiditis (HT) and Graves' disease (GB). The objective of this systematic review is to analyse recent data confirming the presence or absence of association between the level of vitamin D<sub>25-OH</sub> and dysthyroid autoimmune diseases HT and GB, and to verify if vitamin D-25OH supplementation will exert a beneficial effect in HT and GB disease.

**Methods:** The present work is a systematic review; the publications taken are observational, systematic or Meta-analytic studies, with different languages. Our work is divided into two main parts, the first one dealt with the involvement of vitamin D and HT; the second part verified the involvement of vitamin D in GB, ensuring the beneficial role of vitamin D supplementation in both pathologies.

**Results:** The systematic review of 27 papers on 25 OH vitamin D and autoimmune thyroid disease showed that HT patients have low vitamin D, FT<sub>3</sub> and FT<sub>4</sub> and high TSH, TPO-Ab, TG-Ab, compared to controls. More than half of the population is affected by hypovitaminosis (<30ng/ml). A weak significant association between low vitamin 25 OH D, TG-Ab, and TSH is observed in one-third of the analysed studies. Moreover, a significant positive effect of vitamin D supplementation on vitamin status in the majority of the analysed studies, with a significant decrease of antithyroid antibodies (TPO-Ab and TG-Ab) and TSH. On the other hand, GB patients had a weak negative significant association between vitamin D, TR-Ab, antithyroid antibodies TPO-Ab and TG-Ab, and thyroid volume in half of the studies analysed. Thus there was a positive impact of vitamin D supplementation on vitamin status in 70% of the studies, as well as a significant decrease in antithyroid antibodies and TR-Ab in 50% of the works. **Conclusion:** Hypovitaminosis less than 30 ng/ml is observed in most patients with HT or GB. Vitamin D supplementation increases vitD 25OH levels with a decrease in thyroid autoantibodies, TSH (HT) and TR-Ab (GB).

**ملخص:**

**العنوان:** مكملات فيتامين(د) عند المرضى الذين يعانون من امراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية (هاشيموتو و بازدوف)-دراسة منهجية.

**المقدمة:** يمكن ان يكون نقص فيتامين د عاملاً بيئياً مهماً يشارك في تطوير و استدامة امراض المناعة الذاتية . حيث اظهرت العديد من الدراسات وجود علاقة بين انخفاض مستويات فيتامين (د) و تطور امراض الغدة الدرقية المناعية الذاتية مثل التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو و مرض بازدوف. الهدف من هذه الدراسة المنهجية هو تحليل البيانات الحديثة التي تؤكد وجود او عدم وجود ارتباط بين مستوى فيتامين (د) و امراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية و التحقق مما اذا كانت مكملات الفيتامين (د) لها تأثير ايجابي على مرض هاشيموتو او بازدوف.

**الاساليب:** هذا العمل عبارة عن دراسة منهجية, المنشورات المأخوذة هي عبارة عن دراسات رصدية, منهجية او دراسات, بلغات مختلفة. ينقسم عملنا الى جزئين رئيسيين, الاول دراسة العلاقة بين فيتامين (د) و مرض هاشيموتو, الجزء الثاني دراسة العلاقة بين فيتامين (د) و مرض بازدوف. اضافة الى ذلك دور مكملات فيتامين (د) في كلا المرضين.

**النتائج:** اظهرت الدراسة المنهجية ل 27 مقالة عن فيتامين (د) و امراض المناعة الذاتية للغدة الدرقية ان مرضى المصابين بمرض هاشيموتو لديهم مستويات منخفضة من الفيتامين (د) و FT3 و FT4 و مستويات عالية من TSH و TPO-Ab و TG-Ab مقارنة بالسليمين. اكثر من نصف السكان يعانون من نقص فيتامين (د) (<30 نانوجرام/مل). لوحظ ارتباط سلبي ضعيف بين المستوى الضعيف من الفيتامين (د) و TSH و TG-Ab في ثلث الدراسات التي تم تحليلها. بالإضافة الى ذلك كان لمكملات الفيتامين (د) تأثير ايجابي كبير على معدل الفيتامين (د) في اغلبية الدراسات التي تم تحليلها مع انخفاض كبير في الاجسام المضادة للغدة الدرقية TPO-Ab و TG-Ab و TSH. من ناحية اخرى المرضى المصابين بداء بازدوف يجد ارتباط سلبي ضعيف بين فيتامين (د) و TG-Ab , TPO-Ab و TR-Ab و حجم الغدة الدرقية في نصف الدراسات التي تم تحليلها. كما ان هنالك تأثير ايجابي لمكملات الفيتامين (د) على معدل فيتامين (د) في 70 % من الدراسات التي تم تحليلها. بالإضافة انخفاض كبير في معدل الاجسام المضادة للغدة الدرقية و TR-Ab في 50 % من الدراسات.

**الخلاصة:** لوحظ نقص في فيتامين (د) اقل من 30 نانوجرام على المليمتر عند معظم المرضى الذي يعانون من داء هاشيموتو و بازدوف . تزيد مكملات فيتامين (د) من معدل الفيتامين (د) عند الاشخاص المصابين مع انخفاض في الاجسام المضادة للغدة الدرقية (HT) و TSH و (GB) TR-Ab.

**Table de matières :**

**Liste des abréviations**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Introduction**

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>1</b>  | <b>La vitamine D :.....</b>                            | <b>3</b>  |
| 1.1.      | La double origine de la vitamine D :.....              | 3         |
| 1.2.      | Métabolisme de la vitamine D : .....                   | 4         |
| 1.3.      | Mécanisme de régulation:.....                          | 5         |
| 1.4.      | Les actions physiologiques de la vitamine D : .....    | 6         |
| 1.5.      | Mode d'action de la vitamine D : .....                 | 8         |
| <b>2.</b> | <b>La glande thyroïdienne : .....</b>                  | <b>11</b> |
| 2.1.      | Physiologie thyroïdienne :.....                        | 12        |
| 2.2.      | Le rôle des hormones thyroïdiennes : .....             | 15        |
| 2.3.      | Mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes : ..... | 16        |
| 2.4.      | Dysendocrinies thyroïdiennes auto-immunes : .....      | 18        |
| 2.5.      | La thyroïdite d' Hashimoto : .....                     | 19        |
| 2.6.      | La thyroïdite de basedow (Grave de Basedow) :.....     | 21        |
| <b>3.</b> | <b>Méthodes :.....</b>                                 | <b>24</b> |
| <b>4.</b> | <b>Résultats: .....</b>                                | <b>26</b> |
| <b>5.</b> | <b>Discussion : .....</b>                              | <b>38</b> |
| <b>6.</b> | <b>Conclusion : .....</b>                              | <b>44</b> |

**Références bibliographiques**

### Liste des abréviations :

**1,25(OH)2D** : la 1,25 di-hydroxy vitamine D  
**25(OH)D** : 25 hydroxyvitamine D  
**7DHC** : 7-déhydrocholestérol  
**Ac anti-hTg** : Anticorps anti-thyroglobuline  
**Ac anti-TPO** : Anticorp anti-thyroperoxydase  
**ADN** : Acide désoxyribonucléique  
**AIT** : transporteur apical de l'iodure  
**AITM** : Maladies thyroïdiennes auto-immunes  
**ARNm** : Acide ribonucleique messenger  
**C25** : carbone- 25  
**Ca<sup>2+</sup>** : calcium  
**CYP2R1** : cytochrome P450  
**DBD** : DNA-Binding domain  
**DBP** : protéine de transport D  
**DIT** : les di-iodo-tyrosines  
**FGF23**: Fibroblast Growth factor  
**FT3** : Triiodothyronine libre  
**FT4** : Thyroxine libre  
**g** : gramme  
**GB** : Grave de Basedow  
**HT** : La thyroïdite de Hashimoto  
**I<sup>-</sup>** : iode  
**Igg** : immunoglobuline de type G  
**j** : joule  
**kDa** : kilo-dalton  
**kg**: kilogramme  
**l'ATP** : l'adénosine triphosphate  
**LBD** : ligand-Binding domain  
**LDL** : lipoprotéines de faible densité  
**MAP kinases** : Mitogen-activated protein kinases  
**MAPK** : la protéine kinase activée par les mitogènes  
**MIT** : les mono-iodo-tyrosines  
**mUI/L**: milli-unité-internationale/litre  
**Na<sup>+</sup>** : sodium  
**NIS** : Natrium Iodide Symporter  
**Pdia3** : la protein disulfide isomerase family A member 3  
**PI3K**: phosphoinositide 3-kinase  
**PKC** : protéine kinase C  
**pré-D** : pré-vitamine D  
**PTH** : Hormone Parathyroïdienne  
**RXR** : l'acide rétinoïque  
**T3** : la tri-iodothyronine



## Liste des abréviations

---

**T4** : La thyroxine  
**TBG** : Thyroxine Binding Protein  
**TG** : La thyroglobuline  
**TG-Ab** : anticorps thyroïdiens de la thyroglobuline  
**TPO** : la peroxydase thyroïdienne  
**TPO-Ab** : Anticorps thyroïdiens peroxydase  
**TR**: récepteurs thyroïdiens nucléaires  
**TRH** : Thyroolibérine  
**TR $\alpha$**  : récepteurs thyroïdiens nucléaires alpha  
**TR $\beta$**  : récepteurs thyroïdiens nucléaires beta  
**TSH** : thyroestimuline  
**TSH-R** : le récepteur de la thyroestimuline  
**UVB** : ultraviolet B  
**VDBP** : la protéine de liaison de la vitamine D  
**VDRE** : vitamin D réponse élément  
**Vit D** : vitamine D

**Liste de figures :**

|  |    |
|--|----|
| Figure 1 : Vitamine D2 ou ergocalciférol et vitamine D3 ou cholécalciférol .....   | 3  |
| Figure 2: Figure 02 : Origine endogène de la vitamine D3 .....   | 4  |
| Figure 3 : métabolisme de la vitamine D.....   | 5  |
| Figure 4 : Mécanismes de rétrocontrôle de la vitamine D.....   | 6  |
| Figure 5: Rôle de la vitamine D dans le maintien de l'héméostasie du calcium.....  | 7  |
| Figure 6: les effets immunologiques de la vitamine D.....  | 8  |
| Figure 7: le VDR récepteur nucléaire de la vitamine D.....   | 9  |
| Figure 8: Modèle schématique des actions génomiques et non génomiques de la vitamine D dans le système nerveux central ..... | 10 |
| Figure 9 : Anatomie de la glande thyroïdienne .....  | 11 |
| Figure 10 : Structure de la thyroïde .....   | 12 |
| Figure 11: Transport de l'iodure vers l'intérieur du follicule.....  | 13 |
| Figure 12 : Synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes.....  | 14 |
| Figure 13: Régulation au niveau central de la synthèse hormonale .....   | 15 |
| Figure 14: les actions de la glande thyroïdiennes .....  | 16 |
| Figure 15: les actions génomiques des hormones thyroïdiennes.....  | 17 |
| Figure 16: les actions génomique et non génomique des hormones thyroïdiennes .....   | 18 |
| Figure 17: Hashimoto thyroïdite (noter l'élargissement symétrique de la glande et de tissu rosâtre .....                     | 20 |
| Figure 18: Hashimoto thyroïdite (noter l'élargissement Symétrique de la glande et de la décoloration jaunâtre).....          | 20 |
| Figure 19: Exophtalmies basedowiennes.....   | 22 |

**Liste des tableaux :**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Tableau 1 : Les termes de recherche utilisés dans l'étude systématique. ....</b>  | <b>24</b> |
| <b>Tableau 2: caractéristiques des études sur la corrélation entre la vitamine D et la maladie d'Hashimoto. ....</b>                       | <b>27</b> |
| <b>Tableau 3: caractéristiques des études selon le statut de supplémentation en vitamine D sur les patients atteints d'Hashimoto. ....</b> | <b>30</b> |
| <b>Tableau 4: caractéristiques des études sur la corrélation entre la vitamine D et les patients GB.....</b>                               | <b>33</b> |
| <b>Tableau 5: caractéristiques des études selon le statut de supplémentation en vitamine D sur les patients atteints de GB.....</b>        | <b>36</b> |
| <b>Tableau 6: Les valeurs de référence des marqueurs thyroïdiennes .....</b>   | <b>38</b> |
| <b>Tableau 7: Valeurs de référence du statut vitaminique D.....</b>  | <b>42</b> |

### Introduction générale :

**L**es maladies auto-immunes affectent 5 à 6 % de la population mondiale et représentent la troisième cause de morbi-mortalité dans les pays industrialisés, après le cancer et les maladies cardiovasculaires (**Simsek et al., 2016**). Le tableau typique des maladies auto-immunes dysthyroïdienne est représenté par la maladie d'Hashimoto (HT) et de Grave-Basedow (GB), résultant d'une dérégulation du système immunitaire qui conduit à l'attaque de la glande thyroïde. La thyroïdite d'Hashimoto est l'une des maladies auto-immunes les plus fréquentes chez les femmes caractérisées par la présence d'un goitre et d'une hypothyroïdie (**Chahardoli et al., 2019**). Sa physiopathologie implique la formation des anticorps antithyroïdiens qui attaque le tissu thyroïdien causant ainsi une fibrose (**Mincer et al., 2020**). La maladie de Grave-Basedow est caractérisée par un goitre et une ophtalmopathie, sur le plan physiopathologique, elle est présentée par une surproduction d'hormones thyroïdiennes dans les cellules folliculaires de la thyroïde (**Pratita et al., 2020**), et par la présence d'auto-anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH. Les deux pathologies sont multifactorielles causées par une interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux qui conduisent à la perte de la tolérance immunitaire aux antigènes thyroïdiens, et donc à l'initiation d'une réaction immunitaire contre la thyroïde (**Sheriba et al., 2017**). La carence en vitamine D pourrait être un facteur environnemental important impliqué à la fois dans le développement et dans la pérennisation des maladies auto-immunes (**Schoindre et al., 2013**). De nombreuses études ont montré une relation entre le taux faible de vitamine D et le développement de maladies thyroïdiennes auto-immunes (AITM) telles que la thyroïdite d'Hashimoto (HT) et la maladie de Graves (GD) (**Yasuda et al., 2012, Jie Ma Et al., 2015, Nalbant et al., 2017, Managaraj et al., 2019, Chao et al., 2020, Wenaci et al., 2020**). D'autres part, plusieurs études prospectives ont montré l'effet bénéfique de la supplémentation de la Vit-D 25-OH sur la baisse des auto-anticorps TG-Ab et TP-Ab chez les patients avec HT et GB (**Simsek et al., 2016, Chaudhary et al., 2016, Sheriba et al., 2017, Kravchenko et al., 2021**). Cependant, il n'est pas encore clair, si les faibles niveaux de Vit 25(OH) D observés dans l'HT et GD sont le résultat du processus de maladie auto-immune ou joue un rôle causal. Les études épidémiologiques, pour la plupart transversales, ne permettent pas d'affirmer une relation causale entre un taux bas de vitamine D et le risque d'apparition d'une maladie auto-immune (**Schoindre et al., 2013**).

L'objectif de cette étude systématique est premièrement d'analyser des données récentes confirmant la présence ou l'absence d'association entre le taux de vitamine D25-OH et des maladies auto-immune dysthroïdienne HT et GB, et deuxièmement de vérifier si la supplémentation en vitamine D-25OH exercera un effet bénéfique dans la maladie de HT et de GB.

## 1 La vitamine D :

La vitamine D est une molécule sécostéroïde, classiquement impliquée dans le métabolisme osseux et l'homéostasie du calcium et du phosphore (Alice et al., 2020). Elle existe sous deux formes : la vitamine D3 (Le cholécalciférol), qui est la source la plus importante chez les animaux et est produite dans la peau ; et la vitamine D2 (l'ergocalciférol) qui diffère de D3 par un groupe méthyle en C24 et une double liaison en C22-C23 et est produit par les plantes (figure 1) (Saponaro et al., 2020).

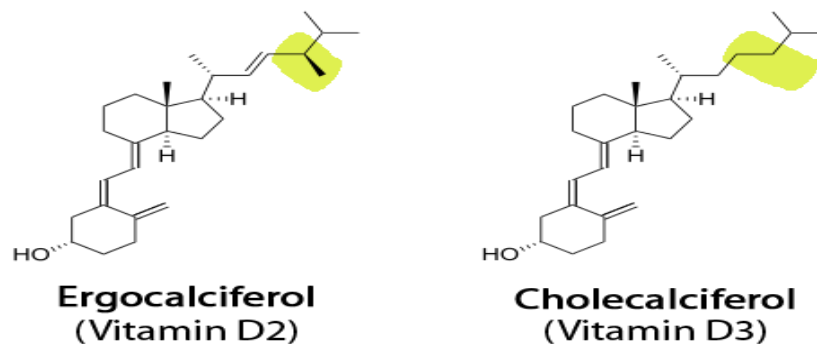


Figure 1 : Vitamine D2 ou ergocalciférol et vitamine D3 ou cholécalciférol (Landrier.2014).

### 1.1.La double origine de la vitamine D :

Contrairement aux autres vitamines qui sont exclusivement apportées par l'alimentation, la vitamine D présente une double origine : exogène, qui correspond à l'apport alimentaire (ne représente que 10 à 15 % de l'apport en vitamine D) mais aussi endogène, résultant d'une néo- synthèse intervenant au niveau de l'épiderme (Landrier.2014).

Dans la peau, la vitamine D3 est produite à partir du 7- déhydrocholestérol (7DHC), un intermédiaire dans la synthèse du cholestérol (Saponaro et al., 2020). L'exposition de la peau humaine aux rayons UVB solaires (longueurs d'onde 290–315 nm) conduit à la conversion du 7-DHC en pré-vitamine D (pré-D) dans la peau, qui s'isomérise en D3 dans un processus thermosensible non catalytique. La production de vitamine D3 dépend de l'intensité de l'irradiation UV, qui varie avec la saison, la latitude et l'altitude (Makris et al., 2021).

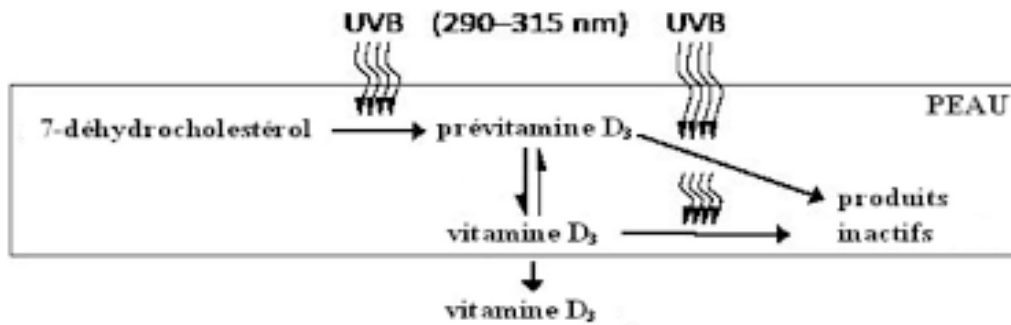


Figure 02 : Origine endogène de la vitamine D3 (Tsiaras et Weinstock, 2011).

