



DEPARTEMENT DE BIOLOGIE
MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

Karakache Nadia

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité: Biochimie Appliquée

THÈME

**Statut de la 25(OH)D et l'hypothyroïdie
Au cours de la ménopause**

DEVANT LE JURY

Président : Mr. AIT SAADA.D

MCA

U. Mostaganem

Encadreur : Mr. BEKADA.A

PROFESSEUR

C.U. Tissemsilt

Examineur : Mr. BEKADA.D

MCA

U. Mostaganem

Thème réalisé au Laboratoire d'analyses médicales Dr Ghezal.H

2021-2022

REMERCIEMENTS

Au terme de ce travail, On tient à remercier Dieu le tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience pour achever ce travail.

J'ai l'honneur et le plaisir de présenter ma profonde gratitude et mes sincères remerciements à mon encadrant monsieur Bekada. A pour son précieux aide, ces orientations pour mon encadrement.

Un grand merci à mon enseignant monsieur Dahmouni .S également pour son aide précieux et pour le temps qu'il m'a consacrée, ainsi que le savoir qui ma transmis dans la bonne humeur durant ma préparation de mon mémoire.

Je tiens à remercier monsieur Benabdelmoumen. DJ pour ses orientations précieuses, ainsi de tous leur services sans exception.

Je remercie par ailleurs vivement les membres du jury M. Ait Saada et M. Bekada de nous avoir fait l'honneur de juger notre travail.

Je remercie également Dr. H Ghezal qui m'a acceptée durant toute la période du stage au niveau de son laboratoire des analyses médicales, et merci à tous les membres permanents du laboratoire pour la confiance et l'aide qu'ils m'ont accordés.

Je remercie enfin, tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

DEDICACE

Je dédie ce modeste travail ...

A la flamme Qui éclairait ma vie, à mes chers parents, qui me donnent de l'espoir et l'encouragement, ainsi qu'ils ont œuvrés pour ma réussite, de par leur amour, soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute leur assistance et leur présence dans ma vie. Et surtout merci de me supporter au quotidien. Que Dieu, le tout puissant, vous préserve et vous accorde santé, longue vie et bonheur.

A mes très chers frères, pour leur présence, soutien et encouragements, je vous souhaite de tout cœur beaucoup de réussites, et ensemble on va lever très haut la tête de nos parents.

A toute ma chère grand-mère qui était toujours là pour moi, ainsi à toute ma famille pour leurs perpétuels encouragements et affection.

A toi Ilies, merci d'être dans ma vie, et pour ton reflet soutien que je l'ai senti toujours même si tu étais loin de moi. Et à toute ma belle famille.

A toutes mes copines qui m'inspiraient toujours de la force pour continuer, Quelle chance de vous avoir à mes côtés, merci pour les bons moments passés ensemble, et j'espère que ce n'est que le début d'une belle et longue amitié.

A toute personne chère à moi, Tous ceux qui m'ont soutenu de près ou de loin, me portent dans leur cœur et souhaitent mon bonheur.

Liste des abréviations

1,25(OH)2D : 1,25-dihydroxy-vitamine D ou calcitriol

1 α (OH)ase: 1-alpha-hydroxylase

24(OH)ase: 24-hydroxylase

25(OH)D : 25-hydroxy-vitamine D ou calcidiol

7-DHC : 7-déhydrocholestérol

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ANP: Facteur natriurétique atrial

ARNm: Acide ribonucléique messenger

ATP: Adenosine triphosphate

CaSR: Calcium Sensing Receptor

CREB: Camp-responsive element-binding protein.

CYP 450: Cytochrome P 450

CYP24A1: 24 hydroxylase

CYP27A1: 25 hydroxylase

CYP27B1: 1 α hydroxylase

D2: Ergocalciférol

D2: Désiodase 2.

D3 : Cholécalficérol

DBD DNA : Binding Domain DBP Vitamin D Binding Protein

DIT: Diiodotyrosine.

DMO : Densité Minérale Osseuse

E: Œstrogène.

ELISA : Enzyme-Linked immune Sorbent Assay

FGF23 : Fibroblast Growth Factor 23, facteur de croissance fibroblastique

FSH: Folliculing stimulating hormone.

FT4 : Thyroxine libre.

GH: Growth hormon (Hormone de croissance).

HAS : Haute Autorité de Santé

HT: Hormones thyroïdiennes.

I⁻: l'iodure

I⁰ ou I⁻ : Iode.

I₂: l'iode moléculaire

Mit: mono-3-iodotyrosine

MIT: Monoiodotyrosine.

NA⁺: Sodium.

NCX1: Sodium-Calcium Exchanger 1

NIS : symporteur pour le sodium et l'iode.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PIT1: inorganic phosphate transporter 1

PMCA1b : Plasma Membrane Calcium ATPase 1b

PNNS : Programme National Nutrition Santé

PPAR α : Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha

PPAR γ : peroxisome proliferator-activated receptor γ) PR Polyarthrite Rhumatoïde PTH

Parathormone: PXR Pregnane X receptor RAF Proto-oncogene serine/threonine-protein kinase

RANK: Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B

RANKL: Receptor activator of nuclear factor ligand

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

RT : Récepteurs des hormones thyroïdiennes

rT3 : triiodotyronine reverse

RXR : Retinoid X Receptor

T: Testostérone.

T3 : Tri-iodothyronine.

T4 : Thyroxine.

TCD : Tube contourné distal

THM: Traitement hormonal de la ménopause.

THS: Traitement hormonale substitutif

TPO: Thyroperoxydase.

TRB: Thyroid hormone receptor B.

TRH: Thyrotropin-releasing hormone.

TRHR: Thyroidstimulating hormone receptor.

TSH: Thyroid stimulating hormone

TSI: Immunoglobuline stimulant la thyroïde.

VDR: Vitamin D Receptor

VDRE: Vitamin D Response Elements

VEGF: Vascular endothelial growth factor.

VIP: Vaso-intestinal peptide.

Listes des figures

Figure 01 : Follicule thyroïdien. Coloration : trichrome de Masson modifié Goldner, grossissement x 1000	06
Figure 02 : vascularisation de la thyroïde (Chapuis, 1997)	08
Figure 03 : structure des hormones thyroïdiennes (Feldman et Nelson, 1996).....	09
Figure 04 : Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (Guillem, 2011)	12
Figure 05 : Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes (Dupouy, 1992).....	14
Figure 06 : Régulation des hormones thyroïdiennes (Schlenker, 2012)	16
Figure 07 . Structures chimiques des vitamines D2 et D	27
Figure 08 : Origine endogène de la vitamine D3 (Tsiaras, 2011).....	30
Figure 09 : Hydroxylation rénale de la vitamine D (Souberbielle et Body, 2010).....	33
Figure 10 : Synthèse de la vitamine D	35
Figure 11 : Schéma de la régulation de la synthèse du calcitriol (Molin et al., 2013).	38
Figure 12 : Régulation du catabolisme du calcitriol (Tissandré, 2006).....	39
Figure 13 : Structure et flexibilité conformationnelle du calcitriol.....	40
Figure 14 . Schéma de la régulation transcriptionnelle de l'expression de CYP24A1 par le récepteur de la vitamine D (Holick and G M, 2006). L'hétérodimère RXR/VDR a comme ligand l'acide rétinoïque 9-cis (9CRA). (+) : activation de la transcription du gène de CYP24A1	44
Figure 15 : Schéma de l'absorption digestive du calcium au niveau de l'entérocyte (Courbebaisse, Souberbielle, 2011).....	46
Figure 16 : Schéma de la réabsorption du calcium au niveau du TCD (Courbebaisse, Souberbielle, 2011)	48
Figure 17 : Schéma résumant la régulation hormonale du métabolisme phosphocalcique.	50
Figure 18 : Chronologie schématique de la transition ménopausique (Drapier-Faure et Jamin, 2003)	58
Figure 19 : Evolution de l'histologie ovarienne en fonction de l'âge montrant l'appauvrissement progressif du contenu ovarien en follicules (Gougeon et Rozenbaume, 2016).....	61
Figure 20 : Installation de la ménopause et évolution des niveaux circulants d'inhibine B (InhB), d'œstradiol 17 β (E2) et de FSH durant cette période. D'après (Burger et al., 2008)	63

Figure 21 : Répartition du taux de la vitamine d avant et durant la ménopause Chez la femme.....	74
Figure 22 : valeurs moyennes de TSH selon l'âge chez la femme.....	75
Figure 23 : Valeurs moyennes de FT4 selon l'âge	
Figure 24 : Répartition des trois paramètres (Vit D, TSH, FT4) chez la femme selon l'âge.....	76

Listes de Tableaux

Tableau 1. Principales sources alimentaires de vitamine D (Souberbielle, 2013).....	28
Tableau 02 : Les principaux sites de stockage de la vitamine D (Heaney <i>et al.</i>, 2009)....	30
Tableau 03 : Distribution cellulaire et tissulaire du VDR (Pike, Meyer, 2011)	42
Tableau 04 : Valeurs de référence du statut vitaminique D	53

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1 et 2

Partie I : Etude bibliographique

Chapitre I : la thyroïde

1. Embryologie, histologie et physiologie de la glande thyroïde	5
1.1 Sur le plan anatomique	5
1.2 Sur le plan histologique	5
2 .Vascularisation et innervation de la glande thyroïde	7
2.1. Vascularisation	7
2.1.1 Les artères thyroïdiennes.....	7
2.1.2 Les veines thyroïdiennes	7
2.2 Innervation	7
3. structure des hormones thyroïdiennes	8
4. biosynthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes.....	9
4.1 Captation des iodures par thyrocytes	9
4.2 La synthèse de la thyroglobuline.....	10
4.3 Oxydation des ions iodures	10

4.4 Organification de l'iode	10
4.5 Couplage des radicaux iodotyrosine	11
4.6 Le stockage et libération des hormones thyroïdiennes circulantes	11
5. Le transport et le devenir des hormones thyroïdiennes	12
6. Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes	13
6.1 Site d'action nucléaire	13
6.2 Site d'action extra-nucléaire.....	13
7. métabolisme des hormones thyroïdiennes	14
7.1 La désiodation	14
7.2 La conjugaison	15
7.3 Désamination oxydative	15
8. Régulation de la fonction thyroïdienne	15
8.1 Rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire.....	16
8.2 Rôle de l'iode	17
8.3 Autres facteurs	17
9. Effet multiples des hormones thyroïdiennes	17
9.1 Effet sur le métabolisme	17
9.1.1 Accélération du métabolisme basal	17
9.1.2 Métabolisme lipidique.....	18
9.1.3 Métabolisme protéique	18
9.1.4 Métabolisme glucidique	18
9.1.5 Vitamines	18
9.2 Effet sur la croissance et le développement du squelette	18