### 1.2. Métabolisme de la vitamine D :

La vitamine D synthétisée dans la peau diffuse dans la circulation sanguine où elle est transportée par la protéine de liaison de la vitamine D (VDBP) vers le foie. La vitamine D d'origine alimentaire est absorbée dans l'intestin grêle, incorporée dans les chylomicrons, qui sont libérés dans le système lymphatique, et pénètre dans le sang veineux où elle se lie au VDBP et aux lipoprotéines avant d'être transportée vers le foie. La vitamine D est biologiquement inactive et doit être convertie en métabolites hydroxylés pour acquérir une activité hormonale. Son activation implique deux étapes d'hydroxylation (Makris et al., 2021).

La première étape se produit principalement dans le foie où la vitamine D est hydroxylée en position C25 par l'enzyme cytochrome p450 CYP2R1 (également appelée 25-hydroxylase) en 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] d'une demi-vie de trois semaines et sa concentration sérique représente le statut vitaminique D d'un individu. Cette étape est très peu régulée. Ceci est dû au fait que cette enzyme n'étant pas soumise à un rétrocontrôle. Pour devenir pleinement active, le 25 OH D est de nouveau hydroxylée sous l'action d'une enzyme, la 1 $\alpha$ -hydroxylase, pour former la 1,25 di-hydroxy vitamine D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) ou calcitriol, le métabolite actif de la vitamine D dont la demi-vie est courte (environ 4 h). Cette seconde hydroxylation se fait dans les cellules du tubule proximal rénal. L'hydroxylation par la 1 $\alpha$ -hydroxylase rénale est très étroitement régulée par les hormones du métabolisme phosphocalcique. Elle est stimulée en particulier par la PTH (parathormone ou hormone parathyroïdienne) et inhibée par le FGF23 (Fibroblast Growth Factor) et le calcitriol lui-même. Elle permet de produire la (1,25(OH)<sub>2</sub>D) « hormone » qui va passer dans le sang et aller agir sur des tissus cibles (Makris et al., 2021).

Il existe par ailleurs une voie d'inactivation de la vitamine D via une enzyme, la 24-hydroxylase. Son expression au niveau du tubule proximal est stimulée par la FGF23 et le calcitriol. Elle induit la production des composés inactifs [24, 25 (OH) 2D et 1, 24,25 (OH) 3D], transformés ensuite en acide calcitroïque inactif et éliminé par voie fécale (Souberbielle, 2013).

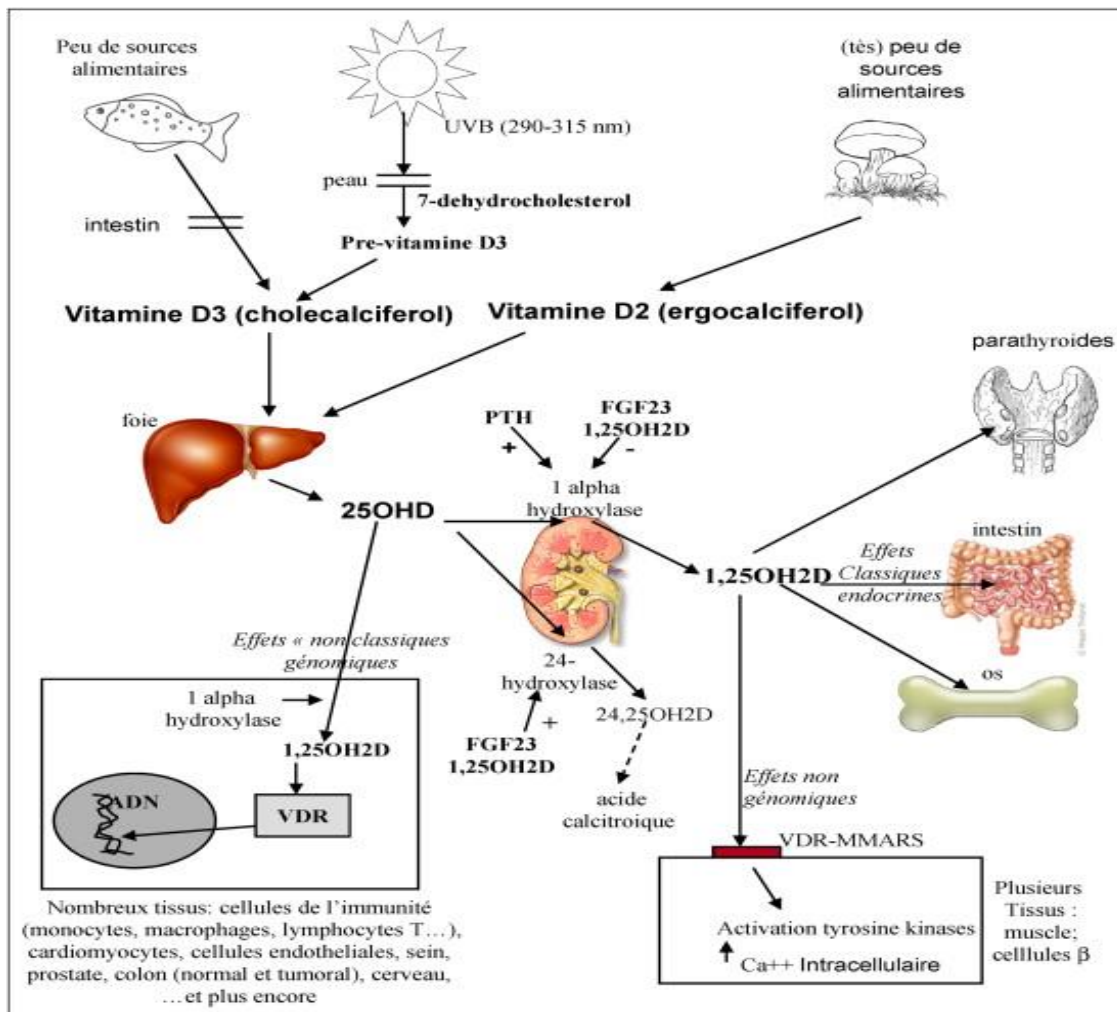


Figure 2 : métabolisme de la vitamine D (Souberbielle, 2013).

### 1.3. Mécanisme de régulation:

C'est au niveau de la transformation rénale de la 25 OH vitamine D en 1,25 OH<sub>2</sub> vitamine D (rôle de l'enzyme 1α-hydroxylase) que s'effectue le contrôle de la concentration en vitamine D active. L'hydroxylation rénale est régulée par différents systèmes selon les besoins de l'organisme (figure 4). La PTH stimule l'expression de la 1α hydroxylase et donc la



conversion de la 25 OH D en 1,25 OH<sub>2</sub>D. A l'inverse, la vitamine D exerce un rétrocontrôle négatif sur la synthèse de PTH en inhibant la synthèse par les glandes parathyroïdes. La calcitonine, produite par la thyroïde, stimule l'expression de la 1α-hydroxylase et celle de PTH donc augmente la production de 1,25 OH<sub>2</sub> D. L'hypocalcémie et l'hypophosphatémie stimulent l'expression de la 1α-hydroxylase. A l'inverse l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie l'inhibe. Le FGF23 (Fibroblast Growth Factor) libéré par l'os en croissance, effectue un rétrocontrôle négatif sur la 1α-hydroxylase et stimule la synthèse de la 24-hydroxylase (voie d'élimination). De plus, il diminue directement l'absorption phosphocalcique intestinale et la réabsorption rénale. Ceci entraîne une diminution de concentration de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D. A l'inverse, la vitamine D exerce un rétrocontrôle positif sur la synthèse de FGF23 par l'ostéocyte. Le taux de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D circulant s'autorégule lui-même : un excès inhibe la production et l'activité de la 1α-hydroxylase et stimule la 24-hydroxylase ce qui permet de réduire sa propre concentration (Bikele , 2014).

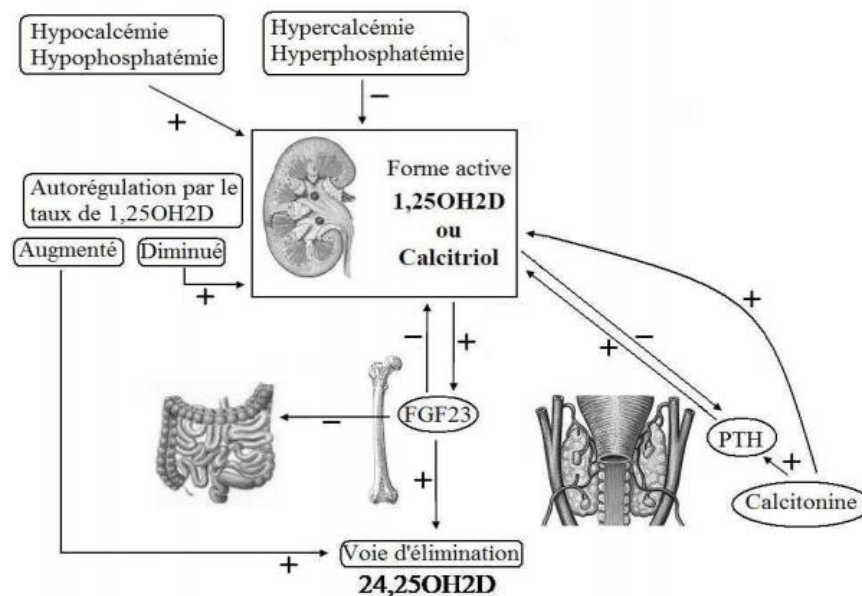


Figure 3 : Mécanismes de rétrocontrôle de la vitamine D (Krall , 2011).

### 1.4. Les actions physiologiques de la vitamine D :

Au niveau intestinal : La 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> est une hormone hypercalcémiant. Elle permet l'ouverture des canaux calciques intestinaux et stimule ainsi l'absorption du calcium et du phosphate par l'intestin. On connaît pour le moment deux sites d'action : sur la bordure des cellules intestinales, la 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> augmente la synthèse du transporteur du calcium ; c'est le mode d'action majeur pour l'absorption intestinale du calcium (Annweiler et al., 2016).

Au niveau rénal: La  $1,25(OH)_2D_3$  va augmenter la réabsorption tubulaire du calcium par action directe sur le canal épithélial calcique. Son effet stimulant sur la réabsorption tubulaire des phosphates est secondaire à l'inhibition de la sécrétion de PTH produite par l'hypercalcémie qui est associée à l'administration de vitamine D. Elle accélère également le transport du calcium et des phosphates par un mécanisme dépendant de la PTH. Au niveau osseux : l'élévation de la calcémie et de la phosphatémie joue un rôle dans la déposition du minéral sur la matrice osseuse. Lorsqu'il y a une carence en vitamine D, ces concentrations chutent, ce qui va contribuer à la déminéralisation du squelette. Si on a une hypocalcémie, la  $1,25(OH)_2D_3$  va activer de façon directe la résorption osseuse en favorisant la différenciation et l'activation des cellules souches mésenchymateuse de l'os en ostéoclastes. Au niveau de la glande parathyroïdienne : la PTH est très importante pour la régulation de la calcémie. Ses effets en réponse à une baisse, même très modérée de la calcémie ionisée, sont rapides. L'interaction entre la PTH et la Vit D est cruciale pour l'équilibre phosphocalcique. Schématiquement, la PTH stimule la synthèse rénale de calcitriol qui, en retour, inhibe la sécrétion de PTH en une boucle de rétrocontrôle très efficace. A l'exception des hypoparathyroïdies, toute situation induisant une diminution de la sécrétion du calcitriol aura pour conséquence une élévation de la sécrétion de PTH (Christakos et al., 2019).

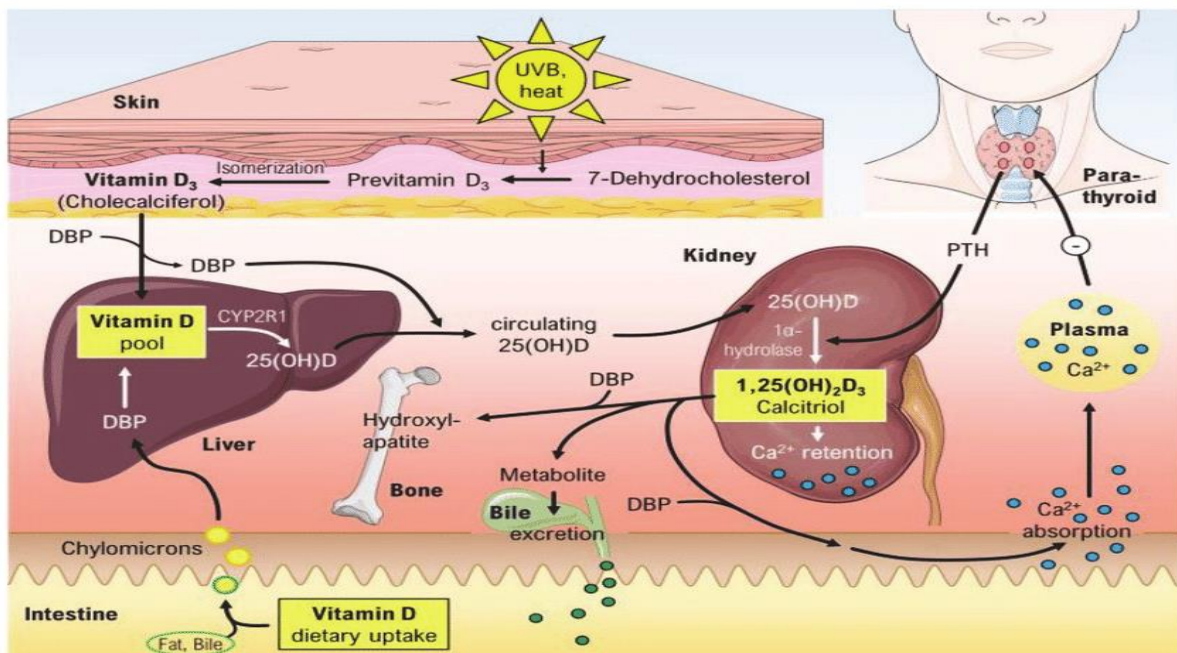


Figure 4: Rôle de la vitamine D dans le maintien de l'hémostase du calcium (Legarth et al., 2018).

Au niveau du système immunitaire : la vitamine D a la capacité de moduler l'immunité adaptative en agissant sur différents composants de ce système. Les actions biologiques globales du  $1,25(OH)_2D_3$  révèlent donc une capacité à interagir fonctionnellement via le récepteur VDR avec le système immunitaire, en favorisant la tolérance immunitaire, ce qui peut être lié à des effets protecteurs dans les maladies auto-immune et processus inflammatoires (Mele et al., 2020).

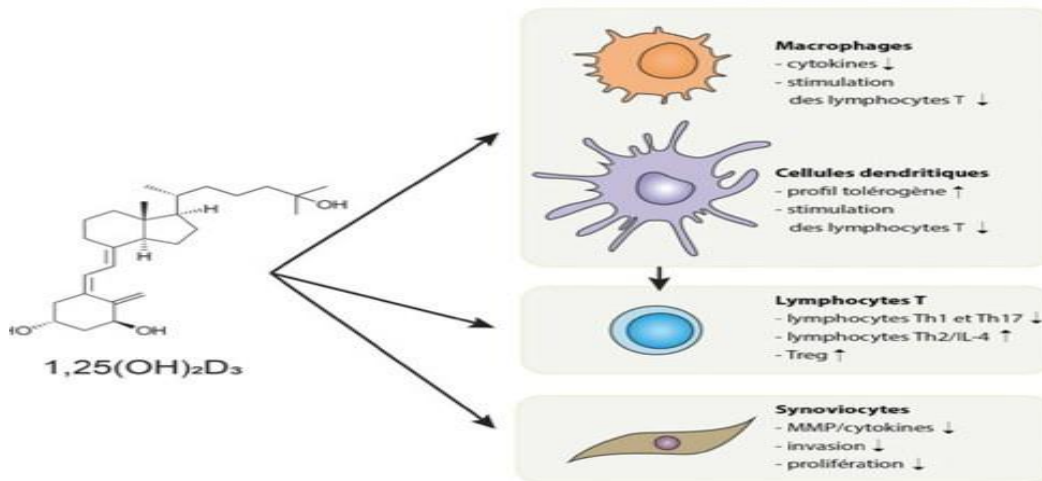


Figure 5: les effets immunologiques de la vitamine D (Vanherwegen et al., 2018).

### 1.5. Mode d'action de la vitamine D :

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

Le VDR est l'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 la plupart des types cellulaires ce qui signifie que toutes les cellules ou presque sont des cibles potentielles du calcitriol (le ligand naturel du VDR). Le VDR fonctionne par

hétérodimérisation (avec le récepteur de l'acide rétinoïque, RXR) et sa structure comprend deux domaines suivants :

Le domaine de liaison à l'ADN ou DBD (DNA-Binding domain) permet la reconnaissance entre le VDR et les éléments régulateurs de l'ADN et le domaine de liaison du ligand ou LBD (ligand-Binding domain) permet l'hétérodimérisation du récepteur avec le RXR, nécessaire à la liaison avec l'ADN sur les sites VDRE (saponaro et al., 2020).

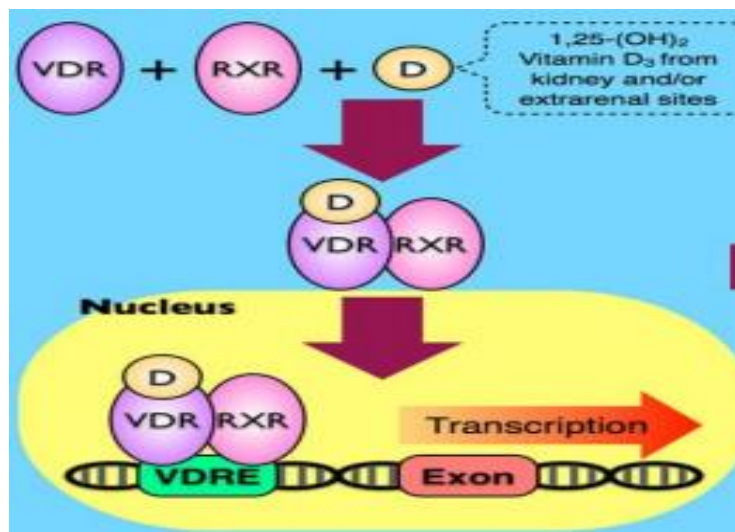


Figure 6: le VDR récepteur nucléaire de la vitamine D (Meghelli, 2019).

### ➤ La voie génomique :

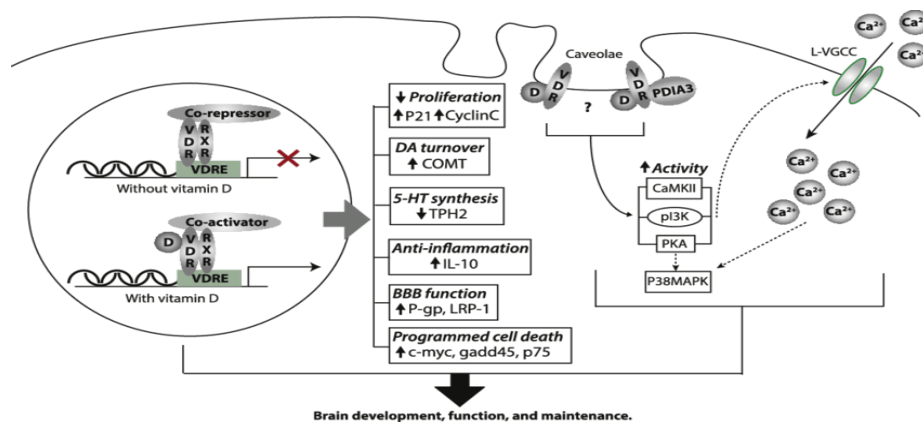
C'est le mode d'action classique des hormones stéroïdiennes. Le calcitriol se lie à son récepteur cellulaire, le VDR, pour réguler positivement ou négativement la transcription de gènes, appartenant à la super famille des récepteurs nucléaires des hormones stéroïdes. Ce VDR est exprimé dans la plupart des types cellulaires ce qui permet d'expliquer le grand nombre de gènes dont la régulation est sous la dépendance de la vitamine D.

Après sa synthèse rénale la 1,25(OH)<sub>2</sub>D est transportée dans le sang par la DBP. La vitamine D pénètre dans le cytosol de la cellule par simple diffusion ou par mécanisme actif. Là où elle se lie à son récepteur cytosolique VDR. Cette fixation entraîne un changement conformationnel activant le VDR, ce qui va permettre sa translocation dans le noyau et une hétérodimérisation optimale avec son partenaire, le récepteur X des rétinoïdes (RXR). Cette

dimérisation avec le RXR permet alors au complexe de former une structure en "doigt de zinc" et de s'enchaîner dans une séquence spécifique de l'ADN appelée "élément de réponse à la vitamine D" (VDRE). Cette séquence VDRE est proche de gènes dont l'expression est ainsi soit activée soit réprimée. Le complexe fixé agit comme un facteur de transcription. La réponse biologique résultante de la voie génomique n'est pas immédiate car inclut la durée de la transcription des gènes (via la synthèse d'ARNm) (Christakos et al., 2015).

### ➤ La voie non génomique :

La vitamine D et ses métabolites sont également responsables des effets non-génomiques. Ces effets du calcitriol dépendent d'un récepteur membranaire, la protéine disulfide isomérase family A member 3 (Pdia3), également connue sous les noms ERp57 (endoplasmique protéine réticulum 57), GRP58 (glucose-regulated protein 58) et 1,25D3-MARRS (membrane associated, rapid response steroid-binding). Le rôle de ce récepteur a été bien décrit dans l'entérocyte, où il participe au captage rapide du calcium. Ce phénomène a également été décrit dans d'autres types cellulaires tels que les ostéoblastes, les hépatocytes ou les cellules  $\beta$  du pancréas, cependant le caractère ubiquitaire de ce type de régulation n'est pas encore établi. Le récepteur Pdia3, après fixation et activation par le calcitriol, active de nombreuses voies de transduction du signal parmi lesquelles, les phospholipases C et les MAP kinases, la protéine kinase C ainsi que les canaux calciques qui vont être à l'origine des réponses très rapides (de quelques secondes à quelques minutes) médiées par ce récepteur en réponse au calcitriol. Il est important de souligner que des travaux très récents ont montrés l'implication du VDR dans cette voie de signalisation rapide, ce qui confirme le rôle central de VDR dans la médiation des effets de la vitamine D (Landrier, 2014).



**Figure 7: Modèle schématique des actions génomiques et non génomiques de la vitamine D dans le système nerveux central (Cui et al., 2017).**



### 2. La glande thyroïdienne :

La glande thyroïde du grec « thyreoeides », qui signifie « en forme de bouclier », c'est l'une des plus grosses glandes endocrines, mesurant environ 5 cm de hauteur et quatre de largeur, pouvant peser jusqu'à 30 g chez l'adulte. Elle est située dans la région sous hyoïdienne médiane, en avant de la trachée, entre le bord inférieur du cartilage thyroïde et le troisième ou le quatrième anneau trachéale. Elle est constituée de deux lobes latéraux réunis par une partie centrale, l'isthme. La forme habituelle de la glande thyroïde est celle d'un H ou d'un papillon. La consistance de la glande est souple, élastique et sa couleur rougeâtre (Stathatos, 2019).

La glande thyroïde est la structure endocrine embryonnaire la plus précoce à apparaître dans le développement humain. Elle apparaît au début de la troisième semaine de développement sous la forme d'un épaissement endodermique médian sur le plancher pharyngien (Pirahanchi et al., 2021).

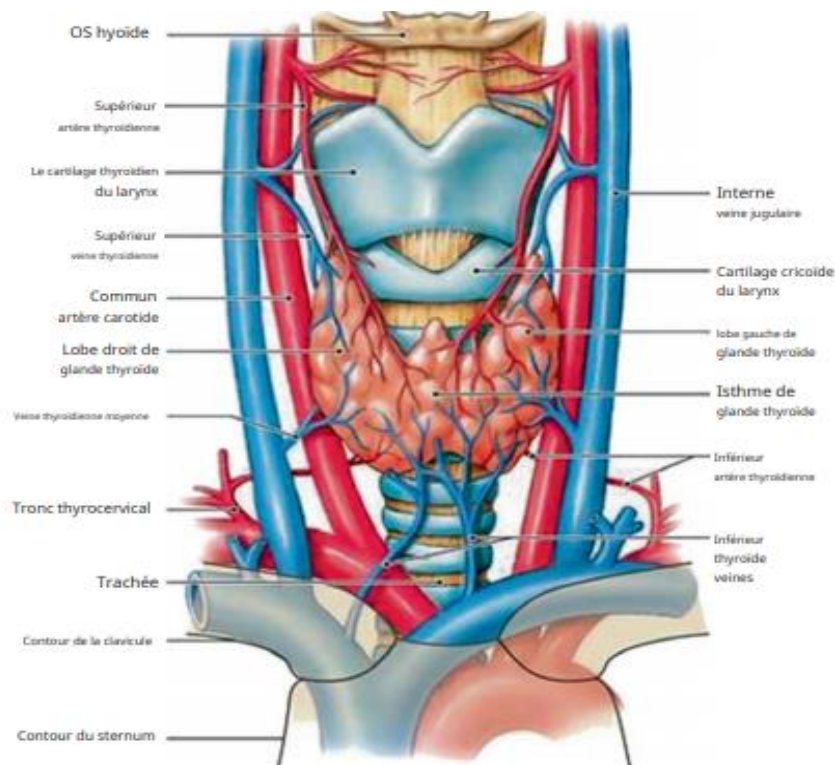


Figure 8 : Anatomie de la glande thyroïdienne (Stathatos, 2019).

La thyroïde est constituée de lobules, eux-mêmes divisés en 20 à 40 follicules. Ce follicule thyroïdien, ou vésicule, est l'unité anatomique et fonctionnelle qui synthétise et stockent les hormones thyroïdiennes. Ces follicules sont constitués d'une paroi épithéliale délimitant un espace rempli par une substance amorphe appelée colloïde. Deux types de cellule composent l'épithélium : Les cellules folliculaires proprement dites, ou thyrocytes, responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes et les cellules C ou parafolliculaires sécrétant la thyrocalcitonine (Pirahanchi et al., 2021).

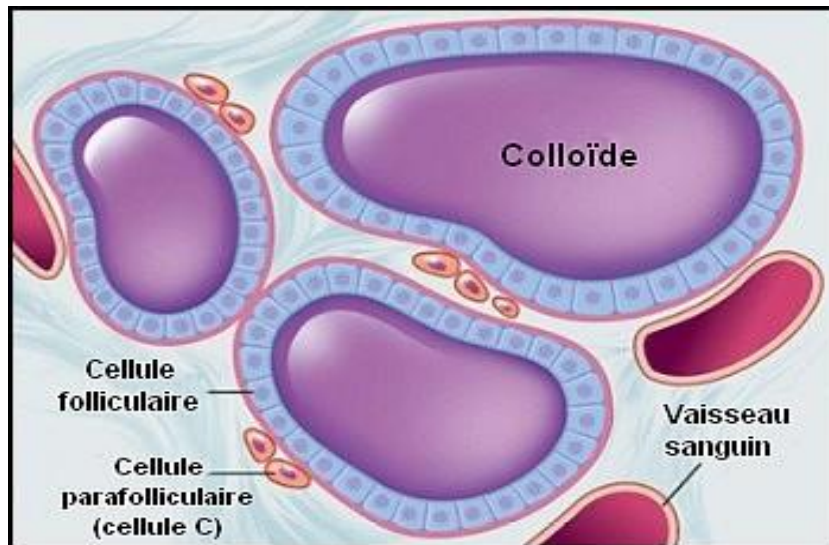
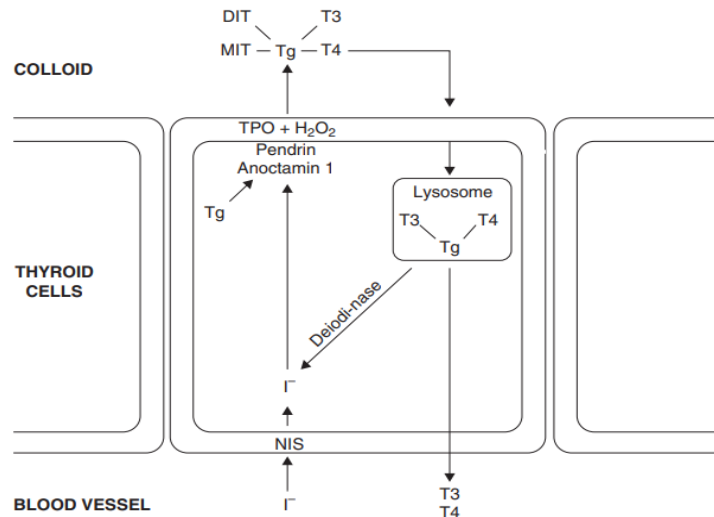


Figure 9 : Structure de la thyroïde (MAKRELOUF, 2016).

### 2.1. Physiologie thyroïdienne :

La glande thyroïdienne est bien connue pour contrôler le métabolisme, la croissance et de nombreuses autres fonctions corporelles par la production des hormones thyroïdiennes. La thyroxine (T4) et la tri-iodothyronine (T3) sont les principaux produits de la glande thyroïdienne possèdent une même structure organique, la thyronine, formée par deux noyaux aromatiques reliés par un pont éther. Les hormones se différencient entre elle par le nombre et la place variables des atomes d'iode qu'elles portent. Afin de pouvoir synthétiser des quantités adéquates d'hormones thyroïdiennes, les cellules thyroïdiennes ont développé un mécanisme complexe pour incorporer, concentrer et stocker l'iode de la circulation, même contre un gradient de concentration. Un transporteur dédié, le symporteur sodium  $\text{Na}^+/\text{I}^-$ , ou NIS (Natrium Iodide Symporter), est situé dans la membrane basale des thyrocytes (cellules folliculaires) (Fig.12). Sa fonction est de transporter activement l'iodure inorganique présent

dans la circulation à l'intérieur des cellules thyroïdiennes vers le colloïde en un processus appelé l'efflux de l'iodure qui est régulé par la pendrine transporteur apical de l'iodure (AIT). Arrivé dans la lumière folliculaire, l'iodure est incorporé à une protéine, la thyroglobuline (Stathatos, 2019).

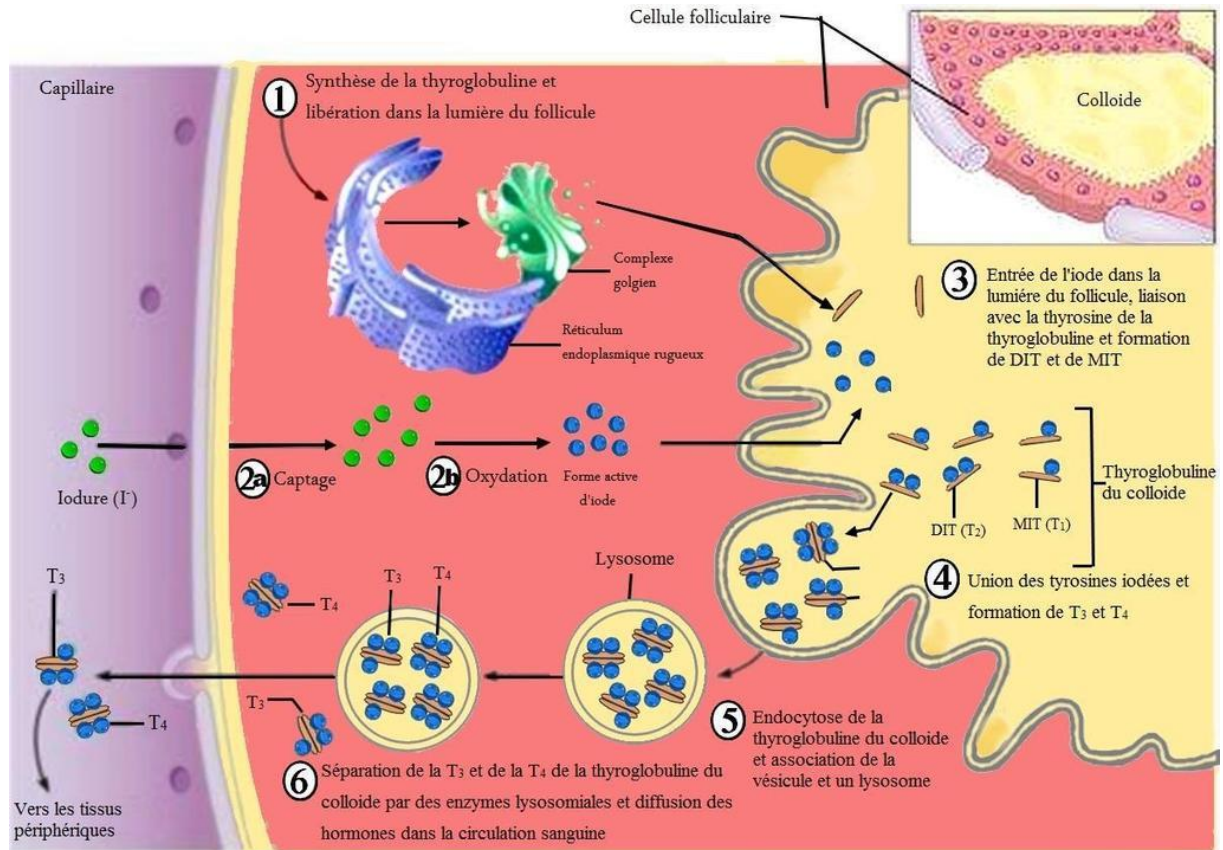


**Figure 10: Transport de l'iodure vers l'intérieur du follicule (Stathatos, 2019).**

La thyroglobuline (TG) est une glycoprotéine d'une masse moléculaire de 660 kDa enrichie en résidus de tyrosine, sécrétée et stockée dans la lumière folliculaire où elle constitue jusqu'à 95% du colloïde. Elle contient les précurseurs des hormones thyroïdiennes, les mono-iodotyrosines (MIT) et les di-iodo-tyrosines (DIT). Leur formation nécessite la fixation de l'iodure sur les noyaux tyrosines de la thyroglobuline (TG) par la peroxydase thyroïdienne (TPO). Si un iode se lie de manière covalente à la tyrosine de la thyroglobuline, cela forme la monoiodotyrosine (MIT). Si deux iodures se lient par covalence à la thyroglobuline, cela forme la diiodotyrosine (DIT). La thyroïde peroxydase couple alors une MIT avec une DIT pour former la triiodothyronine (T<sub>3</sub>) ou couple une molécule de DIT avec une autre DIT pour former la thyroxine (T<sub>4</sub>). Après que le couplage a eu lieu, la TG est absorbée par le thyrocyte pour une dégradation lysosomale libérant la T<sub>4</sub> et la T<sub>3</sub> dans le plasma (Pirahanchi et al., 2021). Dans le plasma, les hormones sont liées à des protéines de liaison : principalement à la Thyroxine Binding Protein ou TBG, mais aussi à l'albumine et à la pré-albumine pour leurs transports vers les organes cibles. Les fractions libres représentent moins de 1% des quantités totales de T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub>. La DIT et la MIT, ainsi libérées par hydrolyse de la thyroglobuline sont



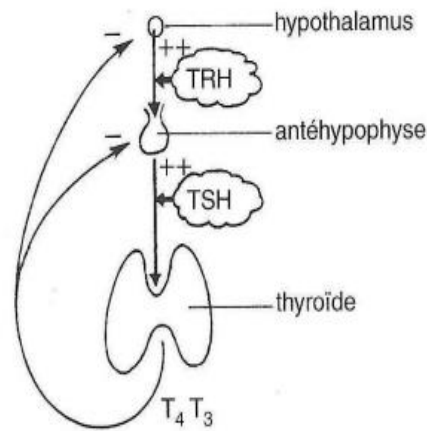
en grande partie désiodées dans la cellule épithéliale et l'iodure récupéré pour une nouvelle synthèse hormonale. Une partie de la T3 libérée par les thyrocytes provient de la transformation de T4 en T3 sous l'influence de la 5'-désiodase. Ces étapes, notamment la libération, sont activées par la TSH dont la sécrétion est freinée par les hormones thyroïdiennes (Shahid et al., 2021).



**Figure 11 : Synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes (anupbiochemist, 2018).**

La TSH (hormone stimulant la thyroïde ou thyroïdostimuline) est le principal régulateur de la fonction thyroïdienne (Fig. 13). C'est une hormone peptidique produite dans l'hypophyse antérieure (adénohypophyse). La TSH est à son tour sous la régulation de la TRH (hormone de libération de la thyroïdostimuline) qui est produite dans l'hypothalamus et des niveaux circulants d'hormone thyroïdienne. Les récepteurs de la TSH se trouvent sur la membrane des thyrocytes. Ce sont des récepteurs couplés à une protéine G. La liaison à ces récepteurs active une adénylcyclase et la phospholipase C, ce qui stimule toutes les étapes du métabolisme de la thyroïde : captation de l'iode, synthèse de la thyroglobuline et de la thyroperoxydase, et la synthèse hormonale. La T3 et la T4 exercent quant à elles un rétrocontrôle négatif, leur

augmentation entraîne une diminution de la sécrétion de la TRH et une moindre sensibilité de l'antéhypophyse (Stathatos, 2019).