9.3 Effet sur l'os	18
9.4 Effet sur le système nerveux	19
9.5 Effet tissulaire	19
10. Hormones thyroïdiennes totales et libres	19
11. Troubles thyroïdiennes	20
11.1 Problème thyroïdien et l'élément auto-immun	20
11.2 L'hypothyroïdie	21
11.2.1 Les principales causes de l'hypothyroïdie	21
11.2.2 Facteurs de risques	22
11.2.3 Les points essentiels du régime alimentaire spécial hypothyroïdie	22
11.3 L'hyperthyroïdie	22
11.3.1 Les principaux symptômes de l'hyperthyroïdie	23
11.3.2 Les principales causes de l'hyperthyroïdie	23

Chapitre II : Vitamine D

1. Historique et source de vitamine D	26
2. Structure	26
3. Origine de la vitamine D	27
3.1 Les sources alimentaires	27
3.2 La source endogène	29
4. Métabolisme de la vitamine D –Régulation	30
4.1 Biosynthèse	30
4.1.1 Transport	30

4.1.2 Hydroxylation hépatique	31
4.1.3 Hydroxylation Rénale	32
4.1.4 Synthèse extra-rénale	34
4.2 Catabolisme de la vitamine D	34
4.3 Mécanisme de régulation	35
4.3.1 Facteurs influençant la formation d'ergocalciférol de cholécalciférol	35
4.3.1.1 Facteurs influençant l'absorption intestinale de la vitamine D d'origine alimentaire	35
4.3.1.2 Facteurs influençant la synthèse cutanée	36
4.3.2 Régulation de la synthèse de la 25 OHD	36
4.3.3 Régulation du calcitriol au niveau rénal	36
4.3.3.1 Régulation de synthèse de 1,25(OH) 2D.....	36
4.3.3.2 Régulation du catabolisme de la 1, 25(OH) D 3	38
4.4 Mode d'action de la vitamine D	40
4.4.1 Conformation du calcitriol	40
4.4.2 Structure du VDR.....	40
4.4.3 Localisation du VDR dans la cellule	41
4.4.4 Localisation du VDR dans l'organisme	42
4.4.5 Action endocrine et autocrine	42
4.4.6 La voie génomique	43
4.4.7 La voie non génomique	44
5. Rôle de la vitamine D et conséquences de l'hypovitaminose D	45
5.1 Hémostasie phosphocalcique et métabolisme osseux	45

5.1.1 Mécanisme d'action	45
5.1.2 Conséquences pathologiques de l'hypovitaminose D au niveau osseux	51
6. les pathologies chroniques	52
7. statut vitaminique	52
7.1 Valeurs de références de la 25OH D sérique	52
8. Méthode de dosage de la vitamine D	54
9. Prévention et traitement d'hypovitaminose D	54
9.1 Optimisation « naturelle » des apports	54
10. hypervitaminose D	54
10.1 Conséquences cliniques	55
10.2 Les traitements de l'intoxication à la vitamine D	55

Chapitre III : physiologie de la ménopause

1. Physiologie de la ménopause	57
1.1 Les différentes étapes de la ménopause	57
1.1.1 La péri-ménopause	58
1.1.2La ménopause.....	59
1.1.3La post ménopause	59
1.1.4	
1.2Les modifications ovariennes au cours de la ménopause	60
1.3 Les modifications hormonales au cours de la ménopause	61
1.3.1Gonadotrophine et inhibine	61
1.3.2Les œstrogènes et la progestérone	62

2. Diagnostic de la ménopause	63
2.1. Péri ménopause	63
2.2 Ménopause confirmée	63
3. Les troubles de la ménopause	64
3.1 A court terme	64
3.2 A long terme	65
3.2.1 Ostéoporose post ménopausique	65
3.2.2 Les risques cardiovasculaires	65
4. Traitement de la ménopause.....	67
4.1 Traitement hormonal de la ménopause	67
5. Interaction entre vitamine D, thyroïde et ménopause	69

Partie II : Matériel et méthodes

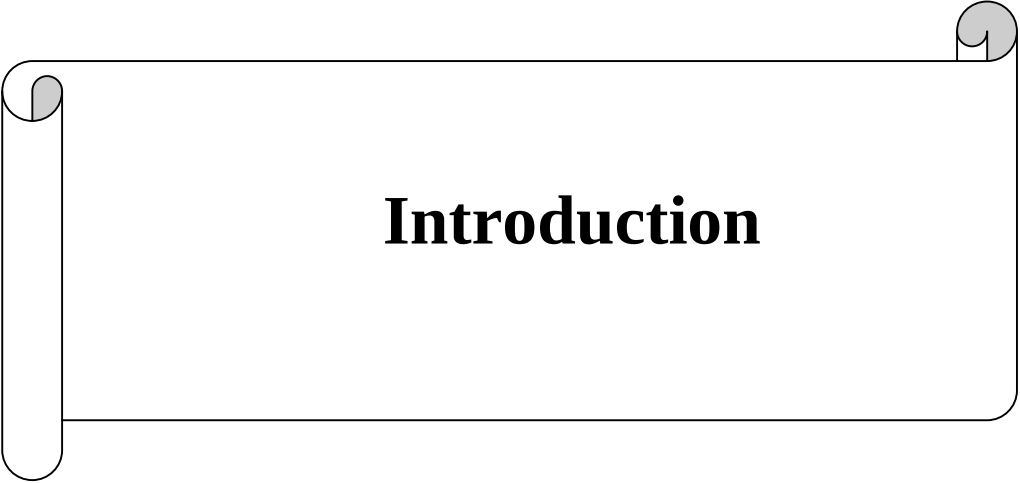
1. L'Objectif principal.....	71
2. l'objectif secondaire	71
3. Lieu d'étude.....	71
4. Population étudiée	71
5. Matériels et méthodes.....	71
5.1 Matériels	71
5.2 Paramètres étudiés	71
5.3 Méthodes	71
5.3.1 Dosage de la 25 (OH) vitamine D.....	71
5.3.2 Dosage du TSH	72

5.3.3 Dosage du FT4	72
5.4 Etude statistique	72

Partie III : Résultats et discussion

1. Résultats	74
1.1 Les dosages hormonaux selon l'âge	74
1.1.1 Dosage de 25 OHD selon l'âge	74
1.1.2 Dosage de la TSH selon l'âge	75
1.1.3 Dosage du FT4 selon l'âge	75
2. Discussion générale	77
2.1. Variations des statuts vitaminique et thyroïdien chez la population de femmes ménopausées étudiées	77
2.2 La pathologie thyroïdienne la plus rencontrée et la fréquence en vitamine D à la ménopause	77
2.3. Risque des maladies parathyroïdiennes chez la femme ménopausée	78
Conclusion	79

Références bibliographiques



Introduction

Introduction :

Afin de garder l'équilibre de l'homéostasie interne, l'organisme vivant obéit aux molécules informatives telles que les hormones qui sont sécrétées par des glandes endocrines déversées la circulation sanguine ou lymphatique dont le but est de réguler de nombreux processus biologiques. Parmi les glandes endocriniennes ; la glande thyroïdienne considérée comme un régulateur très précis de notre homéostasie, elle est responsable de la sécrétion des hormones thyroïdiennes qui jouent un rôle important au bon fonctionnement de toutes les grandes fonctions de l'organisme (**Vierhapper et al., 2000**).

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

Ce n'est qu'au cours des vingt dernières années qu'il s'est avéré que la vitamine D exerce un rôle bien plus complexe et notamment plus ubiquitaire de par la découverte de son récepteur nucléaire spécifique (VDR) dans quasiment tous les tissus de l'organisme citant la glande thyroïdienne.

Il s'agit d'un marqueur de bonne santé et de prise de conscience selon les hautes autorités scientifiques qui jettent de plus en plus la lumière sur la fréquence de l'hypovitaminose D, devenue hélas très étendue en touchant presque 50% de la population mondiale (**Prsone et al., 2013**).

L'insuffisance en vitamine D est devenue une problématique mondiale touchant toutes les tranches d'âge. Pour établir le statut vitaminique D, c'est le dosage de la 25 (OH) D sérique qui est préconisé, s'agissant de la principale forme circulante reflétant les réserves en vitamine D. et dont l'importance est attestée par de nombreux troubles associés à cette carence tels que : des troubles vasomoteurs souvent importants également peuvent être observés tels que l'insuffisance thyroïdienne et l'ostéoporose (**Prsone et al., 2013**).

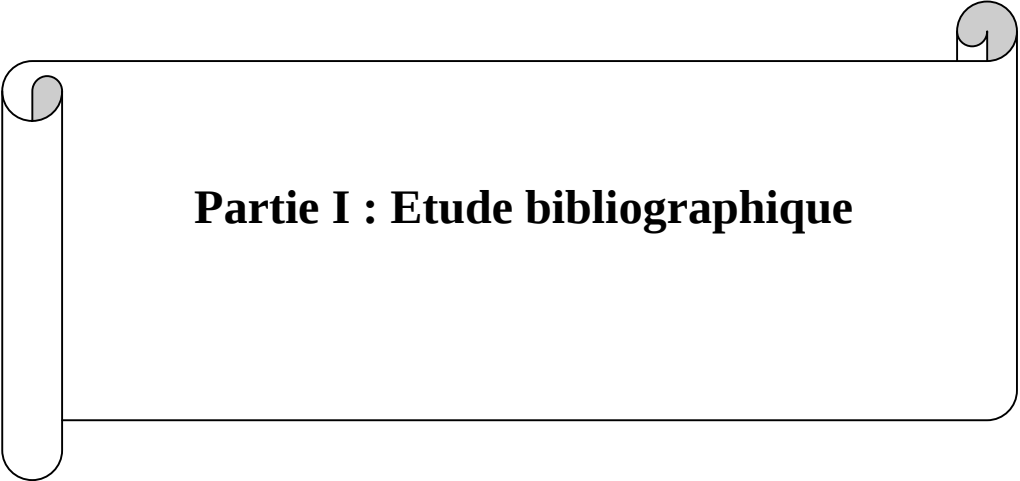
En effet ; l'hypothyroïdie provoque un ralentissement au niveau du métabolisme de base, ce qui peut être à l'origine des perturbations des paramètres métaboliques.

Les femmes risquent beaucoup plus de développer ces maladies à cause des interactions hormonales qu'elles connaissent à différentes périodes de leur vie, en particulier pendant la ménopause (**Micheline, 2012**), qui est un phénomène physiologique naturel, et non

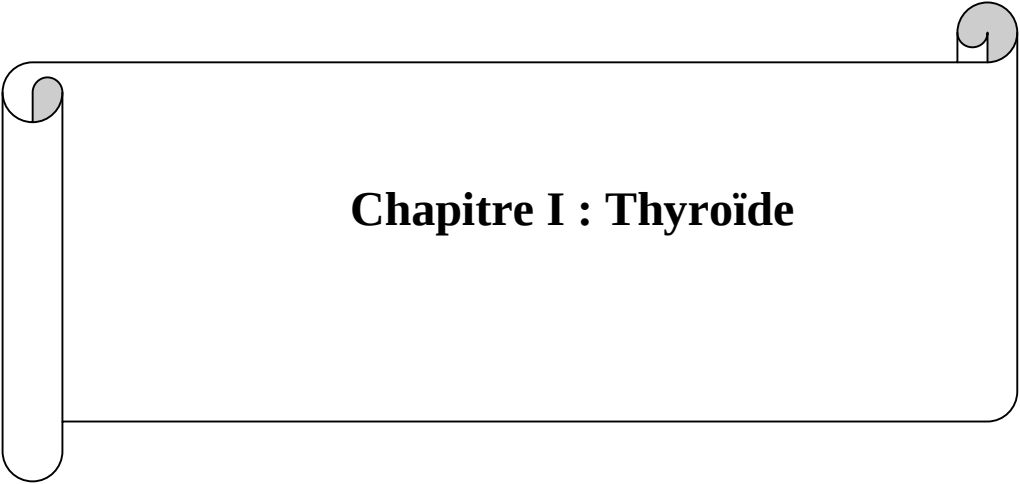
Introduction :

pathologique, se traduit par un arrêt des règles consécutifs à l'épuisement du capital folliculaire chez la femme aux environs de 51 ans, correspondant à la fin de la période reproductive des femmes à différentes périodes de leur vie.