**Figure 12: Régulation au niveau central de la synthèse hormonale (Stathatos, 2019).**

### 2.2. Le rôle des hormones thyroïdiennes :

L'hormone thyroïdienne induit des effets sur toutes les cellules nucléées du corps humain, en augmentant généralement leur fonction et leur métabolisme. Ces hormones augmentent la consommation d'oxygène et la thermogénèse. Ainsi, la lipogénèse et la lipolyse sont sous la dépendance du fonctionnement de la thyroïde. On constate qu'une augmentation de la T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> diminue les concentrations sanguines de LDL et de cholestérol. La synthèse hépatique du cholestérol est stimulée, mais la dégradation de celui-ci l'est plus encore. L'hyperthyroïdie provoque une augmentation de la production de glucose et de son utilisation ayant pour conséquence une glycosurie et une hyperglycémie postprandiale excessive en cas de surplus d'hormones thyroïdiennes. Au niveau osseux, les hormones thyroïdiennes agissent à la fois sur la synthèse et la destruction osseuse, la destruction étant quand même un peu plus active que la synthèse. Ces hormones ont une action sur les protéines musculaires, en particulier la myosine. Au niveau cardiaque, la T<sub>3</sub> et la T<sub>4</sub> ont un effet chronotrope (augmentent la fréquence cardiaque), inotrope (augmentent la force de contraction), et dromotrope (facilite la vitesse de conduction). Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans le développement et la maturation du système nerveux. Une carence à la naissance ou pendant les premières années de vie peut conduire à un retard mental plus ou moins important. Chez l'adulte, un manque d'hormones va ralentir l'intellect, le sujet devient léthargique. Au contraire, un sujet qui reçoit un excès d'hormones thyroïdiennes est hyper-irritable et réagit excessivement à son environnement. Au niveau du système reproducteur, la thyroïde

intervient dans le déroulement de la puberté, une hypothyroïdie peut être responsable d'un retard. Chez l'adulte, un dysfonctionnement thyroïdien perturbe la fertilité et la sexualité (Asuka et Fingeret, 2021).

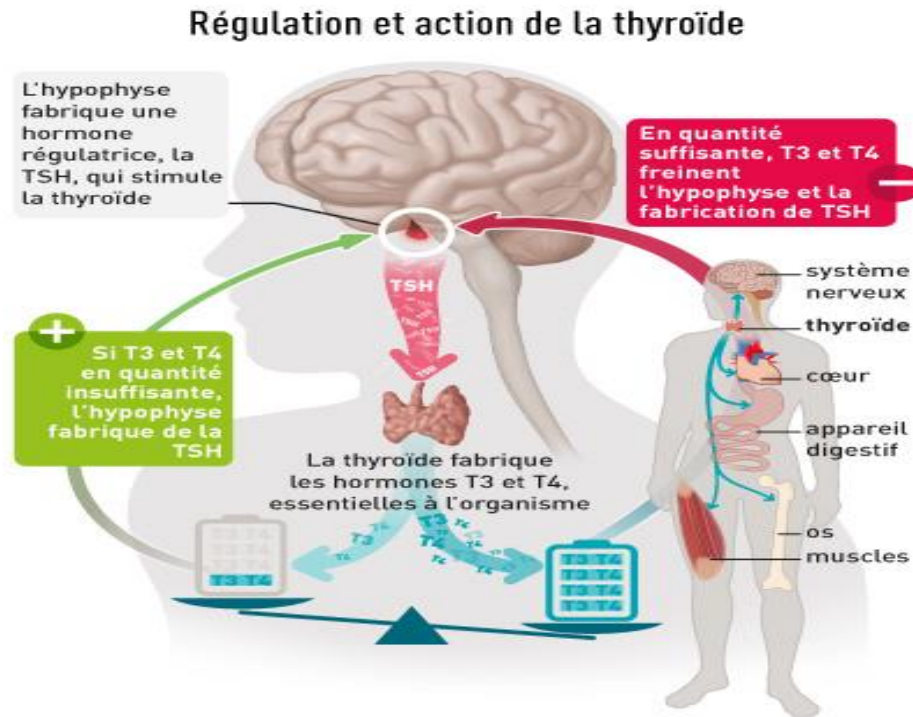


Figure 13: les actions de la glande thyroïdiennes (Viudez et al., 2013).

### 2.3. Mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes :

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle fondamental dans la régulation des fonctions cellulaires par le biais d'actions génomiques et non génomiques. Le mécanisme génomique classique de l'action des hormones thyroïdiennes nécessite l'implication de récepteurs thyroïdiens nucléaires (TR), liés au promoteur des gènes cibles. Les TR sont des protéines de liaison à l'ADN qui fonctionnent comme des facteurs de transcription hormono-sensibles avec un mécanisme similaire à celui des récepteurs des hormones stéroïdes (Damiano et al., 2017). Deux groupes principaux de récepteurs ont été identifiés jusqu'à présent : le récepteur thyroïdien alpha (TR) et bêta (TR). Plusieurs isoformes de ces récepteurs ont également été décrites (TR $\alpha$ 1, TR $\alpha$ 2, TR $\beta$ 1, TR $\beta$ 2) sont codés par les gènes *Thra* et *Thrb*, respectivement chacun avec des fonctions spécifiques au tissu. Le TR $\alpha$  1 est largement exprimé mais a une expression particulièrement élevée dans les muscles cardiaques et squelettiques. Le TR $\alpha$ 2 est également largement exprimé. Le TR $\beta$ 1 est principalement exprimé dans le cerveau, le foie et

les reins, tandis que le TR $\beta$ 2 est limité à l'hypothalamus et à l'hypophyse (Stathatos, 2019). Chaque TR forme un hétérodimère avec RXR, ou un homodimère avec un autre récepteur thyroïdien, qui se lie à l'ADN de manière indépendante de T3. T3 et T4 pénètrent dans les cellules via plusieurs protéines de transport membranaire, certaines d'entre elles nécessitent l'hydrolyse de l'ATP pour l'activité de transport. Une fois à l'intérieur du noyau, les hormones thyroïdiennes interagissent avec le récepteur lié au promoteur des gènes cibles, modulant leur expression, soit en stimulant soit en inhibant la transcription (Damiano et al., 2017).

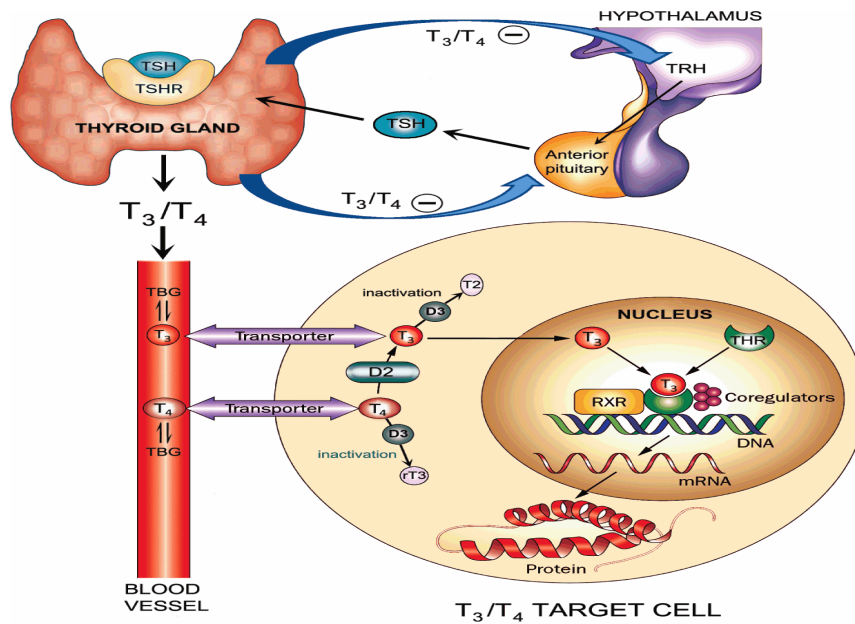
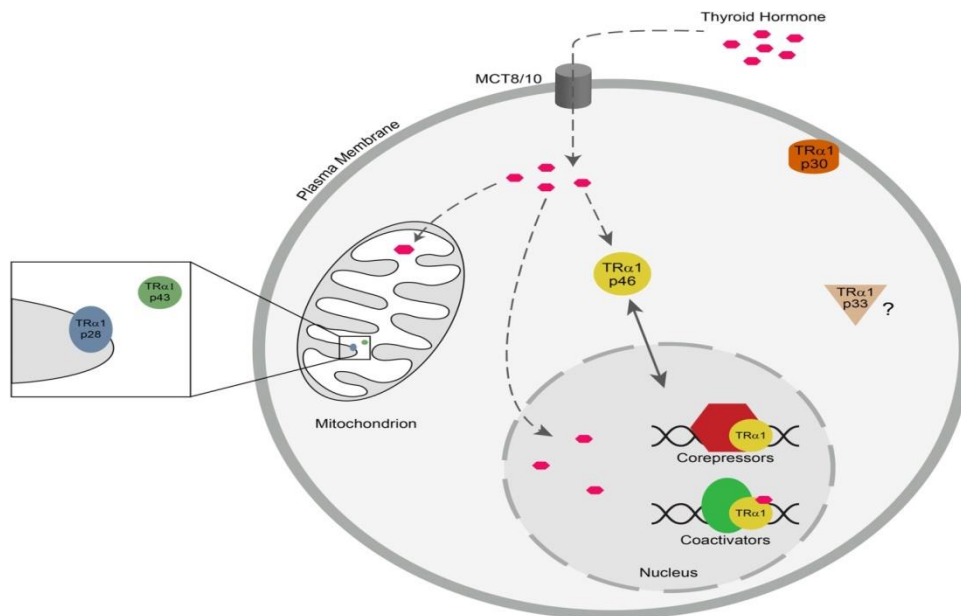


Figure 14: les actions génomiques des hormones thyroïdiennes (Wilkinson et al., 2019).

Au-delà des effets génomiques, il a été démontré que les hormones thyroïdiennes initient une signalisation non génomique, qui a été décrite au niveau des récepteurs de la membrane plasmique, le cytosquelette, le cytoplasme et dans divers organites, comme les mitochondries. Ces signaux comprennent des altérations dans le transport de Ca<sup>2+</sup>, Na<sup>+</sup> et le glucose, ainsi que des changements dans les activités de plusieurs kinases telles que la protéine kinase C (PKC), phosphoinositide 3-kinase (PI3K) et la protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK) (Damien et al., 2017). Ces récepteurs peuvent partager des homologies structurales avec les récepteurs nucléaires des hormones thyroïdiennes (TR) qui médient les actions transcriptionnelles de la T<sub>3</sub>, ou n'avoir aucune homologie avec les TR, comme le récepteur de la membrane plasmique sur l'intégrine  $\alpha\beta$ 3. Cependant, il a été récemment montré que les effets postsynaptiques induits après l'activation de ces récepteurs membranaires par l'hormone thyroïdienne peuvent également inclure une altération directe de l'expression des gènes (y

compris les gènes de TR $\alpha$ , TR $\beta$ , et ceux codant pour l'angiogenèse tels que FGF2), montrant ainsi une activité chevauchante avec les récepteurs nucléaires. Ainsi, les actions non génomiques élargissent le répertoire des événements cellulaires contrôlés par les hormones thyroïdiennes et peuvent moduler les événements nucléaires dépendants de la TR (Stathatos, 2019).



**Figure 15: les actions génomique et non génomique des hormones thyroïdiennes (Anyetei-Anum et al., 2018).**

### 2.4. Dysendocrinies thyroïdiennes auto-immunes :

L'auto-immunité est le mécanisme par lequel un organisme ne parvient pas à reconnaître ses propres éléments constitutifs en tant que « soi », ce qui entraîne une réponse immunitaire contre ses propres cellules et tissus. Toute maladie résultant d'une réponse immunitaire aussi aberrante est appelée maladie auto-immune (Singh et al., 2016). La thyroïde peut être le siège de maladies auto-immunes, par action des propres anticorps de l'organisme contre des cellules thyroïdiennes. La glande thyroïdienne perd sa tolérance immunitaire, et des lymphocytes B à infiltrer la thyroïde et à produire des auto-anticorps ciblés, en particulier d'anticorps thyroïdiens peroxydase (TPO-Ab) et de thyroglobuline (Tg-Ab), entraînant un dysfonctionnement ou une destruction de la thyroïde. On distingue la maladie de Basedow dans laquelle des auto-anticorps se fixent sur la thyroïde et stimulent sa sécrétion d'hormones : il en résulte une hyperthyroïdie. D'autres maladies auto-immunes touchent la thyroïde et entraînent son inflammation : on parle de thyroïdite auto-immune dont l'exemple



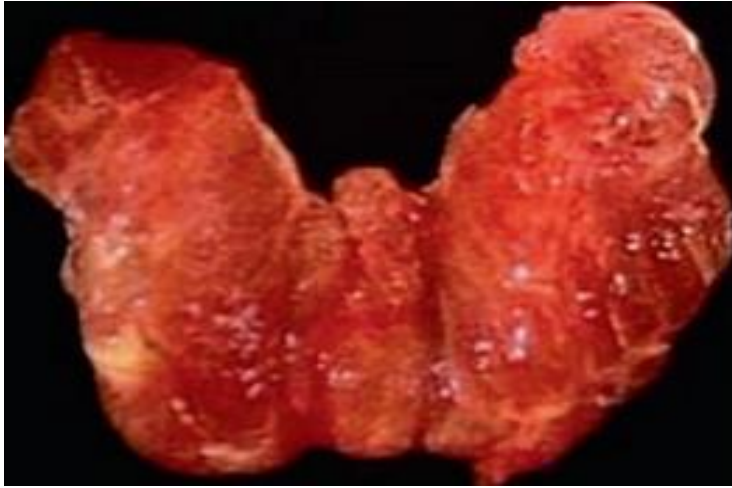
le plus typique est la thyroïdite de Hashimoto. Initialement, les thyroïdites entraînent une majoration de sécrétion des hormones thyroïdiennes, puis, à l'inverse, une hypothyroïdie s'installe. A des stades avancés, le retour au fonctionnement normal est possible, mais dans certaines formes comme la thyroïdite de Hashimoto, l'hypothyroïdie perdure (**Wang et al., 2017**).

Les principaux antigènes du follicule thyroïdien sont représentés par la thyropéroxydase (TPO), enzyme clé de la synthèse des hormones thyroïdiennes, située au niveau du pôle apical, connue auparavant comme l'antigène microsomal, la thyroglobuline(Tg), matrice de synthèse des hormones thyroïdiennes et le récepteur de la TSH (TSH-R), situé au niveau de la membrane basale du thyrocyte. Lors des maladies thyroïdiennes auto-immunes, des anticorps de haute affinité et forte concentration se forment contre ces antigènes (**Singh et al., 2016**).

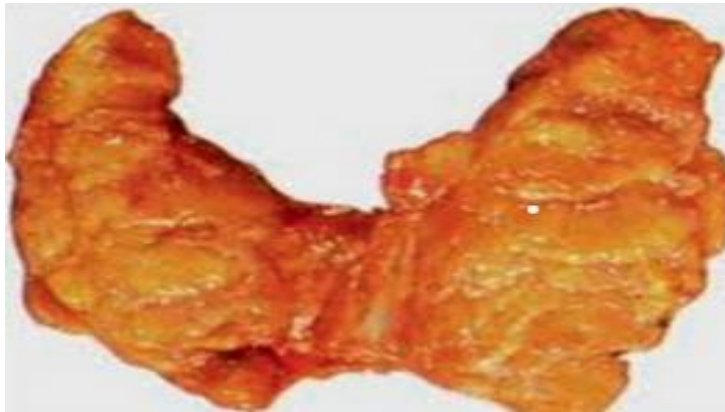
### **2.5. La thyroïdite d' Hashimoto :**

La maladie d' Hashimoto (ou thyroïdite de Hashimoto HT) fait partie du spectre des maladies thyroïdiennes auto-immunes (AITM), elle est caractérisée par la destruction des cellules thyroïdiennes par divers processus immunitaires à médiation cellulaire et anticorps. La maladie a été appelée thyroïdite de Hashimoto, thyroïdite chronique, thyroïdite lymphocytaire, goitre lymphadénoïde et, récemment, thyroïdite auto-immune. Elle est souvent associée à une hypothyroïdie. Elle peut se présenter sous différentes formes, les deux principales sont la forme goitreuse et la forme atrophique. On estime que l'incidence de la thyroïdite de Hashimoto est de 10 à 15 fois plus élevée chez les femmes. Les plus touchés âge l'intervalle est de 30 à 50 ans, l'incidence maximale chez les hommes survenant 10 à 15 ans plus tard, mais elle peut être observée dans n'importe quel groupe d'âge, y compris les enfants.

Dans la maladie de Hashimoto, la glande thyroïde hypertrophiée est généralement diffuse et symétrique, souvent avec un lobe pyramidal bien visible. La consistance est ferme mais pas pierreuse. Il n'y a pas d'extension du processus en dehors de la glande. La surface capsulaire est légèrement lobulée et n'adhère pas aux structures périthyroïdiennes, c'est-à-dire que la glande elle-même est encore distincte du tissu environnant. La surface de coupe est nettement nodulaire. Le tissu impliqué par la thyroïdite de Hashimoto est rosâtre (Figure16) à franchement jaunâtre (Figure17) en couleur et a tendance à avoir une fermeté caoutchouteuse, ressemblant beaucoup à un ganglion lymphatique hyperplasique (**Sakr, 2020**).



**Figure 16: Hashimoto thyroïdite (noter l'élargissement symétrique de la glande et de tissu rosâtre (Sakr, 2020).**



**Figure 17: Hashimoto thyroïdite (noter l'élargissement Symétrique de la glande et de la décoloration jaunâtre) (Sakr, 2020).**

La thyroïdite de Hashimoto 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-TG). Les Ac anti-TPO inhibent l'activité de la TPO et ont une activité cytotoxique sur les thyrocytes entraînant leur lyse et les Ac anti-TG sécrétés sont dirigés vers la thyroglobuline avec laquelle il y a formation de complexes immuns. 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 auto-réactives. 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. Ces mécanismes entraînent la destruction des cellules épithéliales thyroïdiennes (Sakr, 2020).

Étant donné qu'il n'existe actuellement aucun traitement curatif pour la plupart des maladies auto-immunes, les patients sont souvent confrontés à des symptômes débilitants à vie, à une perte de la fonction des organes et des tissus et à des coûts médicaux élevés. Pour de nombreuses maladies auto-immunes, les objectifs des traitements sont de réduire les symptômes chroniques et de réduire le niveau d'activité du système immunitaire tout en maintenant la capacité du système immunitaire à combattre les contaminants étrangers. Les traitements varient considérablement et dépendent de la maladie spécifique et des symptômes. Par exemple, ceux qui souffrent de la thyroïdite d'Hashimoto (Singh, 2016) le traitement repose sur l'administration d'hormones thyroïdiennes de façon à substituer les hormones manquantes. La dose habituellement nécessaire se situe autour de 1 à 1,5 g/kg/j, mais doit de toute façon être adaptée aux dosages de TSH réguliers. La TSH sera contrôlée 6 à 8 semaines après tout changement de posologie. Le traitement doit être initié si la TSH est au-dessus de 10 mUI/L au diagnostic. Si la TSH est entre 5 et 10 mUI/L, le traitement peut être envisagé chez les patients symptomatiques et/ou ayant des anticorps anti-thyroperoxydase positifs ou si le taux de T4 est bas. En-dessous de 5 mUI/L, le traitement n'est pas nécessaire. Le bilan thyroïdien doit néanmoins être contrôlé plusieurs fois par an afin de ne pas méconnaître un passage en hypothyroïdie plus marquée nécessitant alors un traitement, notamment en préconceptionnel. L'évolution se caractérise par une atrophie progressive de la glande, avec apparition ou persistance de l'hypothyroïdie. Une fois initié, le traitement sera donc poursuivi à vie (Sakr, 2020).