Cette étude s'articule sur quatre chapitres : dont le premier décrit le système thyroïdien et ses différentes pathologies. Le deuxième chapitre, donne un aperçu général sur la vitamine D et son importance dans le corps. Le troisième chapitre décrit la physiologie de la ménopause, enfin le quatrième chapitre établit le lien entre la thyroïde et la vitamine D chez la femme ménopausée.



Partie I : Etude bibliographique



Chapitre I : Thyroïde

Chapitre I : la thyroïde

1. Embryologie, histologie et physiologie de la glande thyroïde :

La formation embryologique de la thyroïde débute au premier trimestre de la grossesse mais la maturation fonctionnelle est beaucoup plus longue. La thyroïde dérive embryologiquement de la migration et de l'invagination d'une portion de l'endoderme du plancher buccal sur la ligne médiane et de l'extension caudale et bilatérale de la quatrième poche pharyngo-branchiale. A sept semaines de développement, la thyroïde migre dans sa localisation définitive à la face antérieure du cou (**Wémeau, 2010**). La synthèse de thyroglobuline débute dès 12 semaines et la maturité structurale de la glande est complète à 18 semaines. La production d'hormones thyroïdiennes devient significative à partir de 20-22 semaines, avec une captation d'iode des cellules folliculaires thyroïdiennes qui augmente et la concentration sérique fœtale de T4 qui commence à s'accroître (**Polak et al., 2001**). Une carence en iode peut causer une hypothyroïdie chez le nouveau né (**Luton et al., 2007**).

1.1. Sur le plan anatomique :

La thyroïde est une glande endocrine (**Lauralee, 2015**) a la forme d'un papillon, mesure 6 cm de haut sur 6 à 8 cm de large. D'un poids de 30 g environ, elle peut prendre jusqu'à 100 g de plus en cas de goitre thyroïdien. Elle est composée de deux lobes plus ou moins verticaux, réunis par un segment horizontal l'isthme thyroïdien large et mince donnant à l'ensemble un aspect en H avec un lobe droit plus volumineux que le gauche. La pyramide de Lalouette qui naît le plus souvent soit de l'isthme, soit du lobe gauche est inconstante. La coloration de la thyroïde est rose, de consistance molle, avec une surface légèrement mamelonnée (**Ellis, 2007**).

1.2. Sur le plan histologique :

Le parenchyme thyroïdien est constitué de multiples unités fonctionnelles appelées follicules d'un diamètre moyen de l'ordre de 200 micromètre (**Lauralee, 2015**) (**Figure 01**). Chaque follicule est entouré d'une lame basale et d'un tissu conjonctif assez fin dans lequel se trouvent de très nombreux capillaires à endothélium fenêtré. En périphérie on retrouve l'épithélium délimitant une cavité (l'espace folliculaire) contenant la substance

colloïde plus ou moins épaisse et plus ou moins abondante qui constitue une réserve d'hormones thyroïdiennes.

En périphérie du follicule, l'épithélium est formé de 2 types cellulaires :

- Cellules folliculaires (thyrocytes) :

Représentent plus de 99% des cellules de la glande, sont assez volumineuse avec un grand noyau, un réticulum endoplasmique granuleux très abondant et un appareil de Golgi volumineux. **(Coujard et al., 1980)**. Il s'agit de cellules bipolaires (pôle basal et pôle apical) à double fonctionnement Endocrine vers la circulation sanguine et exocrine vers la qualité folliculaire **(Lauralee, 2015)** : Elles assurent la synthèse glycoprotéique, synthèse d'hormones thyroïdiennes : T3, T4 au niveau du pôle basal, et assure aussi les fonctions de dégradation : très nombreux lysosomes à l'intérieur de ces cellules au niveau du pôle apical (au contact de la colloïde) et très nombreuses microvillosités ayant des fonctions d'absorption du colloïde. **(Coujard et al., 1980)**.

- Cellules parafolliculaires ou cellules C :

Elles sont moins nombreuses dans l'épithélium folliculaire et beaucoup plus petites. Non concernées par l'activité thyroïdienne, elles ne sont pas en contact avec le colloïde, mais touchent les capillaires. Elles synthétisent un polypeptide appelé la calcitonine ayant un rôle hypocalcémiant dont le stockage est intra cellulaire, et la libération se fait par simple exocytose dans les capillaires voisins **(Hazard et al., 2000 ; Leclère et al., 2001)**.



Figure 01 : Follicule thyroïdien. Coloration : trichrome de Masson modifié Goldner, grossissement x 1000.

2. Vascularisation et innervation de la glande thyroïde :

2.1. Vascularisation : La vascularisation de la thyroïde est assurée par :

2.1.1. Les artères thyroïdiennes :

- L'artère thyroïdienne supérieure, la plus volumineuse, se bifurquant en trois branches : Interne, postérieure et externe, elle donne parfois naissance à l'artère laryngée.
- L'artère thyroïdienne moyenne accessoire, grêle et inconstante.
- L'artère thyroïdienne inférieure, se divise à la face postérieure du pôle inférieur du lobe latéral en trois branches : inférieure, postérieure et interne. **(Chevallier, 2003).**

2.1.2. Les veines thyroïdiennes :

- Veine thyroïdienne supérieure : Parallèle et postérieure à l'artère. Elle se jette dans la veine jugulaire interne.
- Veines thyroïdiennes inférieures : Destinées à la partie basse de la veine jugulaire interne.
- Veine thyroïdienne moyenne : Inconstante, se jette dans la veine jugulaire interne. **(Peter et al., 2003).**

2.2. Innervation :

La thyroïde présente un réseau lymphatique dense **(Figure 02)**, qui lie les 2 lobes et se draine dans des troncs collecteurs médians, qui isolent des zones de drainages droite, gauche et médiane **(Leclère et al., 2001)**. Ce réseau est très riche et les relais très variables, ceci explique les métastases parfois à distance dans les cancers. L'innervation de la glande thyroïde est de nature neurovégétative. Les nerfs proviennent des plexus sympathiques elle est assurée par :

- Le nerf laryngé inférieur ou récurrent : Se détache du nerf vague, en avant de l'artère à gauche et en avant de l'artère sous-clavière à droite, se caractérise par la verticalité superficielle du récurrent gauche.
- Le nerf laryngé externe : Il naît de la division du nerf laryngé supérieur au dessus de la grande corne de l'os hyoïde, son trajet décrit une courbe à la face latérale du muscle cricothyroïdien. **(Chevallier, 2003).**

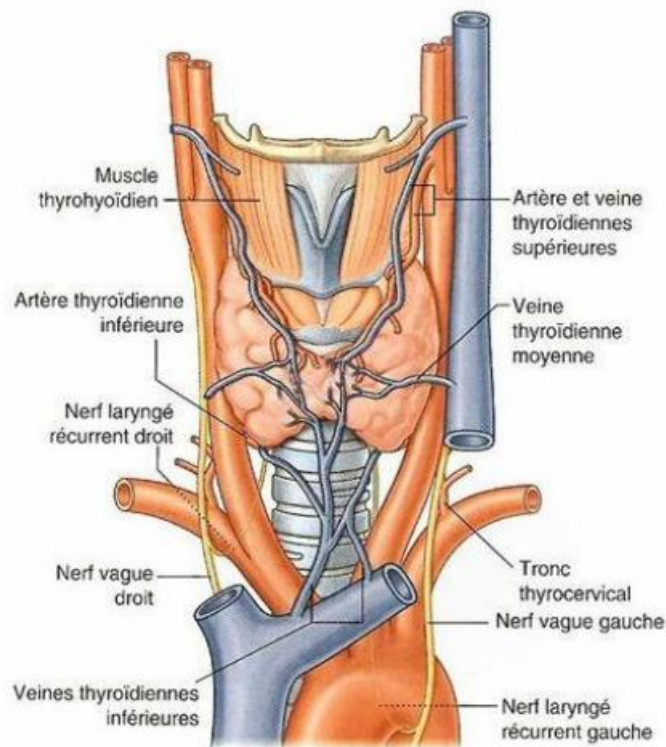


Figure 02 : vascularisation de la thyroïde (Chapuis, 1997)

3. Structure des hormones thyroïdiennes :

Les hormones produites par la glande thyroïde sont dérivées de la forme lévogyre (L) d'un acide aminé, la tyrosine, représentent une même structure organique la thyronine **(Hasard et Perlemuter, 2000)** ; et sont donc caractérisées par la présence des groupements acide (COOH) et amine primaire (NH₂) **(Figure 03)**. Elles contiennent également deux noyaux phénols, appelés anneaux interne et externe. Les six atomes de carbone qui constituent ces noyaux sont numérotés de 1 à 6 dans le sens antihoraire. Sur les anneaux sont branchés trois ou quatre atomes d'iode. Seuls 20 % de la T₃ proviennent de la thyroïde. Le reste est issu de la désiodation de l'anneau externe de la T₄ par les tissus périphériques (foie, rein, muscle, cerveau). **(Guillem, 2011)**.

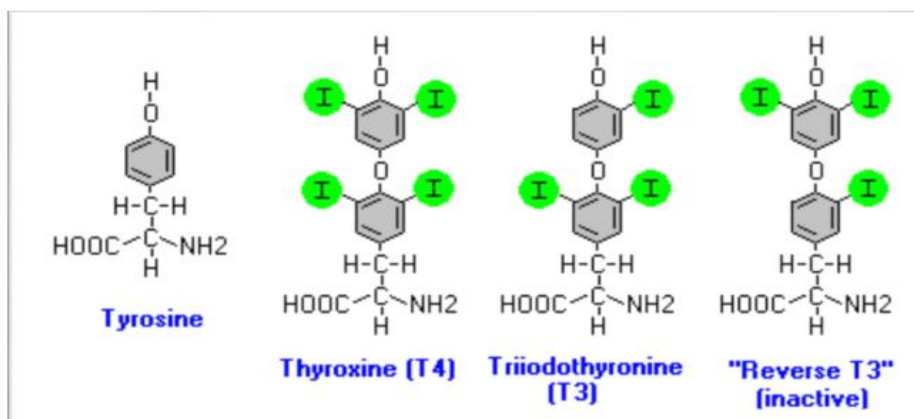


Figure 03: structure des hormones thyroïdiennes (Feldman et Nelson, 1996)

4. Biosynthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes :

L'iode est le constituant essentiel à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Une thyroïde normale en contient environ 10g, principalement sous forme organique puisque moins de 1% se trouve sous forme d'iodure I⁻.

L'apport iode principal est l'alimentation (crustacés et poissons surtout, ou ajoute au sel de table). La quantité recommandée d'iode absorbe par jour dépend de l'âge ou de situations particulières comme la grossesse. Chez l'adulte, l'apport journalier optimal devrait être de 150 µg ; lors d'une grossesse, les besoins augmentent à 200 µg/j. L'enfant, lui, devrait absorber entre 70 et 150 µg d'iode par jour. Il existe également une production endogène d'iode, par désiodation périphérique et intra thyroïdienne des hormones thyroïdiennes. L'iode circule dans le plasma sous forme d'iodure, et est majoritairement éliminé par voie urinaire (60%). Le reste est capté au niveau du pôle basal des thyrocytes ou par d'autres tissus à un moindre degré (glandes salivaires, muqueuse gastrique, placenta, glandes mammaires, etc.) (Leclère *et al.*, 2001 ; Gallois *et al.*, 2008).

- La biosynthèse des hormones thyroïdienne passe par plusieurs étapes :

4.1. Captation des iodures par les thyrocytes :

La première étape est donc celle de la capture d'iodures circulants par les thyrocytes s'effectue de façon active grâce à un symporteur pour le sodium et l'iode appelé NIS (Na⁺/I⁻) (Dohan *et al.*, 2003). Le NIS est une glycoprotéine membranaire de 643 acides aminés, comporte 13 domaines transmembranaires, avec une partie N-

terminale extracellulaire et un domaine C-terminale intracellulaire. Elle possède une grande affinité pour l'iode, mais peut également capter d'autres anions comme le perchlorate (utilisé pour le diagnostic des hypothyroïdies) (**Dohane et al., 2007; Tran et al., 2008**).

Une captation active de l'iode circulant nécessite une pompe Na^+/K^+ -ATP-ase en expulsant des ions sodium et en entrant les ions de potassium. L'iodure contenu dans le thyrocyte migre vers le pôle apical où il est expulsé dans la lumière folliculaire grâce à un transporteur appelé pendrine. Le mécanisme d'entrée des iodures dans le thyrocyte est stimulé par la TSH (Thyroid Stimulating Hormone ou Thyrotrophine) (**Elainen et Katjahoehn, 2015**).

4.2. La synthèse de la thyroglobuline :

La thyroglobuline est une glycoprotéine de 660 KD comportant deux sous-unités identiques de 2800 acides aminés chacune. Sa synthèse a lieu dans le thyrocyte, au niveau du réticulum endoplasmique granulaire, puis les modifications post-traductionnelles au niveau de l'appareil de Golgi suivent d'une libération dans la lumière folliculaire grâce à des vésicules d'exocytose (**Hennen, 2001**).

La TGB (thyroglobuline) à laquelle sont fixés les atomes d'iode est une substance visqueuse appelée colloïde, qui s'accumule et est emmagasinée dans la lumière des follicules thyroïdiens (**Jean, 2007**).

4.3. Oxydation des ions iodures :

L'iodure, une fois arrivé dans le colloïde, est converti et oxydé en I_2 par la peroxydase thyroïdienne ou thyroperoxydase : enzyme à sélénium, puis se fixe sur les noyaux de tyrosine de la thyroglobuline. Sur les 120 résidus tyrosine, seulement 30 à 40 sont iodés pour former des résidus de mono-iodotyrosine (MIT) et de diiodotyrosine (DIT) (**Parez-Martin, 2007**).

4.4. Organification de l'iode :

La transformation de l'iode minéral apporté par l'alimentation qui est capté par la thyroïde en iode organique immédiatement utilisable pour l'hormonosynthèse, se produit en quelques secondes au niveau du pôle apical sous la dépendance d'une peroxydase thyroïdienne. Il s'agit d'une enzyme liée à la membrane qui reconnaît trois

substrats : l'iode, la thyroglobuline et H_2O_2 . Les iodures sont oxydés (par élimination d'électron) et transformés en iode (**Elainen et Katjahoehn, 2015**).

4.5 Couplage des radicaux iodotyrosine :

Toujours dans le colloïde, au sein de la thyroglobuline, et sous l'action de la thyroperoxydase, le couplage MIT + DIT donne la triiodothyronine (T3) et le couplage DIT + DIT pour donner la T4 (**Pérez, 2007**).

4.6 Le stockage et libération des hormones :

La thyroglobuline porteuse d'hormones thyroïdiennes est alors stockée dans la cavité colloïde qui est internalisée dans des vésicules d'endocytose qui fusionnent avec des lysosomes. Sous l'action de la TSH (**Ambert, 2010**) ; La thyroglobuline iodée est alors exportée par endocytose dans le thyrocyte et que l'intérieur de ces vésicules de fusion, migrant vers le pôle basolatéral ou elle subit par action des enzymes lysosomiales, une protéolyse aboutissant à la libération des hormones thyroïdiennes (T3 et T4), de la T3 reverse et des iodotyrosines (mon-iodotyrosines (MIT) et de di-iodotyrosines (DIT)) dans la cellule. L'action des désiodases permet la libération d'iodure endogène intégrera un nouveau cycle hormonal au sien du thyrocyte ou sera éliminé par voie urinaire. Enfin, la T3 et la T4 diffusent à travers la membrane basale pour rejoindre la circulation sanguine générale et atteindre les tissus cibles périphériques par exocytose. (**Figure 04**). (**Massart et corbineau, 2006**).

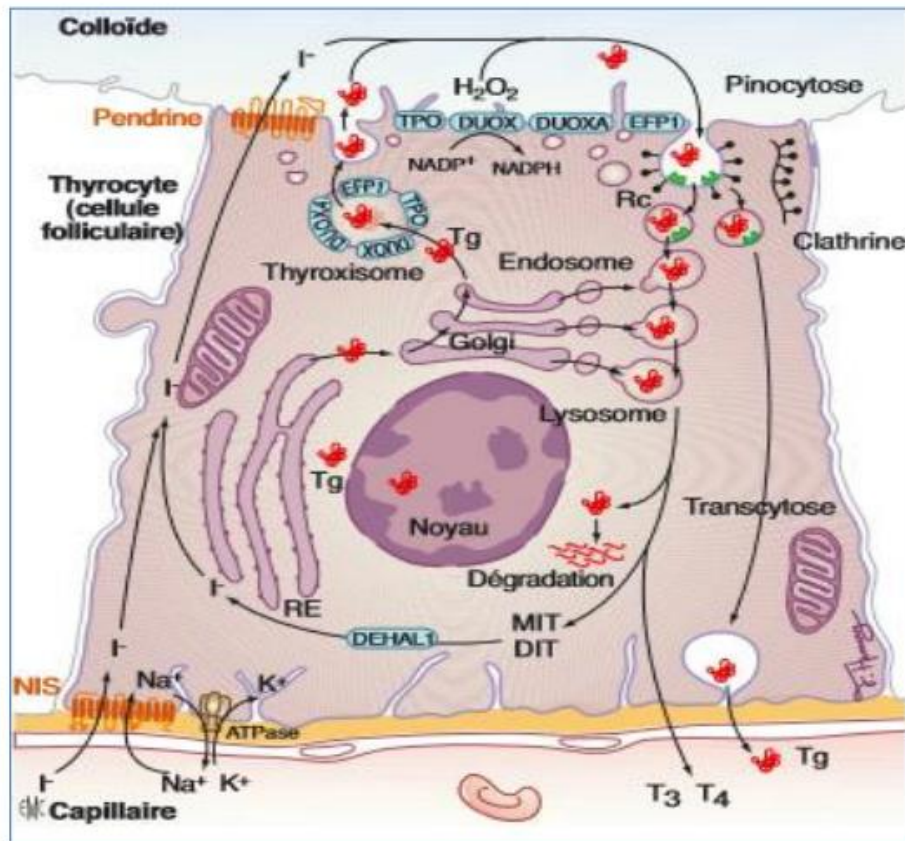


Figure 04 : Biosynthèse des hormones thyroïdiennes (Guillem, 2011).

5. Le transport et le devenir des hormones thyroïdiennes circulantes :

Dès qu'elles sont sécrétées par les thyrocytes, la majeure partie des hormones thyroïdiennes se lie à des protéines plasmatiques de synthèse hépatique : la TBG (Thyroxin Binding Globulin), la TBPA (Thyroxin Binding Pre- Albumine) et l'albumine. Sans protéine de transport, les HT ne pourraient être distribuées de façon efficace dans l'organisme : elles sont trop lipophiles (**Mendel, 1987**).

La fraction libre est la plus petite de toutes : seulement 0,02% du T₄ total et 0,3% du T₃ total n'est pas lié à une ou l'autre des protéines de transport. On considère cette fraction en équilibre constant avec les quantités d'hormones liées, suivant la loi d'action de masse. La TBG (54 kDa) est la principale protéine de transport des hormones thyroïdiennes : elle lie près de 75% de la T₄ dans le sang, même si c'est la protéine de transport la moins concentrée dans le plasma (0,3 µmol/L). C'est donc la protéine avec la plus grande affinité à la fois pour T₄ et pour T₃ (**Janssen et al., 2002**). La deuxième protéine avec une forte affinité pour la T₄ est la TTR, un homotétramère de 55 kDa synthétisé par le foie et les plexus choroïdes. Celle-ci est normalement en

mesure de transporter de 10 à 20% de la T4 totale sanguine, bien que sa concentration soit 15 fois plus élevée que la TBG. Pour terminer, la troisième protéine de transport des hormones thyroïdiennes est l'albumine (67 kDa; HSA, Humanserumalbumin). Celle-ci est la plus concentrée des protéines dans le sang : elle représente plus de 50% du contenu protéique, entre 0,5 et 0,8 mmol/L. L'albumine ne transporte pas plus de 10 à 20% du T4 total, même si elle est 150 fois plus abondante que la TTR et 2000 fois plus abondante que la TBG. Cette protéine est donc celle avec la plus faible affinité pour les HT (**Schuster, 2000**).

Les hormones thyroïdiennes liées aux protéines ne pénètrent pas dans les cellules et sont considérées comme biologiquement inertes. La liaison des hormones thyroïdiennes aux protéines plasmatiques est également responsable de leur persistance dans la circulation générale, reflétée par le temps de demi-vie qui est de 6,5 jours pour la T4 et 2,5 jours pour la T3 et réduit la vitesse à laquelle elles sont absorbées dans les tissus. Donc Les protéines de transport fonctionnent comme un réservoir d'hormones thyroïdiennes circulantes (**Schussler, 2002**).

6. Mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes :

Les HT agissent à deux niveaux (**Figure 05**) :

6.1 Site d'action nucléaire :

La T3 se lie à un récepteur cytosolique nucléotrope ; le complexe entre dans le noyau et participe à la régulation de l'expression génique (**Ryndak-Swiercz, 2010**).