### 2.6. La thyroïdite de basedow (Grave de Basedow) :

Traditionnellement, le terme de thyrotoxicose est utilisé pour désigner le syndrome clinique résultant d'une augmentation du taux d'hormones thyroïdiennes circulantes, quelle que soit la source de l'excès d'hormones thyroïdiennes. D'autre part, l'hyperthyroïdie se réfère à une augmentation de la biosynthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes. Ainsi, la thyrotoxicose peut être classée dans la catégorie des hyperthyroïdies. La cause la plus fréquente de thyrotoxicose est la maladie de Basedow, une affection auto-immune causée par des anticorps stimulants dirigés contre le récepteur de la thyrotropine, ou TSH, sur les cellules



folliculaires de la thyroïde. Sa prise en charge n'est pas univoque, notamment en présence de manifestations extra thyroïdiennes Elle prédomine chez la femme, souvent dans un contexte familial de maladie thyroïdienne. Bien qu'elle puisse être observée à tout âge, le pic d'incidence se situe entre 40 et 60 ans. Sa prévalence se situe autour de 2 % de la population féminine. Elle touche moins fréquemment l'homme (prévalence de 0,5 %), l'enfant et le sujet âgé. Elle représente 50 à 80 % des causes d'hyperthyroïdie (**Li et al., 2019**).

Grave de Basedow (GB) est caractérisée par des immunoglobulines thyroestimulantes produites par des lymphocytes B à l'intérieur même de la thyroïde. Les plus courantes sont les anticorps anti-récepteurs de la TSH car elles entrent en compétition avec la TSH au niveau de ses récepteurs membranaires. Ces immunoglobulines de type G (IGG) sont responsables de l'hypertrophie et de l'hyperplasie des thyrocytes. Leur dosage permet d'établir le diagnostic, mais leur taux n'est pas corrélé à l'intensité des signes cliniques. Ces anticorps anti-récepteurs de la TSH ne sont pas les seules immunoglobulines responsables de cette pathologie, il existe par exemple également des anticorps anti-thyroglobuline. Cette maladie peut être déclenchée par un stress ou un traumatisme psychologique, un coup, surtout sur la loge thyroïdienne, une surcharge en iode, une infection virale, bactérienne ou fongique, une modification hormonale telle que la grossesse, la puberté ou la ménopause. Elle évolue habituellement par poussées, même si les formes frustres peuvent parfois se résoudre spontanément (**Li et al., 2019**).

Les symptômes de la maladie de Basedow résultent en partie de l'hyperthyroïdie et en partie de l'auto-immunité. Les patients peuvent présenter divers symptômes liés à l'hyperthyroïdie, notamment un goitre diffus (hypertrophie de la thyroïde), un pouls rapide, une perte de poids et des tremblements. En outre, certains patients atteints de Graves de Basedow présentent des symptômes propres à cette forme d'hyperthyroïdie, notamment une ophtalmopathie (protrusion du globe oculaire hors de l'orbite) souvent observée (figure 18) (**Giovanella, 2016**).



**Figure 18: Exophtalmies basedowiennes (Trobe, 2011).**

Une fois que la question de la thyrotoxicose a été soulevée par l'histoire clinique et l'examen du patient, les données de laboratoire sont nécessaires pour vérifier le diagnostic. Le diagnostic, aidé à estimer la gravité de l'affection et aider à planifier le traitement. L'hyperthyroïdie est confirmée lorsqu'une suppression de la thyrotropine (TSH) (c.-à-d.  $<0,1$  mUI/L) en présence d'un taux de thyroxine libre (FT4) élevé. Cependant, 10 % des patients présentent une augmentation du taux de triiodothyronine totale ou (FT3) libre, Alors que le taux de FT4 est normal et que le taux de TSH est supprimé. Suppression de la TSH, une condition appelée "toxicose de la T3". Les anticorps dirigés contre la thyroglobuline (TG-Ab) et la thyroïdoperoxydase (TPO-Ab) peuvent être présents mais ne sont pas diagnostiqués. Bien que les anticorps du récepteur de la TSH (TR-Ab) sont présents dans le sérum de presque tous les patients.

Les traitements actuels de la maladie de Basedow visent au rétablissement d'une fonction thyroïdienne normale en compensant l'hyperthyroïdie de la maladie. Ceci est soit par médicaments antithyroïdiens, de la radio-iode ou de la chirurgie. La prévalence de chacun de ces traitements varie d'une région à l'autre. Peut être efficace, mais a également des effets secondaires potentiels. Les médicaments antithyroïdiens agissent en interférant avec la synthèse des hormones thyroïdiennes. Ils sont très efficaces pour normaliser les hormones thyroïdiennes, mais seulement 30-35 % des patients traités avec eux connaissent une rémission de la maladie. L'iode radioactif est ingéré sous forme de capsules ou de solutions, qui est absorbé par la thyroïde et provoque la mort localisée du tissu thyroïdien, ce qui permet généralement de contrer l'hyperthyroïdie en 6 à 18 semaines. Enfin, la thyroïdectomie est souvent préférable pour les patients présentant un goitre important ou une ophtalmopathie active (**Giovanella, 2016**).

### 3. Méthodes :

Le présent travail est une étude systématique, dont les mots clés (tableau 01) sont recherchés dans des bases de données comme, Pub Med, NCBI, Google Scholar, Scopus. Les publications prises sont des études observationnelles, systématiques ou Méta-analytiques, publiées entre 2012 et 2021, avec différentes langues (Anglais, Français, Chinois traduit).

**Tableau 1 : Les termes de recherche utilisés dans l'étude systématique.**

| Les mots clés  |  |
|--|--|
| En Français  | En Anglais   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les maladies auto-immunes Thyroïdiennes (MAIT).</li> <li>• Vitamine D.</li> <li>• Cholécalférol.</li> <li>• Maladie d'Hashimoto ou HT et vitamine D</li> <li>• maladie de Basedow et vitamine D.</li> <li>• Hypovitaminose D.</li> <li>• 25hydroxyvitamine D</li> <li>• Anticorps thyroïdiens.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoimmune Thyroid disease (AITD).</li> <li>Vitamin D.</li> <li>• Cholecalciferol.</li> <li>• Hashimoto disease or HT and vitamin D.</li> <li>• Grave disease (GD) or Basedow disease and vitamin D</li> <li>• Hypovitaminosis D.</li> <li>• 25 Hydroxyvitamin D.</li> <li>• Thyroid antibodies.</li> </ul> |

Notre travail est divisée en deux parties principales, la première a traité l'implication de la vitamine D et HT, nous avons essayé dans cette étude préliminaire de voir la présence d'une association entre le taux de vitamine D et HT chez les patients et les témoins (par une valeur de corrélation), et si une supplémentation en vitamine D augmentera le taux de cette dernière et baissera le taux des marqueurs thyroïdiens (TSH, TPO-Ab, TG-Ab) chez les mêmes patients par des études cohortes, la deuxième partie a vérifié l'implication de la vitamine D dans la pathologie de GB, en cherchant la présence ou l'absence d'une association entre la vit

D et GB en premier lieu, puis en s'assurant du rôle bénéfique de la supplémentation de la vit D dans cette pathologie.

Les paramètres pris dans nos études sont : l'auteur, l'année de publication, la durée d'étude, le pays de l'étude, les caractéristiques des participants (l'âge moyen, la taille des échantillons, le pourcentage du sexe féminin), la posologie de la vit D, les concentrations de vitamine D (ng/mL), le pourcentage de carence en vitamine D inférieur à 30ng/ml, et le taux des marqueurs thyroïdiennes.

Les facteurs d'inclusion sont les patients avec Hashimoto (hypothyroïdiens ou euthyroïdiens) avec un TSH supérieurs à 10 mUI/L, T4 inférieure à 4,5 pmol/L, TPOAb positif >40 UI/ml et TGAb positif >100 UI / mL, avec la présence d'un goitre diffus mesuré par échographie. Les patients atteints de maladie de Grave-Basedow (hyperthyroïdie) étaient recrutés sur la base des signes cliniques (antécédents de palpitations, perte de poids et une glande thyroïde légèrement élargie, une ophtalmopathie), et des signes biologiques (faibles taux de TSH et des taux élevés de FT3 et / ou de FT4 avec des TR-Ab, TPO-Ab et / ou Tg-Ab positifs).

Les facteurs d'exclusions sont : tous les patients avec insuffisance cardiaque congestive symptomatique, diabète, insuffisance rénale ou hépatique, les maladies auto-immunes, maladie maligne . Les patients traités avec des médicaments dans les 12 semaines précédant le début de l'étude (à l'exception de la lévothyroxine), ou traités avec des médicaments susceptibles d'altérer le métabolisme de la vitamine D étaient retirés de l'étude. De plus Nous avons aussi éliminé les études qui comprennent les enfants, les femmes enceintes ou allaitantes et les personnes âgés.

L'association est confirmée par la présence d'un chiffre de corrélation  $r$  entre  $-1 < r < 1$  avec une différence significative  $P < 0,05$ .

#### 4. Résultats:

Au total, vingt-sept essais inclus dans notre étude systématique, portés sur les données de 2783 patients atteints de maladies auto-immunes thyroïdiennes (MAIT). Six études cas-témoins étaient analysés afin de vérifier la présence ou non d'une relation, voir une association entre le taux de Vit-D 25 OH et les différents marqueurs thyroïdiens (TSH, T3, T4, TPO-Ab, TG-Ab) chez les patients HT, dans une durée variant de 3 à 12 mois. Nous avons évalué les variations et les hétérogénéités au sein et entre les études à l'aide de la valeur P, Lorsque la valeur  $p < 0,05$  cela indiquait une différence significative entre les deux. L'association entre la vitamine D 25-OH et les différents marqueurs étaient évalués par un coefficient de corrélation, plus le coefficient est proche de 1, plus la relation linéaire positive entre les variables est forte, Plus le coefficient est proche de  $-1$ , plus la relation linéaire négative entre les variables est forte.

L'étude de **Nalbant, 2017** et ses collaborateurs a montré une faible association négative significative entre le taux de vitamine D 25 OH et TG-Ab ( $r = -0,166$ ,  $P < 0.001$ ), (**Ahi et al., 2020**), entre le 25 OH D, TG-Ab et TSH ( $r$  ( Vit D/TG-Ab)=  $-0,261$ ,  $p = 0.001$  /  $r$ (Vit D/TSH) =  $0,108$ ,  $p = 0.008$ ) (**Kim et al., 2016**), entre la vit D 25 OH et TSH ( $r = -0,127$ ,  $p = 0,013$ ). cependant, la corrélation entre la vit D et les auto-anticorps de la thyroperoxydase et de la thyroglobuline reste faible dans les deux études chinoises analysées (**Wenaci et al., 2020**) (**Chao et al., 2020**).

En parallèle, nous avons trouvé une hypovitaminose D inférieure à 30 % chez la moitié de la population étudiée (**MARA et al., 2018, Chao et al., 2020, Wencai et al., 2020**) et chez les 75 % environ de la population dans les travaux restants (**Nalbant et al., 2017, Ahi et al., 2020**) (tableau 2).

Le dosage du taux de la vit-D chez les patients HT par rapport aux témoins en bonne santé a montré une baisse significative chez les patients ( $18,33 \pm 1,39$  vs  $33,44 \pm 2,5$  ng/ml,  $p < 0,001$ ) (**Wencai et al., 2020**) ( $33 \pm 29.6$  vs  $43.7 \pm 26.2$  5 ng/ml,  $p = 0.001$ ) (**Nalbant et al., 2017**) ( $37,9 \pm 19,24$  vs  $39,90 \pm 21,59$  ng/ml,  $P = 0,195$ ) (**Kim, 2016**) ( $26,4$  vs  $28,6$  ng/ml,  $p = 0,1917$ ) (**MARA et al., 2018**) ( $15,8 \pm 6,42$  vs  $16,66 \pm 6,51$  ng/ml,  $P = 0,014$ ) (**Chao et al., 2020**).

**Tableau 2: caractéristiques des études sur la corrélation entre la vitamine D et la maladie d'Hashimoto.**

| Auteurs                        | Taille D'échantillon (F%) | Age          | 25 (OH) D<30ng/ml | corrélation Vit25OHD avec        | Vit 25 (OH) D (ng/ml) |                  | FT3 (Pmol/l) |   | FT4 (Pmol/l)         |                       | TSH (mUI/l)     |               | ANTI-TPO (UI/ml) |                    | Anti-TG (UI/ml) |                   |
|--------------------------------|---------------------------|--------------|-------------------|----------------------------------|-----------------------|------------------|--------------|---|----------------------|-----------------------|-----------------|---------------|------------------|--------------------|-----------------|-------------------|
|                                |                           |              |                   |                                  | T                     | P                | T            | P | T                    | P                     | T               | P             | T                | P                  | T               | P                 |
| Kim (2016) Corré               | n= 369 (84,01%)           | 41,9±14,4    | 50%               | TSH<br>r= -0,127<br>p=0,013      | 37,9 ±19,24           | 39,90 ± 21,59    | /            | / | 23,2 ± 16,7          | 15,5 ± 3,9            | 2,8 ± 6,6       | 5,4 ± 11,9    | 14,3 ± 17,8      | 443,1 ± 735,6      | 16,7 ± 26,6     | 336,6 ± 520       |
|                                |                           |              |                   |                                  | P=0,195               |                  | P=0,000      |   | P=0,000              |                       | P=0,000         |               | P=0,000          |                    |                 |                   |
| Nalbant et al (2017) (Turquie) | n=253 (100%)              | 40,3 ±12,8   | 63,2%             | TG-Ab<br>r = -0,166<br>P < 0.001 | 33 ± 29,6             | 43,7± 26,2       | /            | / | /                    | 2,7 ± 3,9             | 2,4 ± 5,1       | 2,4 ± 1,1     | 130,2 ± 270      | 1,2 ± 1,3          | 76,7 ± 198,2    |                   |
|                                |                           |              |                   |                                  | p=0,001               |                  | p=0,002      |   | p=0,000              |                       | p=0,000         |               |                  |                    |                 |                   |
| MARÇA et al (2018) (Brésil)    | n=88 (93,18%)             | 46,2 (20-66) | 71,8%             | FT4<br>r = 0,25<br>p= 0,0224     | 26,4 (7,6 - 48,2)     | 28,6 (13 - 51,2) | /            | / | 15,44 (6,43 - 23,16) | 15,44 (10,29 - 20,59) | 2,0 (0,6 - 5,0) | 6,3 (0,3- 57) | /                | 571,4 (30 - 3 000) | /               | 677,3 (100 -4000) |
|                                |                           |              |                   |                                  | p=0,1917              |                  | p=0,4510     |   | p<0,0001             |                       | /               |               |                  |                    |                 |                   |



Une prise de cholécalférol à 60000UI/semaine pendant deux mois a montré un taux de vit D qui passe de 33,25ng /ml a 98,52 ng /ml ( $p < 0,001$ ) chez les patients HT dans une étude indienne (**Chaudhary et al., 2016**). Nous avons remarqué une amélioration de l'hypovitaminose observés chez 93% de la population concernée et une hausse de la vitamine D dans 100% des articles analysés. La supplémentation de la vitamine D a permis une amélioration des paramètres thyroïdiens avec une diminution de la TSH, et de TPO-Ab dans 43% des articles analysés et une baisse de TG-Ab dans 28,57% (**Krysiak et al., 2016, Simsek et al., 2016, Chahardoli et al., 2018**).

Le taux de la TSH a diminué dans trois études cliniques ( $3 \pm 2,09$  vs  $1,83 \pm 1,4$  mUI/l avec  $p=0,027$ ) (**Chahardoli et al., 2018**) ( $7,2 \pm 41,5$  vs  $3,4 \pm 1,6$  mUI/l avec  $p < 0,05$ ) (**Pankiv IV et al., 2016**) ( $4,3$  vs  $4,1$  mUI/l avec  $p < 0,05$ ) (**Krysiak et al., 2016**).

Les auto-anticorps thyroperoxydase ont diminué de manière significative dans trois études européennes ( $364 \pm 181$  vs  $290 \pm 116$  UI/ml avec  $p < 0,0001$ ) (**Mazokopakis et al., 2015**) ( $639,1 \pm 127,2$  vs  $319 \pm 724$  UI/ml avec  $p < 0,05$ ) (**Pankiv IV et al., 2016**) ( $1405$  vs  $955$  UI/ml avec  $p < 0,01$ ) (**Krysiak et al., 2016**).

Le deuxième marqueur anti-TG a diminué de manière significative dans deux études ( $1210$  vs  $934$  UI/ml avec  $p < 0,05$ ) ( $192,6 \pm 161,8$  vs  $140,2 \pm 134,3$  UI/ml avec  $p = 0,009$ ) (**Krysiak et al., 2016, Chahardoli et al., 2018**) respectivement ,Cependant, les taux des hormones thyroïdiennes T3 et T4 n'ont pas montré un changement significative dans les travaux analysés (**tableau 3**).



**Tableau 3: caractéristiques des études selon le statut de supplémentation en vitamine D sur les patients atteints d’Hashimoto.**

| Auteurs                             | Taille D'échantillon (F%) | Age        | 25 (OH) D<30ng/ml | 25 (OH) D (ng/ml) |             | FT3 (Pmol/l) |           | FT4 (Pmol/l) |            | TSH (mUI/l) |            | ANTI-TPO (UI/ml) |               | Anti-TG (UI/ml) |            | Type et Dose de vitamine D (UI)   |
|-------------------------------------|---------------------------|------------|-------------------|-------------------|-------------|--------------|-----------|--------------|------------|-------------|------------|------------------|---------------|-----------------|------------|---|
|                                     |                           |            |                   | I                 | F           | I            | F         | I            | F          | I           | F          | I                | F             | I               | F          |   |
| Mazokopakis et al(2015)<br>(Grèce)  | n=186 (82, 6%)            | 35,3 ± 8,5 | 85,3%             | I                 | 45,7 ± 4,3  | I            | /         | I            | /          | I           | 2,5 ± 1,7  | I                | 364 ± 181     | I               | 15,9 ± 5,4 | Cholécalférol 200-4000 UI/J<br>Pendant 4 mois<br>Total : 144000-480000 UI |
|                                     |                           |            |                   | F                 | 14,6 ± 7,2  | F            | /         | F            | /          | F           | 2,4 ± 1,5  | F                | 290 ± 116     | F               | 16,8 ± 7,3 |   |
|                                     |                           |            |                   | p<0.0001          |             |              |           | p=0.54       |            | p>0.0001    |            | p=0.18           |               |                 |            |   |
| Pankiv IV et al (2016)<br>(Ukraine) | n=26 (85%)                | 39,3 ± 6,4 | 94,2%             | I                 | 36,4 (92)   | I            | /         | I            | 16,3 ± 2,1 | I           | 7,2 ± 41,5 | I                | 319 ± 724     | I               | /          | Cholécalférol 2000UI/J<br>Pendant 3 mois<br>Total : 168000                |
|                                     |                           |            |                   | F                 | 16,2 (72,5) | F            | /         | F            | 10,9 ± 3,8 | F           | 3,4 ± 1,6  | F                | 639,1 ± 127,2 | F               | /          |   |
|                                     |                           |            |                   | NM                |             |              |           | (p<0,05)     |            | (p<0,05)    |            | (p<0,05)         |               |                 |            |   |
| Krysiak et al (2016)<br>(Pologne)   | n=16 (100%)               | 34(7)      | NM                | I                 | 64 (10)     | I            | 3,9 (0,5) | I            | 15,4 (2,3) | I           | 4,3 (1,4)  | I                | 1405 (42)     | I               | 934 (415)  | Cholécalférol : 2000UI/J<br>Pendant 6 mois<br>Total : 360000 UI           |
|                                     |                           |            |                   | F                 | 52 (12)     | F            | 4,2 (0,6) | F            | 15,0 (2,6) | F           | 4,1 (1,5)  | F                | 955 (358)     | F               | 1210 (465) |   |
|                                     |                           |            |                   | p<0,05            |             | NM           |           | NM           |            | p<0,05      |            | p<0,01           |               | p>0,05          |            |   |



Pour répondre à notre deuxième problématique qui est l'étude de la présence ou non d'une association entre les taux faibles de vit-D et la maladie de Grave-Basedow et de vérifier l'effet bénéfique de la supplémentation de la vit D chez ces patients, nous avons analysés quatorze études sur la maladie de GB avec un totale de 651 patients, Sept études cas-témoins étaient analysés afin de vérifier la présence ou non d'une association entre le taux de Vit-D 25 OH et les différents marqueurs thyroïdiens (TSH, T3, T4, TPO-Ab, TG-Ab) chez les patients GB, dans une durée qui variait de 1 à 5 mois.