6.2 Site d'action extra nucléaire :

La T3 exerce des actions membranaires avec un effet facilitateur du métabolisme cellulaire (potentialisation des récepteurs adrénergiques et des pompes ioniques, facilitation du passage de substrat énergétiques tels que le glucose et les acides aminés). Elle exerce également des effets au niveau de la mitochondrie avec augmentation de la calorigénèse (**Ryndak-Swiercz, 2010**).

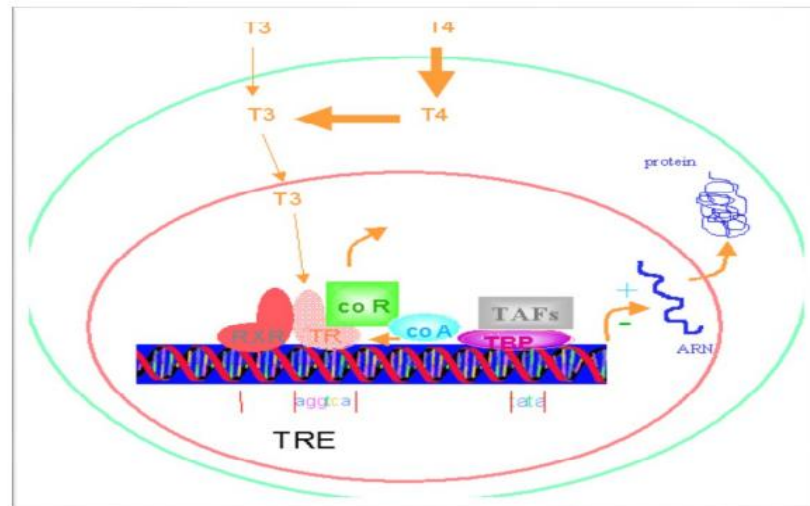


Figure 05 : Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes (Dupouy, 1992)

7. Métabolisme des hormones thyroïdiennes :

Il existe plusieurs voies de dégradation des hormones mais la désiodation est la voie physiologique principale.

7.1 La désiodation :

Les désiodases humaines ont une importance particulière pour la disponibilité des hormones thyroïdiennes (T3 et T4), que ces dernières subissent une réaction de désiodation. T4 peut donner soit la T3 biologiquement active, soit la T3 reverse, biologiquement inactive (**Piketty, 2001**). La T3 alors ne provient que de 20% de la thyroïde et qu'elle est produite à 80% au niveau des cellules cibles par la désiodation de la T4 (**Oecd, 2006**).

La désiodation par 2 types d'enzymes:

- La 5' désiodase qui permet la conversion de T4 en T3 active. Il existe également plusieurs types de cette enzyme: La 5' désiodase de type 1, retrouvée dans le foie, le rein, la thyroïde et de nombreux autres tissus périphériques, est fortement modulée par l'état nutritionnel. La 5' désiodase de type 2 est présente dans le système nerveux central, l'hypophyse et la thyroïde. Son activité est majorée en cas d'hypothyroïdie de façon à couvrir les besoins du système nerveux central en hormones actives.

- La 5 désiodase transforme la T4 en T3 reverse, inactive. L'action de désiodases permet la libération d'iodure endogène qui intégrera un nouveau cycle hormonal au sein du thyrocyte (**Pérez, 2007**).

7.2 La conjugaison :

La conjugaison a lieu au niveau du foie. D'une part la sulfoconjugaison hépatique qui porte surtout sur la T3 et d'autre part la glucuronoconjugaison extra hépatique qui a lieu sur la T4 et ceci par les UDP-Glucuronosyltransférases (UDP-GT). Certains toxiques ont été décrits comme modulant l'activité sulfotransférase hépatique. Ces dérivés conjugués sont excrétés par la voie biliaire puis éliminés par la voie fécale (**Zhou et al., 2011**).

7.3 Désamination oxydative :

La désamination et la décarboxylation de la T3 et de la T4 conduit à l'acide tétraiodothyroacétique ou TETRAC et à l'acide tri-iodothyroacétique ou TRIAC. Ces deux métabolites peuvent subir une désiodation permettant à l'organisme de recycler l'iode (**Zoeller et al., 2005**).

8. La régulation de la fonction thyroïdienne :

La régulation de l'activité thyroïdienne dépend essentiellement de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone) qui stimule la synthèse des hormones thyroïdiennes et la captation de l'iode (**Figure 06**). Elle agit également sur la croissance et le développement des thyrocytes (**Martin, 2010**).

La TSH est une glycoprotéine sécrétée par l'hypophyse, et leur sécrétion est elle-même stimulée par une neurohormone de trois acides aminés, la TRH (Thyrotrophin Releasing Hormone) sécrétée par l'hypothalamus (**Ambert, 2010**).

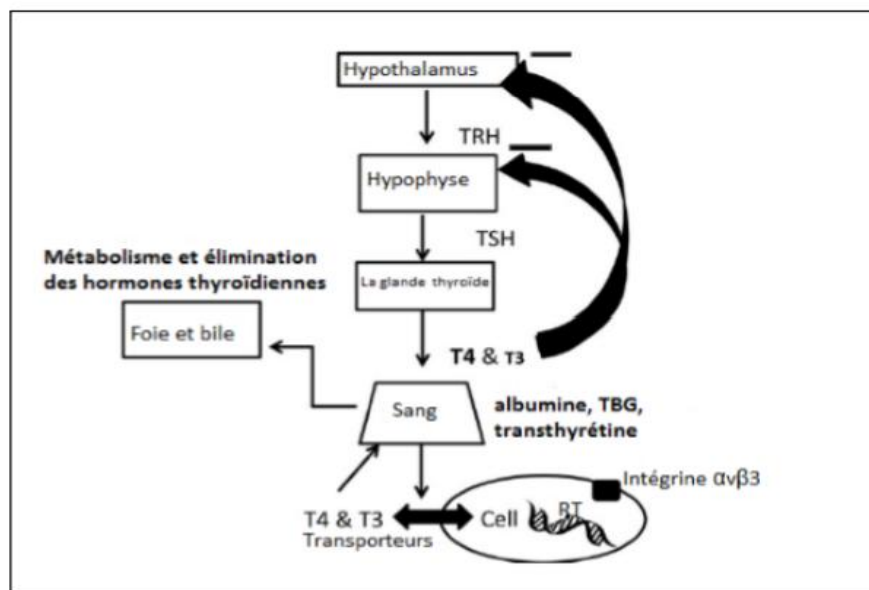


Figure 06: Régulation des hormones thyroïdiennes (Schlenker, 2012)

8.1 Rôle de l'axe hypothalamo- hypophysaire :

L'hypothalamus sécrète une hormone appelée TRH (thyrotropin-releasing hormone) qui module la sécrétion antéhypophysaire de TSH (thyroidstimulating hormone) via le récepteur plasmique couplé à la protéine Gq TRHR (TRH Receptor). La fixation de la TRH au TRHR induit la phosphorylation de ce dernier, puis une activation de la phospholipase C, pour aboutir après la mise en œuvre déphosphorylations en chaîne à l'induction de la synthèse et de la libération de TSH. Les facteurs de transcriptions activés pour induire la synthèse de la sous unité β de la TSH (TSH β) sont essentiellement CREB (cAMP-responsive elementbindingprotein) et Pit-1 (Hashimoto *et al.*, 2000). La TRH influe également sur la glycosylation post-transcriptionnelle de la TSH, nécessaire à sa dimérisation, sa sécrétion et son activité (Furuhashi et Suganuma, 2003).

Les HT sont en mesure de diminuer la synthèse de TRH par l'hypothalamus (le rétrocontrôle négatif) et d'empêcher sa sécrétion vers l'hypophyse par le biais de la désiodase 2 (D2) et des récepteurs aux hormones thyroïdiennes (TRB; Thyroid hormone receptor B). Ainsi, une augmentation des niveaux de T4 ou de T3 sanguins se traduit rapidement en une diminution de TSH sanguin ; une relation claire de type logarithme linéaire inverse est observée entre le T4 sérique libre et la TSH. Ce faisant, ces deux paramètres se révèlent un excellent indicateur de la fonction thyroïdienne. (Van et al, 2011).

8.2 Rôle de l'iode :

La deuxième grande forme de régulation de l'hormonogenèse thyroïdienne est l'effet de l'iode lui-même sur la glande thyroïde. Il s'agit de l'effet de Wolff-Chaikoff : des fortes doses d'iode inhibent l'organification en T3 ou T4 et le couplage des radicaux iodotyrisine. Ce mécanisme a pour objectif de protéger la glande contre des excès soudains d'iode (**Edouard, 2011**).

8.3 Autres facteurs:

Il s'agit de multiples neurotransmetteurs Tels que les signaux activateurs ; les prostaglandines de type E, la noradrénaline, le vasointestinal peptide (VIP), le facteur natriurétique atrial (ou ANP), ou encore l'acétylcholine. Et les signaux extracellulaires comme les facteurs de croissance et des cytokines. Le : vascular endothelial growth factor (VEGF), est un régulateur important de la croissance épithéliale thyrocytaire, de par son intervention dans l'angiogenèse thyroïdienne aussi bien bénigne que maligne (**Klein et al., 2007**).

9. Effet multiples des hormones thyroïdiennes :

La glande thyroïde joue un rôle crucial dans le fonctionnement cellulaire, elle fournit à l'organisme l'énergie lui permettant de fonctionner au mieux, et régule le fonctionnement des organes pour qu'ils « tournent » à la vitesse adaptée. Pour cela, elle synthétise ses hormones. Sous leur forme libre, les hormones thyroïdiennes pénètrent dans le noyau des cellules agissant sur :

9.1 Effets sur le métabolisme :

9.1.1. Accélération du métabolisme basal :

Les hormones thyroïdiennes stimulent la calorigenèse en augmentant la consommation d'oxygène par les cellules grâce à leur action stimulatrice de la croissance et du développement mitochondrial (**Piketty, 2011**).

9.1.2. Métabolisme lipidique:

Les hormones thyroïdiennes stimulent la lipolyse en augmentant la sensibilité des tissus adipeux à la lipolyse, avec une augmentation de l'expression des récepteurs pour le LDL cholestérol, et l'oxydation des acides gras libres. Donc elles exercent un effet hypocholestérolémiant (**Ryndak-Swiercz, 2010**).

9.1.3. Métabolisme protéique:

Les hormones thyroïdiennes augmentent la synthèse protéique mais ont également un effet catabolisant, qui devient prépondérant à doses supra physiologiques (**Ryndak-Swiercz, 2010**).

9.1.4. Métabolisme glucidique:

Les hormones thyroïdiennes sont hyperglycémiantes (Elles majorent l'absorption intestinale de glucides et favorisent la production étagée de glucose) (**Ryndak-Swiercz, 2010**).

9.1.5. Vitamines :

Augmentent le besoin en vitamine hydrosolubles et liposoluble en favorisent la transformation du β -carotène (pigment naturel de couleur orange retrouvé dans les fruits et légumes) en vitamine A (**Bounaud et al., 2000**).

9.2 Effets sur la croissance et le développement du squelette :

Pendant la période fœtale, les HT sont nécessaires à la différenciation et à la maturation osseuse, alors que durant la période postnatale, elles deviennent indispensables à la croissance et continuent de contrôler la maturation et la différenciation osseuse en agissant en synergie avec l'hormone de croissance (GH). Cette dernière favorise la chondrogenèse et la croissance des cartilages, tandis que les HT permettent la maturation et une ossification du cartilage (**Weryha et al., 2011**).

9.3 Effet sur l'os :

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. Par

conséquent, une ostéoporose peut apparaître dans les hyperthyroïdies, réversible au retour à l'euthyroïdie (Quevauvilliers, 2007).

9.4 Système nerveux :

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans le développement et la maturation du système nerveux, notamment dans les processus de migration et de survie des cellules granulaires du cervelet, de développement des neurones et dans l'arborisation dendritique des cellules de Purkinje (Koibuchi, 2003 ; Leonard, 2008).

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. (Quevauvilliers, 2007).

9.5 Effets tissulaires :

➤ Au niveau cardiaque :

Les HT augmentent le débit cardiaque : la T3 et la T4 ont un effet chrono trope (augmentent la fréquence cardiaque), ion trope (augmentent la force de contraction), et dromotrope (facilite la vitesse de conduction) (Quevauvilliers, 2007).

➤ Au niveau musculaire :

Elles contrôlent la contraction et le métabolisme de la créatine, ont une action sur les protéines musculaires, en particulier la myosine. (Pérez-Martin, 2007)

➤ Au niveau digestif :

Elles favorisent le transit intestinal jusqu'à provoquer une diarrhée, elles participent également à la régulation de l'hématopoïèse et du métabolisme du fer (Pérez- Martin, 2007).

10. Hormones thyroïdiennes totales et libres :

La thyroxine est produite en totalité par la glande thyroïde. Sa concentration est un excellent reflet de la production thyroïdienne. La T4 circule dans le sang sous formes

libre (0,02 %) et liée aux protéines vectrices (albumine, transthyréline et TBG). La triiodothyronine est l'hormone la plus active. La majorité de la T3 circulante (80 %) provient de la désiodation de la T4 au niveau des tissus périphériques (foie, rein, muscle, cerveau, etc.). T3 et T3 libres constituent d'abord un reflet de la production périphérique, et leur valeur diagnostique dans l'évaluation de la sécrétion thyroïdienne est limitée (**Herbomez, 2010**).

Les dosages des formes libres ont supplanté ceux des hormones totales trop tributaires des concentrations, et de l'affinité des protéines de transport (modifiés par la grossesse, les traitements ostrogéniques, l'insuffisance rénale). Ces dosages sont actuellement automatisés.

Pour une bonne interprétation, des normes spécifiques à chaque dosage doivent être fournies correspondant aux valeurs à la naissance, pendant la grossesse, et chez les sujets âgés (**Herbomez, 2010**).

11. Les Troubles thyroïdiens :

L'état caractérisé par un fonctionnement normal de la thyroïde s'appelle euthyroïdie.

La thyroïde régule l'intensité de certaines fonctions telles que le cerveau, le cœur, la croissance, etc. Elle est ainsi particulièrement vulnérable au stress, à la ménopause, à la vieillesse, mais aussi à des éléments extérieurs tels que les perturbateurs endocriniens ou l'alimentation.

Les hormones thyroïdiennes permettent en quelque sorte au moteur des cellules et organes de fonctionner de manière équilibrée. Ce moteur fonctionne au ralenti, au cas d'hypothyroïdie (**Perlemuter et Thomas, 2003**).

Cependant, les principaux états qui se présentent dans les maladies thyroïdiennes sont l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie. Les troubles auto-immuns de la thyroïde comme le goitre exophtalmique et la thyroïdite chronique d'Hashimoto peuvent être en cause (**Sophie, 2007**).

11.1.Problèmes thyroïdiens et l'élément auto-immun :

Un système immunitaire sain protège le corps contre les agents pathogènes envahissants tels que les bactéries, les virus, les champignons et les parasites. Il libère des

protéines spéciales appelées anticorps qui identifient et détruisent les envahisseurs étrangers. Mais chez certaines personnes, le fonctionnement du système immunitaire se détraque. Il prend les tissus sains du corps pour des tissus étrangers et commence à les attaquer, créant ainsi une inflammation et endommageant les tissus. Lorsque cette auto-immunité est dirigée vers la glande thyroïde, il en résulte des troubles thyroïdiens auto-immuns.

11.2 L'hypothyroïdie :

Est un problème dans lequel la glande de thyroïde est insuffisante et ne produit pas suffisamment d'hormones thyroïdiennes; c'est une affection qui touche surtout les femmes du fait de l'interaction de la thyroïde et des hormones sexuelles féminines lors de la grossesse, dans la période du postpartum et notamment lors de la ménopause, Il existe deux formes :

- L'hypothyroïdie primaire ou périphérique : est due à un mauvais fonctionnement de la glande thyroïde elle-même.
- L'hypothyroïdie secondaire ou centrale : résultant d'une anomalie hypothalamohypophysaires (**Willem, 2010**).

11.2.1. Les principales causes de l'hypothyroïdie :

La maladie de Hashimoto est la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie (thyroïde sous active). C'est un trouble auto-immunitaire où le système immunitaire crée des anticorps anti-TPO qui attaquent les cellules de la glande thyroïde. Cela provoque une inflammation et altère la capacité de la glande thyroïde à produire des hormones thyroïdiennes, conduisant à l'hypothyroïdie. Dans certains cas très rares, Hashimoto peut également provoquer des symptômes d'hyperthyroïdie (**Duart et al., 2009**).

- Thyroïdite subaigüe de Quervain; une affection banale d'origine virale, atteignant Généralement toute la glande mais pouvant aussi être localisée, et qui se traduit par un état inflammatoire initial dans un contexte grippal avec goitre dur et douloureux.
- Thyroïdite de Riedel (goitre multinodulaire).
- Anomalies de l'hormonogenèse.
- Maladie sous-jacente : Sclérodémie, hémochromatose ;
- Ectopie thyroïdienne à révélation tardive (**Willem, 2010**).

11.2.2. Facteurs de risques :

Les facteurs de risques pour une hypothyroïdie sont :

- le sexe féminin (en particulier après 50 ans).
- la carence alimentaire en iode.
- la grossesse (car les besoins en hormones thyroïdiennes augmentent durant cette période).
- les antécédents personnels ou familiaux de maladies de la thyroïde ou de maladies auto-immunes (diabète de type 1, insuffisance des glandes surrénales).
- des médicaments tels que le lithium, l'amiodarone, les antithyroïdiens utilisés pour traiter l'hyperthyroïdie.
- les tumeurs de l'hypophyse.
- d'autres traitements tels que l'iode radioactif, la chirurgie de la thyroïde, la radiothérapie au niveau du cou ou du cerveau (**Perlemuter et al., 2011**).

11.2.3. Les points essentiels du régime alimentaire spécial hypothyroïdie :

- Adopter une alimentation riche en iode.
- Eviter les aliments goitrogènes.
- Maintenir une bonne hydratation.
- Faire le plein de nutriments nécessaires au bon fonctionnement de la thyroïde.
- Eviter les aliments interférant avec le traitement Lévothyrox.
- Vitamine D : 90% des personnes atteintes d'hypothyroïdie seraient en carence de vitamine D. Il est donc primordial de veiller à avoir un bon apport dans le cadre du régime alimentaire spécifique à l'hypothyroïdie. Les aliments sources de vitamine.

11.3. L'hyperthyroïdie :

Est un problème où votre glande thyroïde surcharge et fabrique plus d'hormones thyroïdiennes que ce dont votre corps a besoin dont la conséquence est la thyrotoxicose qui désigne les états d'hyper-métabolisme secondaire à une élévation indésirable des hormones libres, sans préjuger de leur provenance. Elle se caractérise par une concentration en TSH inférieure à 0,1mU/L. Si cette mesure est associée à un taux de tétra-iodothyronine au-dessus des normales (taux de la T4 sérique libre est compris normalement entre 10 et 23 pmol/L ou 8 à 19ng/L), l'hyperthyroïdie est dite « franche », sinon elle est « sub-clinique »

ou « infraclinique » (**Willem, 2010**). Elle se déclare habituellement chez des adultes âgés de 20 ans à 40 ans. Cela dit, elle peut survenir à n'importe quel âge, et on la voit aussi chez les enfants et les personnes âgées (**Jérôme et Hervé, 2011**).

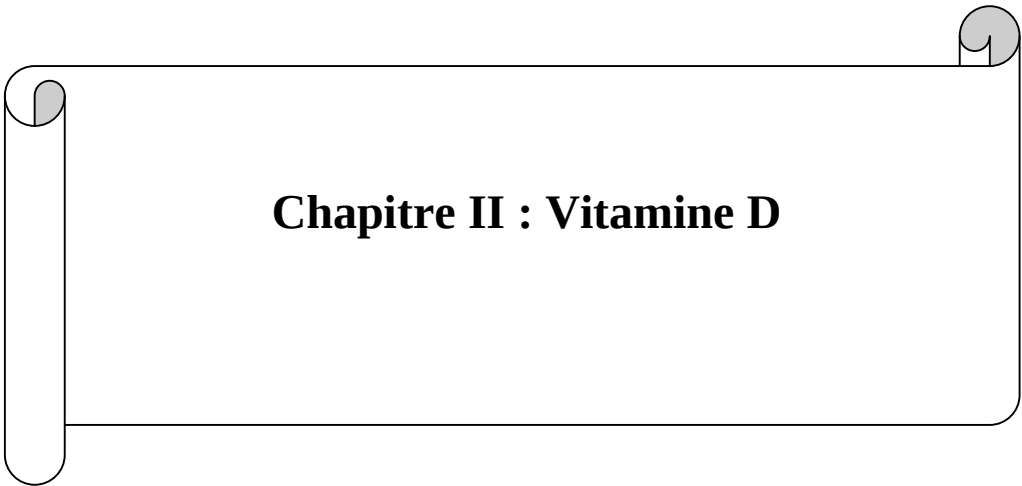
11.3.1. Les principaux symptômes de l'hyperthyroïdie :

- Prise de poids et aménorrhée chez la femme jeune, ou une anorexie chez le sujet âgé.
- Manifestations digestives s'expriment sous forme de diarrhée motrice. Certains patients (environ 20%) présentent une atteinte hépatique d'expression principalement biologique : Cholestase plutôt que cytolysé.
- Certains patients dans les hyperthyroïdies évoluées présentent des manifestations neurologiques : Syndrome pyramidal, neuropathie périphérique (prédominant aux membres inférieurs). Des présentations neuropsychiatriques sont également possibles : modification du comportement et difficultés scolaires chez l'enfant, états antidépresseurs, délirants ou confusionnels.
- Cardiothyroïse est définie comme la présentation cardiaque de l'hyperthyroïdie. Plus fréquente chez les patients âgés qui se manifestent par des tachycardies.
- Anomalies métaboliques peuvent également révéler : hypocholestérolémie, hypercalcémie modérée avec hyperphosphorémie, hyperoestrogénie relative par élévation de SHBG et du rapport oestradiolémie sur testostérone favorisant gynécomastie, trouble de la libido et de l'érection. Chez la femme jeune, l'anovulation, l'aménorrhée sont possibles (**Wémeau, 2010**).