Nous avons observé une faible corrélation négative significative entre le taux de vitamine D et le volume thyroïdien et les taux de TPO-Ab dans quelques études analysés. Une hypovitaminose D inférieur à 30ng/ml est observée chez plus que la moitié de la population étudiée et de faible taux de vitamine D dans toutes les études concernées (**Tableau 4**).

Une faible corrélation négative significative entre le taux de 25 OH D et le volume thyroïdien était observée dans une étude japonaise ( $r = -0,45, P < 0.05$ ) (**Yasuda et al., 2012**), ainsi que dans une autre étude entre le taux de 25OH D et le TR-Ab ( $r(25OH D / TR-Ab) = -0.25, P = 0.036$ ) (**Jie Ma Et al., 2015**).

La corrélation entre la vit-D et les auto-anticorps de la thyroperoxydase et de la thyroglobuline reste faible dans l'étude chinoise  $r(\text{vit-D}/\text{TPO-Ab}) = -0.095$  avec  $p = 0.808$  et  $r(\text{vit-D}/\text{TG-Ab}) = -0.352$  avec  $p = 0.353$  (**wenacai et al., 2020**).

De plus, nous avons observés des faibles taux de vit-D chez les patients HT par rapport aux témoins en bonne santé dans les études suivantes ( $14.4 \pm 4.9$  vs  $17.1 \pm 4.1$  ng/ml avec  $p = 0.05$ ) (**Yasuda et al., 2012**) ( $14,5 \pm 2,9$  vs  $18.6 \pm 5.3$  ng/ml avec  $P < 0.0005$ ) (**Yasuda et al., 2012**) ( $13.67 \pm 4.48$  vs  $26.51 \pm 4.15$  ng/ml avec  $p < 0.001$ ) (**Wang Et al., 2014**) ( $12,70 \pm 5,24$  vs  $16,55 \pm 5,80$  ng/ml avec  $p < 0.001$ ) (**Jie.Ma Et al ., 2015**) ( $19.22 \pm 8.95$  vs  $23.81 \pm 12.46$  ng/ml avec  $p = 0.019$ ) (**Managaraj et al., 2019**).

**Tableau 4: caractéristiques des études sur la corrélation entre la vitamine D et les patients GB.**

| Auteurs                      | Taille D'échantillon (F%) | Age          | 25 OH D< 30 ng/ml | Corrélation 25OHD avec :                   | 25 (OH) D (ng/ml) |              | FT3 (pmol/l) |              | FT4 (pmol/l)  |             | TSH (mUI/L) |   | TPO-Ab (UI/ml) |   | TG-Ab (UI/ml) |   | TR-Ab (IU/ml) |              |
|------------------------------|---------------------------|--------------|-------------------|--|-------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|-------------|-------------|---|----------------|---|---------------|---|---------------|--------------|
|                              |                           |              |                   |  | T                 | P            | T            | P            | T             | P           | T           | P | T              | P | T             | P |               |              |
| Yasuda et al (2012) (japan)  | n=26 (100%)               | 7.3 ± 13.0   | 100%              | volume thyroïdienne<br>r = -0,45<br>P<0.05 | 17.1 ± 4.1        | 14.4 ± 4.9   | /            | /            | /             | /           | /           | / | /              | / | /             | / | 19.9 ± 18.1   | NM           |
| Yasuda et al (2012) (japan)  | n= 36 (100%)              | 37.8 ± 8.1   | 100%              | /  | 18.6 ± 5.3        | 14.5 ± 2.9   | /            | 14.28 ± 2.18 | 15.31 ± 5.66  | 1.92 ± 0.87 | 1.45 ± 1.60 | / | /              | / | /             | / | NM            | 100%         |
| G. Wang Et al (2014) (chine) | n= 32 (40,62%)            | 39.00 ± 8.06 | 56,25%            | /  | 26.51 ± 4.15      | 13.67 ± 4.48 | 4.36 ± 0.92  | 9.67 ± 0.71  | 43.72 ± 10.67 | 2.35 ± 0.04 | 0.06 ± 0.05 | / | /              | / | /             | / | NM            | 28 (87,50 %) |
|                              |                           |              |                   |  | p > 0.001         |              | p > 0.001    |              | p > 0.001     |             | p > 0.001   |   |                |   |               |   |               | NM           |

|   |                                |                                 |  |   |               |
|---|--------------------------------|---------------------------------|--|---|---------------|
| 14,16 (5,81 - 27,92)  | /                              | 137,40 (29,50 - 406,30)         | 19,45 ± 12,12                                    | / | 19,21 ± 10,18 |
|   |                                |                                 |  |   |               |
| p = 0,266   |                                |                                 |  |   |               |
| 57,69 (6,25–225,40)   | /                              | 10,00 (6,18 -15,55)             | /  | / |               |
| 2,78 (2,50–4,79)  | p<0.001                        | P<0.001                         |  |   |               |
| 252,7 (111,40–506,80)   |                                | 158,20 (26,28 - 317,08)         | /  | / |               |
| 4,64 (2,33–6,75)  | P<0.001                        | P<0.001                         |  |   |               |
| 0,002 (0,001–0,003)   |                                | 0,01 (0,00 -0,01)               | 0,05 ± 0,05                                      |   | 0,009 ± 0,003 |
| 2,08 (1,33–2,75)  | P>0.001                        | P<0.001                         | 2,39 ± 1,20                                      |   | 0,358 – 3,74  |
| 45,03 (35,11–51,83)   |                                | 61,14 ± 4,01                    | 72,64 ± 24,80                                    |   | 4,98 ± 2,53   |
| 16,82 (15,89–17,54)   | P<0.001                        | P<0.001                         | 14,73 ± 2,40                                     |   | 0,76 - 1,46   |
| 38,06 (18,61 –46,08)  |                                | 25,02 ± 1,60                    | 22,22 ± 11,25                                    |   | 17,89 ± 9,14  |
| 5,01 (4,73–5,25)  | P<0.001                        | P<0.001                         | 4,23 ± 0,72                                      |   | 2,18 - 3,98   |
| 12,70 ± 5,24  |                                | 33,44 ± 2,5                     | 19,22 ± 8,95                                     |   | 24,06 ± 5,77  |
| 16,55 ± 5,80  | p<0.001                        | P<0.001                         | 23,81 ± 12,46                                    |   | /             |
| NM  |                                |                                 |  |   |               |
| TRAb  |                                |                                 |  |   |               |
| r = -0,25<br>P = 0,036  |                                |                                 |  |   |               |
| 92,86%  |                                | 22%                             | 59,52%   |   | 34,5 %        |
| 40,04 ± 15,24   |                                | 39,79 ± 1,73                    | 35,25 ± 9,70                                     |   | 36,1 ± 11,97  |
| n=70<br>(66,66%)  |                                | n=51<br>(58,82 %)               | n=84<br>(64,28%)                                 |   | n=29 (65,5 %) |
| Jie Ma Et al (2015)<br>(chine)  | Wencai et al (2016)<br>(chine) | Managaraj et al(2019)<br>(inde) | Lee wattanapat MID<br>et al(2021)<br>(Thaïlande) |   |               |
| TPO-Ab<br>r = -0,095<br>p = 0,808<br>TG-Ab<br>r = -0,352<br>p = 0,353<br>TSH<br>r = -0,302<br>p = 0,429 |                                |                                 |  |   |               |
| TRAb<br>r = -0,08<br>P = 0,472<br>volume<br>thyroïdienne<br>r = -0,07<br>P = 0,485                      |                                |                                 |  |   |               |
| TRAb<br>r = -0,148<br>p = 0,443   |                                |                                 |  |   |               |

Les sept études concernant la supplémentation de la vitamine D chez les patients GB ont montré une hausse dans toutes les études analysées, avec une diminution significative des FT3 et FT4 dans 50 % des travaux, une baisse des anticorps anti-récepteur de la thyrotropine anti TR. Cependant le taux de thyrostimuline TSH n'a pas montré un changement significatif dans les travaux analysés (**tableau 5**).

Une prise de cholécalciférol a 4000 UI/J Pendant 12mois a montré un taux de vit D qui passe de 16,4 à 44,4 ng/ml avec  $P < 0,001$ , chez les patients avec GB (**Plazińska et al., 2019**). Nous avons aussi noté une amélioration de l'hypovitaminose chez 80% de la population concernée,

La supplémentation de la vitamine D a permis une amélioration des paramètres thyroïdiens, avec une diminution des taux FT3 et FT4 respectivement dans trois études cliniques (15 vs 4,03 pmol/l) (65,63 vs 21,87 pmol/l) (**Sheriba et al., 2017**) (11,3 vs 4,4 pmol/l) (27,3 vs 17,2 pmol/l) (**Plazińska et al., 2019**) (12,15 vs 3,12 pmol/l) (30,13 vs 15,15 pmol/l) (**Kravchenko et al., 2021**).

Les anticorps anti-récepteur de la thyrotropine anti TR ont diminué de manière significative dans une seule étude (10,2 vs 6,0 UI/ml avec  $p < 0,001$ ) (**Plazińska et al., 2019**).

Le deuxième marqueur les auto-anticorps thyroperoxydase anti-TP ont diminué de manière significative dans une étude polonaise (303,5 vs 177,3 UI/ml avec  $p < 0,001$ ) (**Plazińska et al., 2019**). (**tableau5**).

**Tableau 5: caractéristiques des études selon le statu de supplémentation en vitamine D sur les patients atteints de GB.**

| Auteurs                                    | Age         | Taille D'échantillon (F%) | 25OH D <30 ng/ml | 25 (OH) D (ng/ml) |                  | FT3 (pmol/l) |                | FT4 (pmol/l) |                        | TSH (mUI/L) |                   | TPO-Ab (UI/ml) |                     | TG-Ab (UI/ml) |                  | TR-Ab (UI/ml) |                 | Type et Dose de vitamine D (UI)  |
|--|-------------|---------------------------|------------------|-------------------|------------------|--------------|----------------|--------------|------------------------|-------------|-------------------|----------------|---------------------|---------------|------------------|---------------|-----------------|--|
|  |             |                           |                  | I                 | F                | I            | F              | I            | F                      | I           | F                 | I              | F                   | I             | F                | I             | F               |  |
| alhuzaim et al (2013)<br>(Arabie-saoudite) | 40          | n=1 (100%)                | 100%             | I                 | 10,4             | I            | 6,5            | I            | 22,5                   | I           | 0,01              | I              | 0,19                | I             | 17,3             | I             | positif         | Cholécalciférol<br>4 000 UI-50000UI<br>mois<br>Pendant 12 mois.<br>Total : 48000-600000UI. |
|  |             |                           |                  | F                 | 27,64            | F            | 3,8            | F            | 15,7                   | F           | 3,60              | F              | /                   | F             | /                | F             | /               |  |
| NM   |             |                           |                  |                   |                  |              |                |              |                        |             |                   |                |                     |               |                  |               |                 |  |
| Sheriba et al (2017)<br>(Egypte)           | 31,6 ± 5,7  | n= 40 (62,5%)             | 73,9%            | I                 | 15,2 ± 6,2       | I            | 15 (9,03-22,7) | I            | 21,87(19,30-24,45)     | I           | 0,001 (0,07-0,04) | I              | /                   | I             | /                | I             | /               | Cholécalciférol<br>200 000 UI/mois pendant 3<br>mois<br>Total : 600000 UI                  |
|  |             |                           |                  | F                 | 43,1 ± 6,8       | F            | 4,03 (3,5-4,5) | F            | 65,63<br>(48,26-91,37) | F           | 0,1 (0,025-0,4)   | F              | NM                  | F             | NM               | F             | NM              |  |
| NM   |             |                           |                  |                   |                  |              |                |              |                        |             |                   |                |                     |               |                  |               |                 |  |
| Plazińska et al (2019)<br>(Pologne)        | 49 (33; 60) | n=61 (78,68 %)            | 72,1%            | I                 | 16,4 (12,4-20,2) | I            | 8,5(6,1-14,6)  | I            | 24,4 (17,1-32,8)       | I           | 0,0 (0,0-0,0)     | I              | 181,4(81,1-384,6)   | I             | 120 (19,8-207,4) | I             | 4,6 (1,3- 12,6) | Cholécalciférol 4000 UI /J<br>Pendant 12mois.<br>Total : 1440000 U                         |
|  |             |                           |                  | F                 | 44,4 (39,5-49,5) | F            | 4,4 (3,6-4,9)  | F            | 16,8 (13,6-19,6)       | F           | 1,7 (0,5-6,5)     | F              | 1,78,4 (80,1-329,3) | F             | 153 (30,6-438)   | F             | 2,5 (0,9-6,2)   |  |
| P <0,001                                   |             |                           |                  |                   |                  |              |                |              |                        |             |                   |                |                     |               |                  |               |                 |  |
| P=0,101                                    |             |                           |                  |                   |                  |              |                |              |                        |             |                   |                |                     |               |                  |               |                 |  |
| P=0,621                                    |             |                           |                  |                   |                  |              |                |              |                        |             |                   |                |                     |               |                  |               |                 |  |
| P=0,781                                    |             |                           |                  |                   |                  |              |                |              |                        |             |                   |                |                     |               |                  |               |                 |  |
| P >0,001                                   |             |                           |                  |                   |                  |              |                |              |                        |             |                   |                |                     |               |                  |               |                 |  |
| P <0,001                                   |             |                           |                  |                   |                  |              |                |              |                        |             |                   |                |                     |               |                  |               |                 |  |
| P >0,001                                   |             |                           |                  |                   |                  |              |                |              |                        |             |                   |                |                     |               |                  |               |                 |  |



| Cholestérol 2800 UI/<br>Pendant 9 mois.<br>Total : 756000 UI. | Cholestérol 4000 UI /<br>Pendant 12mois.<br>Total : 1440000 UI | Cholestérol 1383 UI/<br>Pendant 31mois.<br>Total : 1 286190 UI | cholestérol 2000 UI /<br>Pendant 6mois.<br>Total : 360000 UI |
|---|--|--|--|
| 9.2 (4.2–17.2)  | 6.0 (2.1 - 10.5)   | 5.07 (2.94 - 14.60)  | 1.19 [0.57-2.08]   |
| 9.0 (5.6–15.0)  | 10.2 (7.0 - 23.7)  | 7.16 (3.94 - 11.69)  | 17.15 (10.53 - 28.06)  |
| P=0,90  | (p <0,001)   | (p=0.458)  | NM   |
| /   | 95.9 (18.8 - 339.5)  | /  |  |
| /   | 220.0 (72.9 - 348)   | /  |  |
| /   | 177.3 (47.9 - 369.0)   | /  | 294 [167.75 - 500]   |
| /   | 303.5 (77.4 - 480.0)   | /  | 378 [201.5 - 510.25]   |
| 0.0 (0.0–0.0)   | 1.7 (0.4 - 3.8)  | 0.01 (0.01 - 0.01)   | 1.99 [1.45 - 2.61]   |
| 0.0 (0.0 – 0.0)   | 0.0 (0.0 - 0.0)  | 0.01 (0.01 - 0.01)   | 0.009 [0.001 - 0.03]   |
| P=0,31  | 0,781  | (p=0.990)  | NM   |
| 30.2 (22,8 – 37,6)  | 17.2 (14.8 - 19.9)   | 2.62 (1.49 - 3.89)   | 15.15 [13.43 - 16.4]   |
| 31.0 (25.6–38.5)  | 27.0 (20.9 - 32.4)   | 2.72 (1.67 - 3.69)   | 30.13 [27.21 - 38]   |
| P=0,32  | 0,621  | (p=0.693)  | NM   |
| 10.2 (7,6 –14,2)  | 4.4 (3.9 - 5.3)  | 216 (129 - 369)  | 3.12 [2.87 -3.76]  |
| 11.0 (8,9 –15,7)  | 11.3 (8.11 - 5.0)  | 268 (139 - 363)  | 12.15 [9.92 -17.92]  |
| P=0,29  | 0,548  | (p=0.537)  | NM   |
| 22.76   | 56.8 (48.8 - 66.6)   | 25.7 ± 3.6   | 27.92 (23.8 - 30.6)  |
| 17.92   | 22.6 (19.4 -32.0)  | 10.6 ± 5.4   | 14.84 (12.61 - 18.06)  |
| P=0,58  | (p <0,001)   | (p=0.708)  | NM   |
| /   | 35.4%  | 95%  | 50%  |
| n=44 (86,36 %)  | n=65 (67,69 %)   | n=60 (65%)   | n= 52 (76,92 %)  |
| 41 ± 15   | 53 (41 ; 56)   | 41 ± 15  | 37.1 [31.0 – 45.15]  |
| Laugesen (2019)<br>(Danemark)                                 | Plazińska et al (2019)<br>(Pologne)                            | Cho Et al (2020)<br>(Corée)                                    | Kravchenko et al (2021)<br>(Ukraine)                         |

## 5. Discussion :

La thyroïdite auto-immune (AIT) est dérivée de spécifiques réponses immunitaires contre la glande thyroïdienne, généralement caractérisées par une augmentation des taux sériques de TPO-Ab, TG-Ab et TR-Ab. TPO-Ab est considéré comme un spécifique marqueur de l’AIT et est présent chez la plupart des patients atteints d’AIT (> 80%). La TG-Ab est également détectée chez les patients AIT avec des titres élevés, et le TR-Ab est un spécifique marqueur pour la thyroïdite de Basedow. En général, des taux élevés d’auto anticorps thyroïdiens peuvent augmenter le risque de dysfonctionnement thyroïdien (hyperfonctionnement, hypofonction ou les deux) (Wang et al., 2017).