11.3.2. Les principales causes de l'hyperthyroïdie :

- La maladie de Graves est la cause sous-jacente la plus fréquente de l'hyperthyroïdie (thyroïde hyperactive). Il s'agit d'une maladie auto-immune où votre système immunitaire crée des anticorps spécifiques appelés immunoglobulines stimulant la thyroïde (TSI), dirigé contre les récepteurs de la TSH des cellules folliculaires. Et comme leur nom l'indique, ces anticorps stimulent la croissance de la glande thyroïde et produisent trop d'hormones thyroïdiennes. Plus rarement, l'hyperthyroïdie est la conséquence d'un excès de TRH ou de TSH ou d'une tumeur hypersécrétante de la glande thyroïde (**Sherwood, 2015**).

- Goitre multinodulaire : Avec le temps ces goitres peuvent développer des nodules autonomes. On parle alors de goitre multinodulaire toxique, survient en général après 50 ans.
- Nodule autonome solitaire.
- Excès d'iode
- Hyperthyroïdie secondaire ; La TSH est légèrement augmenté plutôt que diminuée, adénome hypophysaire ou syndrome de résistance de l'hormone thyroïdienne rare (**Burman, 2007**).
- Cancer de la thyroïde : se distingue en carcinomes médullaire, carcinomes anaplasiques et carcinome bien différencié. Ce dernier type regroupe le cancer papillaire et le cancer folliculaire, dit aussi vésiculaire (**Marcotte et al., 2012**).
- Cancers bien différenciés : Les plus répandus sont les cancers papillaires (environ 80 % des cancers thyroïdiens), ces structures sont caractérisées par des altérations nucléaires et brodées par une monocouche de cellules, les noyaux ont un grand volume par rapport aux cellules normales, un contour irrégulier et des invaginations cytoplasmiques.
- Cancers moyennement ou peu différenciés : sont retrouvés chez la majorité des patients à mauvais pronostic, il existe quatre sous-types histologiques : les cancers peu différenciés trabéculaires, insulaires, solides et micro folliculaires.
- Cancers indifférenciés ou anaplasique : Ils surviennent de façon brutale chez un patient âgé de plus de 45 ans, souvent à partir d'une tumeur bien différenciée papillaire ou folliculaire (**Kleihues et al., 2004**).



Chapitre II : Vitamine D

Chapitre II : Vitamine D

1. Historique et source de la vitamine D :

Durant la révolution industrielle (XIX^e siècle), une épidémie de rachitisme a frappé la ville de Londres. En 1918, sir Edward Mellanby démontrait que la maladie était attribuable à une carence nutritionnelle. Au cours des années 1920, on découvrait que l'huile de foie de morue pouvait contrer le rachitisme. En 1922, le Dr McCollum isolait le calciférol qu'on nomma plus tard vitamine D.

Mais ce ne fut qu'en 1924 que des chercheurs de deux universités américaines découvraient simultanément que la lumière du soleil était une source de vitamine D (**Martins et Silva, 2007**).

Puis c'est Adolf Windaus qui isole la vitamine D (la D₂, puis la D₃) et qui en détermine la structure moléculaire (prix Nobel de chimie en 1928). La vitamine D est synthétisée pour la première fois en 1952 par le Dr Woodward (prix Nobel de chimie en 1965). En 1964, Norman détecte l'existence de trois métabolites de la vitamine D. Il établira la structure du calcitriol en 1971. En 1968, De Luca isole une substance active sérique : la 25(OH) D, considérée comme reflétant le statut vitaminique D de l'individu. S'en suit alors une longue série de découvertes : le calcitriol, sa synthèse, son métabolisme et ses implications physiopathologiques, son récepteur nucléaire, sa protéine plasmatique porteuse, puis en 2010 la publication d'une carte de son activité à l'échelle du génome (**Briot et al., 2009**).

2. Structure :

La vitamine D est un terme générique désignant tous les sécostéroïdes présentant une activité anti-rachitique. Elle fait partie du groupe des pro-hormones liposolubles stéroïdiennes (**Briot et al., 2009**). Elle est, liposoluble, dégradée par la lumière et l'oxygène, stable jusqu'à 38°C (**Figure 07**). Chez l'homme elle existe sous deux formes :

- la vitamine D₂ ou ergocalciférol, d'origine végétale, produite sous l'effet des rayons ultraviolets à partir de l'ergostérol (stérol extrait de l'ergot de seigle).
- la vitamine D₃ ou cholécalciférol, d'origine animale produite à partir de l'irradiation du 7- déhydrocholestérol (7-DHC).

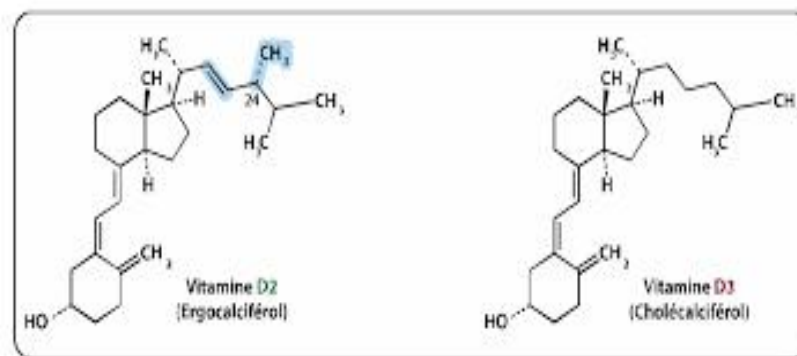


Figure07. Structures chimiques des vitamines D2 et D3

Les vitamines D2 et D3 diffèrent uniquement par un groupement méthyle en C24 et une double liaison en C22 (**Holick, 2007**).

Le terme calciférol désigne les deux molécules qui, chimiquement proches, ont la même activité biologique chez l'homme. Ainsi l'appellation vitamine D concerne indifféremment la forme D2 ou D3.

Cependant, cette activité commune ne se déroule pas avec la même intensité : la forme D3 est dotée d'une efficacité trois fois plus importante que la forme D2. Ceci devra être pris en compte dans le calcul des posologies de supplémentation (**Mistretta et al., 2008**).

3. Origines de la vitamine D : La vitamine D a une double origine :

- **exogène** : l'alimentation, y compris les suppléments, apporte D2 et D3.
- **endogène** : synthèse cutanée de la forme D3 uniquement.

3.1 Les sources alimentaires :

Seulement 10 % à 20% de la vitamine D circulante proviennent de l'alimentation (en dehors de toute supplémentation) (**Briot et al., 2009**). Celle-ci contient de la vitamine D2 et de la vitamine D3 qui seront absorbées au niveau intestinal.

On retrouve la vitamine D2 dans les champignons (shiitake sec, bolet), les levures, les céréales (formes peu courantes dans notre alimentation) (**Mistretta et al., 2008**). Les sources alimentaires de vitamine D3 sont principalement les poissons gras de mer (morue, sardine, flétan, saumon), foies d'animaux, jaune d'œufs, margarine, beurre, fromage (**Tableau 1**).

Tableau 01. Principales sources alimentaires de vitamine D (Souberbielle, 2013) :

Aliment	Teneur en UI par 100 g
Vitamine D2	Vitamine D2
Shitaké séché	80 -1 000
Bolets secs / morilles sèches	130
Vitamine D3	vitamine D3
Huile de foie de morue	8 000 -10 000
Huile de flétan	900
Hareng, saumon, thon sauvage	600 – 800
Saumon d'élevage	280 – 400
Sardine à l'huile en boîte, maquereau	300 – 450
Truite, thon en boîte, flétan, huître	120 – 320
Sole, brochet	80
Foie de veau	20
Jaune d'œuf	120 -320
Beurre	50
Fromage	10 à 40
Lait entier en poudre	15
Lait entier	1
Laitages ou céréales enrichis en vitamine D	50

La teneur en vitamine D présente dans les aliments ou dans les médicaments peut être exprimée en Unités Internationales (UI) ou en microgramme (μg) : 1 UI = 0,025 μg ou 1 μg = 40 UI.

L'apport alimentaire quotidien en vitamine D d'un régime normalement équilibré est insuffisant pour satisfaire les besoins en vitamine D (Cogan, 2011).

En ce qui concerne les produits laitiers, seul le lait entier contient de la vitamine D dans sa partie lipidique (30 UI/l). Le lait maternel, quant à lui, est pauvre en vitamine D et dépend du statut vitaminique de la mère (en moyenne 40 UI/l).

3.2. La source endogène :

- **La synthèse cutanée :**

La vitamine D provient à 80-90% de la biosynthèse cutanée sous l'effet du rayonnement ultra-violet B (UVB) du soleil (**Holick, 2007 ; Briot, 2009**). Le 7-déhydrocholestérol (7-DHC ou provitamine D3 ou ergostérol) est un précurseur immédiat du cholestérol. Une faible quantité de ce 7-DHC cutané (5 à 15%), lorsqu'il est exposé aux rayons UVB (longueur d'onde 290 à 315 nm) subit une photolyse dans une région profonde de l'épiderme et se transforme en prévitamine D3. Celle-ci, intrinsèquement instable, va subir à température corporelle, une isomérisation thermique (réarrangement de ses doubles liaisons). Ce processus dure quelques heures avant d'aboutir à la vitamine D3.

Cette réaction d'isomérisation thermosensible est réversible. La vitamine D3 ainsi formée peut soit rejoindre la circulation sanguine, soit se retourner à son état antérieur, soit générer d'autres produits inactifs (lumistérol, tachystérol...) sous l'action de la chaleur (**Holick et al., 2007**).

Une exposition solaire prolongée ne peut engendrer un excès de vitamine D car au-delà d'un certain seuil d'exposition, la prévitamine D3 et la vitamine D3 produites seront transformées en composés inactifs. Le plateau sera atteint à 15 % de la valeur initiale de 7-DHC.

La photo-isomérisation dépend de la dose UV reçue (**Figure 08**). Après une exposition aux rayonnements UV, le pic sérique de vitamine D3 est atteint en 24 à 48 heures, puis les concentrations déclinent de façon exponentielle avec une demi-vie de 36 à 78 heures. Molécule lipophile, elle peut être stockée pour une utilisation ultérieure dans le tissu adipeux, ce qui prolonge sa demi-vie de 2 à 6 mois (**Mallet, 2010**). Elle est donc mobilisable en cas de diminution des apports qu'ils soient alimentaires ou issus de la synthèse cutanée (période hivernale par exemple). La 25(OH) D qui représente 35% de la vitamine D de l'organisme possède une distribution plus ubiquitaire (20% dans les muscles, 30% dans le sérum, 35% dans le tissu graisseux et 15% dans les autres tissus) (**Murry, 2011**) (**tableau 02**).