**Tableau 6: Les valeurs de référence des marqueurs thyroïdiennes (Aubart et al., 2020).**

| Les valeurs de référence |   |
|--------------------------|---|
| <b>TSH</b>               | <0.4mUI/L : hyperthyroïdie<br>>4.0mUI/L : hypothyroïdie |
| <b>FT3</b>               | 5.3 - 9.0 pmol/L / 3.5 – 5.9 pg/mL                      |
| <b>FT4</b>               | 12.0 - 23.0 pmol/L / 9.4 – 18.0 pg/mL                   |
| <b>TPO-Ab</b>            | < 34 UI/mL  |
| <b>TG-Ab</b>             | < 115 UI/mL   |
| <b>TR-Ab</b>             | < 15 UI/L   |

Plusieurs chercheurs se dévouent pour trouver une thérapie réduisant les anticorps thyroïdiens. Benevenga et al ont reporté que l’huile de poisson riche en oméga 3 réduit les auto-anticorps thyroïdiens lors de la grossesse et le postpartum (Benevenga et al., 2016). Une méta-analyse conduite par Wichman et al, a montré que les auto-anticorps thyroïdiens se sont significativement réduits après ajout du sélénium chez les patients AIT (Wichman et al., 2016).

La vitamine D a suscité un grand intérêt dans le monde entier pour ses propriétés thérapeutiques dans les maladies auto-immunes. Elle peut supprimer l'inflammation dans les maladies auto-immunes, en agissant sur lymphocytes T et les cellules présentatrices d'antigènes, spécialement les cellules dendritiques, qui jouent un rôle protecteur dans L'AIT (Vondra et al., 2015) (Bizzaro et al., 2015).

Dans ce travail, nous reportons que les patients Hashimoto ont un taux bas de vitamine D, un taux élevé de TSH et les autos anticorps thyroïdiennes TPO-Ab et TG-Ab, ainsi des taux diminués de FT3 et FT4 par rapport aux témoins en bonne santé. D'autres études cliniques ont montré un faible taux de vitamine D chez les patients HT (Tamer G et al., 2011) (Kivity et al., 2011) (Bozkurt et al., 2013) (Bakr HG et al., 2017). Une autre étude de Mansournia et al., 2014 a montré que le niveau de vitamine D présentait une tendance à la baisse chez les patients hypothyroïdiens qui n'avaient pas administré de médicaments spécifiques. Résultat confirmé par une méta-analyse sur vingt études cas-témoins (Wang et al., 2015) et une méta-analyse et Meta-régression sur 27 articles (Stefanić et Tokic, 2018) qui ont révélé que les patients atteints d'HT ont de faible taux de VitD 25 OH par rapport aux témoins, ce qui suggère un rôle de la déficience en vitamine D dans le processus pathologique de l'AIT . Cependant l'ajustement en fonction de la gravité de la maladie, le niveau d'éducation, de la profession ou du revenu est rarement effectué, mettant en évidence une source potentielle d'hétérogénéité entre les patients. Sachant que la vitamine D varie avec l'âge, le sexe et le tabagisme (Stefanić et Tokic, 2018), ce qui explique peut-être la faible association entre le taux de vitamine D et la TSH, TPO-Ab, TG-Ab dans notre étude.

D'autre part la supplémentation en vitamine D a un effet bénéfique chez 90% de nos études, avec amélioration de l'hypovitaminose observé chez 93% de la population concernée. La seule exception c'est l'étude de Simsek et ces collaborateurs qui n'ont montré aucun changement significatif après un traitement à la vitamine D pendant une durée de 1 mois (Simsek et al., 2016). Par contre l'étude italienne a montré de meilleurs résultats du paramètre vitamine D après une supplémentation de cholécalciférol a 50000UI/semaine pendant un mois (villa et al., 2020). Nous pouvant déduire à ce stade que la durée de traitement par la vitamine D 25OH et la posologie sont important pour assurer un bon résultat.

Signalons que la saison de l'étude est importante puisque la synthèse endogène de la vitamine D est influencée par les saisons, une synthèse réduite en période hivernal car l'intensité des UVB diminue pendant cette période et le corps produit moins de vitamine D qu'il n'en faut, par contre au moment de l'été l'intensité des UVB augmente par conséquence une augmentation de production de vitamine D (**Stefanić et Tokic, 2018**) (**Ahi et al., 2020**) (**PIRAUX, 2021**).

Un autre facteur peut être impliqué, c'est les valeurs de base des paramètres thyroïdiens, telles que TSH, les niveaux basaux d'auto anticorps thyroïdiens et les différents niveaux basaux de vit D 25 OH. L'étude ukrainienne a montré une baisse importante de TSH de  $7,2 \pm 41,5$  mUI/l à  $3,4 \pm 1,6$  mUI/l avec  $p < 0,05$  pendant 3 mois après une supplémentation en vitamine D (**Pankiv IV et al., 2016**).

La supplémentation de la vitamine D a montré des résultats fabuleux même chez les enfants. L'étude de **Feng et al.**, a montré une baisse des auto-anticorps dans un service de pédiatrie : TPO-Ab (de 370.32 à 180.84 IU/ml) et TG-Ab (de 123.49 à 116.36 IU/ml) (**Feng et al., 2020**). La supplémentation de vitamine D était aussi bénéfique dans les maladies auto-immunes systémiques, l'étude de **Agmon – Levinet et al., 2013** ont révélé que chez les patients atteints de maladies auto-immunes systémiques et spécifiques à un organe, les taux de vitamine D étaient inférieurs à ceux des sujets en bonne santé et que la supplémentation en vitamine D avait des effets bénéfiques sur les maladies auto-immunes.

Une baisse du taux de vitamine D et de la TSH avec un taux élevé de FT3, FT4, TR-Ab et les autos anticorps thyroïdiennes, fut observée chez les patients présentant la maladie GB dans la quasi majorité de nos études. **Zhang et al., 2015** ont montré une association entre le niveau faible de Vitamine D et les taux de TR-Ab chez les patients GB. L'étude portant sur les enfants atteints de GB a montré de faibles concentrations sériques de 25 (OH) D par rapport aux enfants témoins, avec une association négative entre la vitamine D 25OH, FT3, FT4 et positive avec TSH,  $r = -0.17$ ,  $r = -0.21$  et  $r = 0.14$  respectivement (**feng et al., 2020**).

Comme les niveaux de vitamine D accusent une saisonnalité liée au cycle solaire car 90% de nos besoins en vitamine D sont apportés par notre exposition aux UV (pour la conversion du 7-DHC en pré-vitamine D dans la peau), donc l'effet de la saison d'étude (l'été ou l'hiver) influence directement sur le taux basal de la vitamine D. **Yamashita et al., 2000** ont constaté une forte prévalence de la carence en vitamine D chez les femmes japonaises atteintes de GB, ainsi ils ont également constaté des variations saisonnières de vit-D 25OH chez les patients

atteints de GB, des niveaux élevés ont été observés en été et des niveaux bas ont été observés en hiver.

Par ailleurs la supplémentation en vitamine D semblait bénéfique dans 80% de nos études analysées, par exemple, une hausse de 22,6 ng/ml jusqu'à 56,8 ng/ml fut observée dans l'étude polonaise (**Plazińska et al., 2019**). Une seule étude réalisée par **Laugesen et al., 2019** n'a montré aucun changement significative après un traitement à la vitamine D. cela est dû peut être à la localisation géographique, le Danemark est un pays très faiblement ensoleillé, la synthèse de vitamine D3 sera plus faible aux latitudes élevées car les radiations y sont moins intenses du fait de l'obliquité des rayons et d'une épaisseur d'atmosphère plus importante à parcourir (**Tsiaras et al., 2011**), En plus le taux de TSH basal est trop bas même avant la supplémentation en vitamine D (0.00 mUI/L).

Dans une autre étude de **Pratita et al., 2020**, ils ont confirmé que la supplémentation en vitamine D à un effet bénéfique même chez les enfants avec GB, une dose de 2000UI/j permet l'amélioration du taux de vitamine D de 15.6 ng/l à 23.8 ng/l avec  $p=0.00$  et la TSH de 0.04 mUI/L à 0.14 mUI/L avec  $p=0.00$ .

Quelques différences étaient observées entre les études cliniques, systématiques et méta-analytiques. La durée du traitement, la posologie, la saison de l'étude, la localisation géographique, ainsi que le statut basal des paramètres thyroïdiens semblent jouer un rôle important de divergence de résultats.

L'absence de méthode standardisée pour le dosage de la vitamine D joue aussi un rôle important dans la divergence des résultats (**Hanslik et Bourrion., 2020**).

L'analyse des taux de vitamine D chez les témoins a montré que 70% des témoins en bonne santé apparente ont un taux d'hypovitaminose inférieur à 30ng/ml. La nature de l'alimentation, le temps d'exposition au soleil, la saison et la localisation géographique semblent être des facteurs déterminants pour un taux de vitamine D adéquat, ajoutons à cela l'utilisation excessive des écrans totaux, le type de peau, et la tenue vestimentaire, qui peuvent jouer un rôle dans la baisse de vitamine D (**Annweiler et al., 2016**). Une supplémentation en vitamine D semble être nécessaire même pour les témoins en bonne santé apparente, cela n'empêche l'existence de soucis de santé inconnus.

La carence en vitamine D est observée dans pas mal de pathologie tel le cancer (**Graduateet al., 2018**) le diabète type 2 (**Ait Abderrahmane et al., 2017**), les allergies (**Naghizadeh et al., 2019**), la dépression (**Ikonen et al., 2018**) et le covid-19 (**Giustina, 2021**) (**Yadav et al., 2020**).

Les signes de la carence sont généralement des douleurs musculaires, des vertiges, une prise de poids, des fourmillements, des signes de sècheresse cutanée ou encore provoquer une fatigue inhabituelle.

La carence en vitamine D apparait comme un problème de santé mondial, une prévalence élevée de carence en vitamine D a été signalée dans le monde, par d'études d'Amérique, d'Australie, d'Afrique et d'Asie (**Yasuda et al., 2012**) (**Mazokopakis et al., 2015**) (**Kim, 2016**) (**Chaudhary et al., 2016**) (**Krysiak et al., 2016**) (**Pankiv IV et al., 2016**) (**Simsek et al., 2016**) (**Chahardoli et al., 2018**) (**Managaraj et al., 2019**) (**Wencai et al., 2020**) (**Chao et al., 2020**). Une supplémentation en vitamine D peut s'avérer indispensable dans la majorité des cas. Le docteur Baghli Ilyes, président de la Société algérienne de nutrition et de médecine ortho-moléculaire (Sanmo), a proposé sur la base d'essais observationnels et cliniques sur des populations à haut risque de carence en vitamine D les recommandations suivantes (Tableau 07), en se basant sur les valeurs de références mentionnées au-dessous (tableau 07). Il affirme que toute maladie chronique est associée à un taux de vitamine D < 30ng/ml, Tout pronostic vital engagé est associé à un taux de vitamine D <10ng/ml, pour atteindre l'objectif de guérison, il faut atteindre l'intervalle d'un taux de vitamine D entre 80 et 100 ng/ml.

**Tableau 7: Valeurs de référence du statut vitaminique D (Baghli).**

|                                       | ng/ml           |  |
|---------------------------------------|-----------------|--|
| <b>Carence vitaminique</b>            | < 10            | 200.000ui/j.....10 jours.                          |
| <b>Insuffisance sévère de Vit D</b>   | 10 ≤ Vit D <30  | <20 200.000ui/j.....8 jours<br><30 200.000ui/j 6 j |
| <b>Insuffisance de Vit D</b>          | 30 ≤ Vit D < 80 | < 200.000ui/j 3j.                                  |
| <b>Taux normal</b>                    | 80 ≤ Vit D <120 |  |
| <b>Premier signes d'intoxications</b> | 260             |  |
| <b>Possibilité d'intoxication</b>     | 460             |  |

En résumé, la vitamine D joue un rôle d'immunomodulateur dans les maladies auto-immunes thyroïdiennes. Les premières preuves du rôle particulier de la vitamine D dans les

maladies thyroïdiennes remontent à la fin des années 80 et au début des années 90. **McDonnell et al., 1998** a décrit une homologie intéressante entre le VDR et le récepteur des hormones thyroïdiennes et cinq ans plus tard, **Berg et al., 1994** ont démontré l'expression du VDR sur les cellules thyroïdiennes folliculaires. Le mécanisme moléculaire pour étudier la relation causale entre le taux de vitamine D et la thyroïdite auto-immune est que des récepteurs de la vitamine D ont été trouvés dans le système immunitaire ainsi de nombreuses cellules immunitaires (macrophages, lymphocytes T, B et les cellules dendritiques) sont capables de convertir la 25-hydroxyvitamine D en 1,25-dihydroxyvitamine D et, par conséquent, de fournir des quantités importantes de calcitriol pour des résultats fonctionnels (le calcitriol inhibe la prolifération et la production de cytokines des cellules Th1, diminue l'expression des antigènes de classe II du complexe d'histocompatibilité majeur et induit l'apoptose des cellules B) (**Krysiaket al., 2016**).



### **6. Conclusion :**

L'étude systématique de 27 articles sur la vitamine D 25 OH et les maladies auto-immune thyroïdiennes nous a conduit à conclure que les patients atteints de la maladie d'Hashimoto ont un taux bas de vitamine D, de FT3 et FT4 et un taux élevé de TSH, TPO-Ab, TG-Ab, par rapport aux témoins en bonne santé. Plus que la moitié de la population est concernée par l'hypovitaminose (inférieur à 30ng/ml). Une faible association significative entre le taux bas de vitamine D 25 OH, TG-Ab et TSH est observée dans le tiers des études analysées. De plus on peut assurer qu'il y'a eu un effet positif significatif de la supplémentation en vitamine D sur le statut vitaminique dans la majorité des études analysées, avec une diminution significative des anticorps antithyroïdiennes (TPO-Ab et TG-Ab) et de la TSH.

Pour les patients atteints de la maladie Grave-Basedow, nous avons trouvé une faible association négative significative entre la vitamine D, le TR-Ab, les anticorps antithyroïdiens TPO-Ab et TG-Ab, et le volume thyroïdien dans la moitié des études analysées. D'autre part on peut révéler qu'il y'a eu un impact positif de la supplémentation en vitamine D sur le statut vitaminique dans 70% des études, ainsi qu'une diminution significative des anticorps antithyroïdiennes (TPO-Ab, TG-Ab) et de la TR-Ab dans 50% des travaux. L'analyse des taux de vitamine D chez les témoins a montré que 70% des témoins en bonne santé apparente ont un taux d'hypovitaminose inférieur à 30ng/ml. Cela suscite l'intérêt de la supplémentation en vitamine D avec des méga-dose chez population en bonne santé apparente d'une manière générale et chez la population présentant un dysfonctionnement thyroïdien d'une manière particulière. Une concentration comprise entre 80 et 100 ng/ml de vitamine D est proposée par les spécialistes de la médecine ortho moléculaire pour atteindre l'objectif de la guérison.

### **Références Bibliographiques :**

- 1-** Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamine D dans les maladies auto-immunes systémiques et spécifiques à un organe. Clin Rev Allergy Immunol 2013; 45: 256-66.
- 2-** Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamine D dans les maladies auto-immunes systémiques et spécifiques à un organe. Clin Rev Allergy Immunol 2013; 45: 256-66.
- 3-** Ahi, S, Dehdar, M-R et Hatami, N. (2020). Vitamin D deficiency in non-autoimmune Hypothyroidism: a case-control study. Ahi et al. BMC Endocrine Disorders (2020) <https://doi.org/10.1186/s12902-020-0522-9>.
- 4-** Ait Abderrahmane, S, Sobhi, N, Hatri,S, Chalal , G, Haffal, E, Ararem, E, Aouni, M-A, Kemali, Z, Oudjit,B. 2017. Statut de la vitamine D dans une population de Diabétiques de type 2 âgés de 40 à 80 ans. Batna J Med Sci 2017;4(1):32-36. <https://doi.org/10.48087/BJMSoa.2017.4107>.
- 5-** Alhuzaim, O-N, et Aljohani, N. (2013). Effect of Vitamin D3 on Untreated Grave-Basedew s' disease with Vitamin D Deficiency. Clin Med Insights Case Rep. 2014; 7: 83–85. Doi: 10.4137/CCRep.S13157.
- 6-** Annweiler, Souberbielle, J-C, Walrand, S. 2016. Vitamine D- Etat des lieux établi par le Fonds français pour l'alimentation et la santé. Répéré a [https://alimentation-sante.org/wp-content/uploads/2016/05/20160429\\_EtatDesLieux-VitamineD.pdf](https://alimentation-sante.org/wp-content/uploads/2016/05/20160429_EtatDesLieux-VitamineD.pdf).
- 7-**Anupbiochemist.2018.Synthesis of thyroid hormones. Répéré a <https://www.biosciencenotes.com/synthesis-of-thyroid-hormones/>.
- 8-** Anyetei-Anum, C, Vincent R, Roggero et Lizabeth A Allison. (2018).Thyroid hormone receptor localization in target tissues. Journal of Endocrinology (2018) 237, R19–R34.
- 9-** Armstrong, M; Edinen Asuka; Abbey Fingeret. (2021). Physiology, Thyroid Function. Repéré a [Physiology, Thyroid Function – StatPearls - NCBI Bookshelf \(nih.gov\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557442/).
- 10-** Aubart, M, Colling, S, Debacker, M, Gilson, G, Haag, M, Rolland, I, Lynn Scheibel. (2020). Le bilan biologique thyroïdien en médecine general. Répéré a <https://conseil->

[scientifique.public.lu/dam-assets/publications/examens-laboratoire/Bilan-biologique-thyroidien.pdf](http://scientifique.public.lu/dam-assets/publications/examens-laboratoire/Bilan-biologique-thyroidien.pdf).

**11-** Aurizio, F, Villalta D, Metus P et al. La vitamine D est-elle un acteur ou non de la physiopathologie des maladies thyroïdiennes auto-immunes? *Autoimmun Rev* 2015; 14: 363–369.

**12-** Bakr, HG, Meawed TE. Relevance of 25 (OH) Vitamin D deficiency on Hashimoto's Thyroiditis. *Egypt J Immunol.* (2017) 24:53–62.

**13-** Benvenga, S, Vigo, MT, Metro, D, Granese, R, R. Vita, M. 2016. Le Donne, Type de fish consommé et auto-immunité thyroïdienne pendant la grossesse et le post-partum. *Endocrine* 52 (1), 120-129 (2016).<https://doi.org/10.1007/s12020-015-0698-3>.

**14-** Berg JP, Sandvik JA, Ree AH, Sornes G, Bjoro T, Torjesen PA, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> attenuates adenyl cyclase activity in rat thyroid cells: Reduction of thyrotropin receptor number and increase in guanine nucleotide binding protein Gi<sub>2a</sub>. *Endocrinology.* 1994; 135:595-602.

**15-** Berg, J.P, Liane, K.M.; Bjørhovde, S.B.; Bjørro, T.; Torjesen, P.A.; Haug, E. 1994. Vitamin D receptor binding and biological effects of cholecalciferol analogues in rat thyroid cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1994, 50, 145–150.

**16-** Bikele, D. 2014. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem Biol.* 2014 March 20; 21(3): 319–329. doi:10.1016/j.chembiol.2013.12.016.

**17-** Bozkurt, NC, Karbek B, Ucan B et al. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocr Pract.* 2013; 19: 479-84.

**18-** Chahardoli, R, Akbar, A, Yaraghi, Amouzegar, A, Khalili, K, Zadeh Vakili, Azizi, F. (2018). Can Supplementation with Vitamin D Modify Thyroid Autoantibodies (Anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab) and Thyroid Profile (T3, T4, TSH) in Hashimoto's Thyroiditis? A Double Blind, Randomized Clinical Trial. *Horm Metab Res* 2019; 51: 296–301. DOI <https://doi.org/10.1055/a-0856-1044>.

**19-** Chaudhary, S, Dutta, D, Kumar, M, Saha, S, Mondal, S-A, Kumar, A et Mukhopadhyay, S. (2016). Vitamin D supplementation reduces thyroid peroxidase antibody levels in patients with autoimmune thyroid disease: An open-labeled randomized controlled

trial. (Downloaded free from <http://www.ijem.in> on Wednesday, May 26, 2021, IP: 41.97.90.251).

**20-** Chen S, Sims GP, Chen XX et al. Effets modulateurs de la 1,25- dihydroxyvitamine D3 sur la différenciation des cellules B humaines *Immunol* 2007; 179: 1634-1647.

**21-** Cho, Y-Y et Chung, Y-J. (2020). Vitamin D supplementation does not prevent the recurrence of Grave-Basedew s' disease. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55107-9>.

**22-** Christakos, S, Dhawan, P, Verstuyf, A, Verlinden, L et Carmeliet, G. (2015). Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and Pleiotropic effect. *Physiol Rev* 96: 365–408, 2016. Doi:10.1152/physrev.00014.2015.

**23-** Christakos, S, Shanshan Li, Cruz, J-D et Daniel D. Bikele. (2019). New developments in our understanding of vitamin D metabolism, action and treatment. *Métabolisme Clinique et Expérimental* 98 (2019) 112–120. Repéré à <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.06.010>.

**24-** Cui, X, Gooch, H, Petty, A, John J. McGrath et Eyles. D. (2017). Vitamin D and the brain: Genomic and non-genomic actions. *Molecular and Cellular Endocrinolog* 453 (2017) 131e143. Repéré a <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2017.05.035>.

**25-** Damiano, F, Alessio Rochira, Antonio Gnoni et Luisa Siculella. (2017). Action of Thyroid Hormones, T3 and T2, on Hepatic Fatty Acids: Differences in Metabolic Effects and Molecular Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 744; doi: 10.3390/ijms18040744.

**26-** Evliyaoğlu, O, Acar, M, Özcabı,B, Erginöz,B, Bucak,F, Ercan, Kucur, M. (2015).Vitamin D Deficiency and Hashimoto's Thyroiditis in Children and Adolescents: a Critical Vitamin D Level for This Association? *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7(2):128-133.DOI: 10.4274/jcrpe.2011.

**27-** Feng, Y, Qiub, T, Chenc, H, Weib, Y, Jiangb, X, Zhangb, H et Chend, D. (2020). Association of serum IL-21 and vitamin D concentrations in Chinese children with autoimmune thyroid disease. *Clinica chimica Acta* 507 5(2020) 194-198. Repéré à <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.030>.

- 28-** G. Bizzaro, Y. Shoenfeld, Vitamine D et maladies thyroïdiennes autoimmunes: faits et questions non résolues. *Immunol. Res.* 61 (1-2), 46-52 (2015). <https://doi.org/10.1007/s12026-014-8579-z>.
- 29-** Giovanella, L, (2016). Grave-Basedew s' Disease. DOI 10.1007/978-3-319-22276-9\_6.
- 30-** Giustina, A. 2021. Hypovitaminosis D and the endocrine phenotype of COVID-19. *Endocrine* (2021) 72:1–11. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02671-8>.
- 31-** Graduate, T-G, Fernandes M.Sc, R-C, Graduate, L-V., Schincaglia M.Sc, R-M. , Mota, J-F, Ph.D. b, Marciano S. Nobrega M.Sc. a , Pichard Ph.D. c ., Pimentel Ph.D. 2018. Low vitamin D at ICU admission is associated with cancer, infections, acute respiratory insufficiency, and liver failure. *Nutrition* 60 (2019) 235-240. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.10.018>.
- 32-** Hanslika, T, Bourrionb, B. 2020. Hypovitaminose D : épidémie ou problème de seuil ? *La Revue de médecine interne* 41 (2020) 721–724. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.10.002>.
- 33-** Ikonen, S. Palaniswamy, S. Nordströma, T. Järvelin, M-R. Herzig, K-H, Jääskeläinen, E. Seppälä, J. Miettunen, J. Sebert, S. 2018. Vitamin D status and correlates of low vitamin D in schizophrenia, other psychoses and non-psychotic depression – The Northern Finland Birth Cohort 1966 study. *Psechiatry Research* 279 (2019) 186-194. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.02.060>.
- 34-** Jie Ma, MD, Di Wu, MBBS, Chenyang Li, MD, Chenling Fan, MBBS, Nannan Chao .....et Weiping Teng, MD. (2015). Lower Serum 25-Hydroxyvitamin D Level is Associated with 3 Types of Autoimmune Thyroid Diseases. ISSN: 0025-7974 DOI: 10.1097/MD.0000000000001639.
- 35-** Kim, D, (2016) .Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *HORMONES* 2016, 15(3):385-393.
- 36-** Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M. 2011. Vitamine D et maladies thyroïdiennes auto-immunes. *Cell Mol Immunol* 2011; 8: 243.

- 37-** Krall .EA, Wehler. C, Garcia. RI, Harris .S. 2001.Calcium and vitamin D Supplements reduce tooth loss in the elderly. 2001; 111.
- 38-** Kravchenko, V, Rakov, O ET Kovzun, E. (2021). Status vitamin D in Ukraine patients with Grave-Basedew's Disease. J Endocrinol Thyroid Res 5(5): JETR.MS.ID.555675 (2021). DOI: 10.19080/JETR.2021.05.555675.
- 39-** Krysiak, R, Szkróbka, W et Okopień, B. (2016). The Effect of Vitamin D on Thyroid Autoimmunity in Levothyroxine-Treated Women with Hashimoto's Thyroiditis and Normal Vitamin D Status. 2017 Exp Clin Endocrinol Diabetes. Doi <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-123038>.
- 40-** Landrier, J-F. (2013). Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. OCL 2014, 21(3) D302. DOI: 10.1051/ocl/2014001.
- 41-** Laugesen, D, Malmstroem, S, Ebbehoj, E, Riis, A-L, Watt, T, Klavs Würigler Hansen Rejnmark, L. (2019). Effect of 9 months of vitamin D supplementation on arterial stiffness and blood pressure in Grave-Basedew s' disease: a randomized clinical trial. Endocrine (2019) 66:386–397. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01997-8>.
- 42-** Leewitthanaphat, MD, W.W. Ayurveda, Wor. (2020). Corrélation entre le niveau d'anticorps des récepteurs de la TSH avec le niveau de vitamine D et les hormones thyroïdiennes chez les patients atteints de la maladie de Basedow. Med J. 2021; 65(1): 61-72. <http://dx.doi.org/10.14456/vmj.2021.6>.
- 43-** Legarth, C, Daniela Grimm, Markus Wehland, Johann Bauer et Marcus Krüger. ((2018). The Impact of Vitamin D in the Treatment of Essential Hypertension.. Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 455; doi : 10.3390/ijms19020455.
- 44-** Ma J, Wu D, Li C et al. Un taux sérique inférieur de 25-hydroxyvitamine D est associé à 3 types de maladies thyroïdiennes auto-immunes. Médecine (Baltimore) 2015; 94: e1639.
- 45-** MAKRELOUF, M, (2016). Cours de biochimie 2ème année Médecine. Repéré a [bioch2an16-04 3-hormones thyroïdiennes makrelouf.pdf \(ency-education.com\)](#).

- 46-** Makris, K, Harjit P Bhattoa, Etienne Cavalier, Karen Phinneye, Christophe T. Sempos, Candice Z. Ulmer.....Annemieke C. Heijboer. (2020). Recommandations sur la mesure et l'utilisation clinique des métabolites de la vitamine D et des protéines de de liaison à la vitamine D – Un exposé de position du Comité de l'IFCC sur le métabolisme osseux. *CliniqueChimiqueActa*517(2021)171-197.Repéréà <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.03.002>.
- 47-** Mangaraj, S, Arun K. Choudhury, Basanta M. Swain, Pradosh K. Sarangi, Binoy K. Mohanty, et Anoj K. Baliarsinha. (2019). Evaluation of Vitamin D Status and its Impact on Thyroid Related Parameters in New Onset Grave-Basedew s' Disease- A Cross-sectional Observational Study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019 Jan-Feb; 23(1): 35–39. Doi: 10.4103/ijem.IJEM\_183\_18.
- 48-** Mansournia, N, Mansournia MA, Saeedi S, Dehghan J (2014) L'association entre les taux sériques de 25OHD et la thyroïdite hypothyroïdienne de Hashimoto. *J Endocrinol Invest* 37: 473–476.
- 49-** Mara, I Borges Botelho, Arnaldo Moura Neto, ConceiçãoAparecida Silva, Marcos Antônio Tambascia, Sarah Monte Alegre et Denise Engelbrecht Zantut-Wittmann. (2018). Vitamin D in Hashimoto's thyroiditis and its relation ship with thyroid function and inflammatory status. *Endocrine journal* 2018, 65 (10), 1029-1037.
- 50-** Mazokopakis, E, MD, PhD et Maria G. Papadomanolaki. (2015). is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? *Hell J Nucl Med* 2015; 18(3): 222-227.
- 51-** McDonnell, D.P.; Pike, J.W.; O'Malley, B.W. The vitamin D receptor: A primitive steroid receptor related to thyroid hormone receptor. *J. Steroid Biochem.* 1988, 30, 41–46.
- 52-** Mele, C, Caputo, M, Bisceglia, A, Samà, M-T, M, Zavattaro, Gianluca Aimaretti.....et Paolo Marzullo. (2020). Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Nutrients* 2020, 12, 1444. Doi: 10.3390/nu12051444.
- 53-** Naghizadeha, M-S. Bahrami, A. Mahavar, N . Asghari, A, Fereidouni, M. 2019. Vitamin D and its association with allergic status and serum IgE. *Revue française d'allergologie* 59 (2019) 427–433. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2019.06.004>.



- 54-** Nalbant, A, Gokosmanoglu, F, Cinemre, H, Varim, C, Kaya, T, Ergenc, H. (2017). the Relation between Serum Vitamin D Levels and Hashimoto Thyroiditis in Women. Kuwait Médicale Journal 2017. Doi: 49 (3): 223 – 226.
- 55-** Nermin A. Sheribaa , Abeer A.A. Elewaa , Maram M. Mahdya , Ahmed M. Bahaa El Dina , Nesma A. Ibrahima , Dina A. Marawana et Tahany M. Abd El Moneim. (2017). Effect of vitamin D3 in treating hyperthyroidism in patients with Grave-Basedew s' disease. DOI: 10.4103/ejim.ejim\_10\_17.
- 56-** PANKIV IV. (2016). Effet de l'objet la vitamine D sur le niveau des anticorps à la peroxydase thyroïde chez les patients avec hypothyroïdisme de la genèse auto-immune. UDC 616.153.915-074: 616.12-005.4. DOI: 10.22141 / 2224-0721.5.77.2016.78759.
- 57-** Pirahanchi, Y , Tariq, M-T et Jialal, I. (2021). Physiology, Thyroid. Repéré a Physiology, Thyroid - StatPearls - NCBI Bookshelf (nih.gov).
- 58-** Piraux, A. 2021. Vitamine D et Covid-19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2021.02.012>.
- 59-** Płazińska, MT, Czarnywojtek, A, Nadia Sawicka-Gutajc , Zgorzalewicz-Stachowiak, Barbara Czarnocka , Paweł Gutc .....et Leszek Królicki. (2019). Vitamin D deficiency and thyroid autoantibody fluctuations in patients with Grave-Basedew s' disease – A mere coincidence or a real relationship? Advances in medical sciences 65 (2020) 39- 45 .<https://doi.org/10.1016/j.advms.2019.11.001>.
- 60-** Pratita, P, Arto, K-S et Arto, N-S. (2020). Efficacy of Vitamin-D Supplement on Thyroid Profile in Children with Grave-Basedew s' disease. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. 2020 Aug 25; 8(B):798-801. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2020.4790>.
- 61-** Sakr, M. F. (2020). Hashimoto's disease. Repéré à [https://doi.org/10.1007/978-3-030-48775-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-48775-1_2).
- 62-** Saponaro, F, Alessandro Saba ET Riccardo Zucchi. (2020). An Update on Vitamin D Metabolism. 21,6573. Doi:10.3390/ijms21186573. Repéré à [www.mdpi.com/journal/ijms](http://www.mdpi.com/journal/ijms).
- 63-** Schoindre , V, Benveniste, O, Costedoat-Chalumeau, N. 2013. Vitamin D and autoimmunity. Presse Med. 2013 Oct; 42(10):1358-63. doi:10.1016/j.lpm.2013.06.014.
- 64-** Shahid, M, A. Ashraf et S, Sharma. (2021). Physiology, Thyroid. Repéré a Physiology, Thyroid Hormone - StatPearls - NCBI Bookshelf (nih.gov)

- 65-** Simsek Y, Cakır, Yetmis M, Dizdar OS, Baspınar O et Gokay F. Effects of Vitamin D treatment on thyroid autoimmunity. *J Res Med Sci* 2016; 21:92.
- 66-** Singh, S-P, Wal, P, Wal, A, Srivastava, V, Tiwari, R, et Sharma, R-D. (2016). Understanding autoimmune disease: An update Review. Repéré à <https://www.researchgate.net/publication/318393865>.
- 67-** Sofie, A, Vanherwegen, Mathieu, C et Gysemans, C. (2015). Les effets immunologiques de la vitamine D. repéré a Les effets immunologiques de la vitamine D - Ortho-Rhumato.
- 68-** Soundarrajan, M et Peter A. Kopp. (2019). Chapter 1 Thyroid Hormone Biosynthesis and Physiology. Dans B. S. Harris et J. L. Eaton (dir), *Thyroid Disease and Reproduction* (p1-13). USA. Duke University Medical Center. Repéré à <https://doi.org/10.1007/978-3-319-99079-8>.
- 69-** Tamer G, Arik S, Tamer I, Coksert D. (2011). Insuffisance relative en vitamine D dans la thyroïdite de Hashimoto. *Thyroïde* 1659. 25. Martini LA, Verly E Jr, Marchioni DM, Fisberg RM 21: 891–896.
- 70-** Trobe, J, M.D. (2011). Tout ce que vous devez savoir sur l'exophtalmie. Repéré a [Tout ce que vous devez savoir sur l'exophtalmie - FrMedBook](#).
- 71-** Villa, A, Corsello, A, Cintoni, M, Papi, G, Pontecorvi, A, Maria, S, Corsello et Maria, R, Paragliola. (2020). Effect of vitamin D supplementation on TSH levels in euthyroid subjects with-autoimmune-thyroiditis. *Endocrine* (2020)70:85–91. Repéré à <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02274-9>.
- 72-** Viudez, N, Delavigne, V, Marianne Duperray et Dr Valérie Mazeau-Woynar. (2013). Les traitements des cancers de la thyroïde. Repéré a [Les-traitements-des-cancers-de-la-thyroïde-20131.pdf \(aphp.fr\)](#).
- 73-** Vondra, K, L. Starka, R. Hampl. 2015. La vitamine D et les maladies thyroïdiennes. *Physiol. Res.* 64 (Suppl2), S95-S100 (2015).
- 74-** Wang · Z. Lu · M. Chen · J. Tan · X. Fang. (2014). Serum 25-hydroxyvitamin D predict prognosis in radioiodine therapy of Grave-Basedew s' disease. *J Endocrinol Invest* (2015) 38:753–759. DOI 10.1007/s40618-015-0252-4.
- 75-** Wang, S, Yaping Wu, Zhihua Zuo, Yijing Zhao et Kun Wang. (2017). the effect of vitamin D supplementation on thyroid autoantibody levels in the treatment of autoimmune

thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Endocrine* volume 59, pages499–505 (2018). <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1532-5>.

**76-** Wencai Ke, Sun, T, Zhang, Y, He, L , Wu, Q, Liu, J et Zha, B .(2017). 25-Hydroxyvitamin D serum level in Hashimoto's thyroiditis, But not Grave-Basedew s' diseaseisrelativelydeficient. *The Japan Endocrine Society*, doi: 64 (6), 581-587.

**77-** \_Wichman, J, Winther, KH, Bonnema, SJ L. Hegedus. 2016. Sélénium supplémentation signifiréduit considérablement les niveaux d'auto-anticorps thyroïdiens chez les patients atteints de thyroïdite auto-immune chronique: une revue systématique et une méta-analyse. *Thyroïde*26 (12), 1681-1692 (2016).<https://doi.org/10.1089/thy.2016.0256>.

**78-** Wilkinson, M. (2019). Chapter 6 - Hypothalamic Regulation of Thyroid Function. Dalhousie University, Nova Scotia. DOI: <https://doi.org/10.1017/9781108149938.007>.

**79-** William G. Tsiaras et Martin A. Weinstock. (2011). Factors Influencing Vitamin D Status. *Acta Derm Venereol* 2011; 91: 115–124. Doi: 10.2340/00015555-0980.

**80-** Yadav, S-K, Gaurav, K, Johri, G, Jaiswal, S-K, Jha, C-K, Yadav, N. 2020.A systematic review of the role of hypovitaminosis D in coronavirusdisease-19 (COVID-19) infection and mortality: Is there a role of recommending high dose vitamin D supplementation? *Human Nutrition & Metabolism* 23 (2021) 200120. <https://doi.org/10.1016/j.hnm.2021.200120>.

**81-** Yamashita, H, Noguchi, S, Takatsu, S, Koike, E, Murakami, Watanabe, S, Shinya Uchino, , Yamashita,H and Kawamototo, H. (2000). High Prevalence of Vitamin D Patients with Grave-Basedew s' Diseasesae. *Endocrine Journal* 2001, 48 (1), 63-69.

**82-** Yasuda, T, Okamoto, Y, Hamada, N, Miyashita, K , Takahara, M, Sakamoto, F..... et Shimomura, I. (2012). Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Grave-Basedew s' disease. *Endocrine* (2012) 42:739–741. DOI 10.1007/s12020-012-96796-y.

**83-** Yasuda, T, Okamoto, Y, Hamada, N, Miyashita, K, Takahara, M, Sakamoto, F ..... Et Iichiro Shimomura. (2012). Serum vitamin D levels are decreased in patients without remission of Grave-Basedew s' disease. *Endocrine* (2013) 43:230–232. DOI 10.1007/s12020-012-9789-6.

**84-** Zhang H, Liang L, Xie Z. Low Vitamin D Status is Associated with Increased Thyrotropin-Receptor Antibody Titer in Grave-Basedew s' disease. *Endocr Pract.* 2015; 21:258–263.