Tableau 02 : Les principaux sites de stockage de la vitamine D (Heaney *et al.*, 2009) :

	Vitamine D (UI)	25 (OH) D (UI)	Total (UI)
Tissus adipeux	6960	1763	8723
Muscles	1527	1055	2581
foie	168	214	382
Sérum	271	1559	1830
Autres	571	578	1149
Total	9496	5169	14665

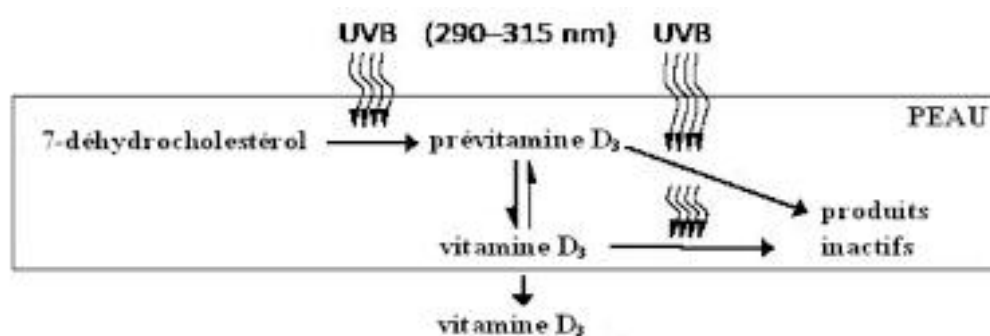


Figure 08: Origine endogène de la vitamine D3 (Tsiaras, 2011).

La vitamine D3 peut être considérée à ce niveau comme une "pro-hormone" car l'apport majeur vient de sa synthèse cutanée (contrairement à la définition d'une vitamine, que le corps ne peut produire).

4. Métabolisme de la vitamine D – Régulation :

La biosynthèse, tout comme la dégradation, sont assurées par des enzymes de type cytochromes P450 (CYP P450) localisées dans les cellules hépatiques et rénales principalement.

4.1 Biosynthèse :

Les deux formes de vitamine décrites ci-dessus sont biologiquement inactives ; elles vont subir les mêmes étapes de transformation, deux hydroxylations successives, hépatique puis rénale, pour devenir pleinement actives, hormonale. Elle peut être considérée alors comme une pré-pro-hormone plutôt que comme une vitamine. (Holick, 2007).

4.1.1. Transport :

La biodisponibilité et le transport vers la voie sanguine de la vitamine D diffèrent selon son origine endogène ou exogène.

- Les vitamines D2 et D3 exogènes sont absorbées au niveau de l'intestin grêle avec les sels biliaires, puis incorporées aux chylomicrons et aux VLDL qui assurent leur transport via le système lymphatique vers la circulation sanguine (**Mallet, 2010**). Cette absorption est lente, de l'ordre de trois jours pour une dose de vitamine D relativement importante, et non saturable (**Souberbielle et al., 2013**). Longtemps considérée comme exclusivement passive, elle impliquerait aussi des transporteurs du cholestérol. La malabsorption des lipides affecte souvent l'assimilation de la vitamine D.
- La vitamine D3 issue de la synthèse cutanée est principalement transportée par sa protéine vectrice, la VDBP ou DBP (Vitamin D Binding Protein,) stockée dans le tissu adipeux ou déversée directement dans la circulation sanguine (**Haddad, 1993 ; Speeckaert, 2006**).

Dans la circulation sanguine, les vitamines D2 et D3 de nature hydrophobe sont transportées sous forme liée à la DBP (environ 85 %) et à un moindre degré aux lipoprotéines et à l'albumine qui ont une affinité plus faible pour les métabolites de la vitamine D. Ces protéines porteuses assurent leur transport jusqu'au foie.

4.1.2. Hydroxylation hépatique :

La première hydroxylation se fait au niveau hépatique sur le carbone C25 de la molécule par des vitamines D-25-hydroxylases pour donner la 25-hydroxyvitamine D ou 25(OH) D :

- la 25-hydroxy-vitamine D3 ou 25-hydroxycholecalciférol ou calcidiol : 25(OH) D3 et
- la 25-hydroxy-vitamine D2 ou 25-hydroxy-ergocalciférol ou calcifédiol : 25(OH) D2.

La 25-hydroxylase est un ensemble d'enzymes de la famille des cytochromes P450 hépatiques (CYP450) situées dans le réticulum endoplasmique ou dans les mitochondries qui peuvent toutes accomplir l'hydroxylation en C25 (CYP2R1, CYP27A1, CYP3A4, CYP2J3, CYP2D25, etc.) Parmi elles :

- la CYP2R1 d'origine microsomale, caractérisée par une très forte affinité vis-à-vis de la vitamine D contre une faible capacité de transformation. Elle apparaît comme le candidat majeur à la synthèse de 25(OH) D3. En effet, les individus porteurs d'une mutation homozygote du gène codant la CYP2R1 possèdent un taux circulant de 25(OH) D3 effondré.

- la CYP27A1 d'origine mitochondriale, caractérisée par une faible affinité vis-à-vis de la vitamine D contre une grande capacité de transformation (**Tissandré et al., 2006**). Celle-ci fut la première enzyme identifiée et c'est la plus connue. Elle a été nommée par la suite sous les termes de 25-hydroxylase ou CYP27A1 (Cytochrome P450, famille 27, sous-famille A, polypeptide 1).
- **a)** Cette hydroxylation hépatique est très peu régulée, pas de rétrocontrôle. Donc la quantité de 25(OH) D produite est proportionnelle à la quantité de vitamine D synthétisée au niveau cutané et/ou ingérée.
- **b)** Le calcidiol, représente la forme circulante majeure de vitamine D, forme biologiquement peu active car possède une faible capacité de liaison au récepteur de la vitamine D (VDR) (**Briot et al., 2009**).
- **c)** La 25(OH) D est aussi une forme de stockage ou de réserve dans le tissu adipeux (34% du calcidiol), le sérum (30%), le foie et le muscle (**Heaney et al., 2009**). Elle est mobilisable pendant plusieurs mois. Sa demi-vie est longue, de l'ordre de 3 à 4 semaines grâce à sa grande affinité pour sa protéine porteuse, la DBP (**Speeckaert et al., 2006**). Les concentrations plasmatiques de DBP étant élevées, pratiquement toutes les molécules de 25(OH) D présentes dans la circulation lui sont liées. Pour ces trois raisons, le dosage de la 25(OH) D constitue pour le clinicien un bon indicateur du statut vitaminique D de l'individu). (**Haddad, 1993 ; Dusso, 2005 ; Holick, 2007**).

4.1.3 Hydroxylation rénale :

Les dérivés 25-hydroxylés passent dans le sang où ils se lient à la protéine plasmatique DBP afin d'être véhiculés jusqu'au rein (**Figure09**). Le complexe 25(OH) D-DBP est filtré par le glomérule rénal et va passer dans les cellules du tube contourné proximal (TCP) selon un processus actif. L'endocytose se fait au niveau de la bordure en brosse des cellules parenchymateuses, via la mégaline qui est la principale voie d'entrée de la vitamine D dans le parenchyme rénal.

La mégaline est une protéine transmembranaire qui fonctionne de concert avec la cubiline, une protéine-récepteur qui assure la séquestration du complexe 25(OH) D-DBP à la surface de la cellule avant son internalisation par la mégaline (**Nykjaer et al., 1999**). Elle joue également un rôle dans la conversion intracellulaire de la 25(OH) D en 1,25(OH) 2D. Les niveaux cellulaires de mégaline sont augmentés par la 1,25(OH) 2D₃, fournissant un mécanisme de feed-forward pour sa propre production.

Après endocytose, le complexe est internalisé dans les lysosomes où la DBP va être dégradée par les enzymes lysosomiales libérant ainsi la 25(OH) D. Une fraction de cette 25(OH) D libérée rejoint la circulation sanguine par le pôle basal sans subir de modification. La majeure partie parviendrait aux mitochondries en faisant intervenir des transporteurs intracellulaires de la vitamine D de type 3 ou IDBP-3 (Intracellular Vitamin D Binding Protein 3). Au niveau de la membrane interne mitochondriale, la 25(OH) D subit sa deuxième hydroxylation, sur le carbone 1, sous l'effet de la 25-hydroxyvitamine D-1- α -hydroxylase générant ainsi la 1,25-dihydroxyvitamine D ou 1,25(OH)₂D ou calcitriol, considérée comme la principale forme active de la vitamine D (Dusso *et al.*, 2005).

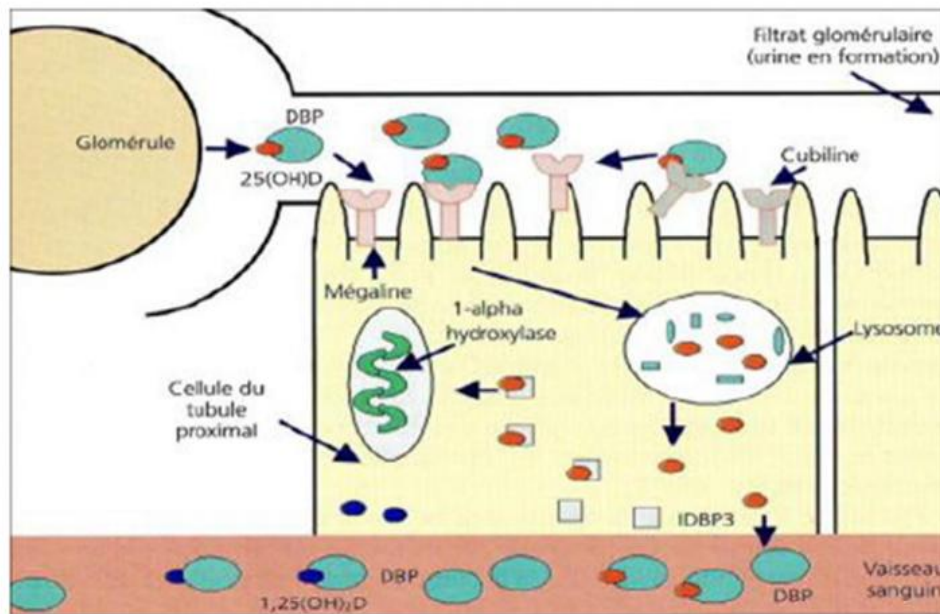


Figure 09: Hydroxylation rénale de la vitamine D (Souberbielle et Body, 2010)

L'enzyme 25-hydroxyvitamine D-1- α -hydroxylase ou 1 α -hydroxylase (1 α (OH) ase) est un complexe incluant un cytochrome P450 spécifique : le CYP27B1, ubiquitaire mais fortement exprimé au niveau du rein. Cette hydroxylation par la CYP27B1 est très étroitement régulée par les hormones du métabolisme phosphocalcique.

Le gène CYP27B1 possède des polymorphismes qui sont susceptibles de réduire les niveaux circulants ou intracellulaires de 1,25(OH)₂D.

L'hydroxylation rénale est déficitaire chez l'insuffisante rénale chronique.

Ce calcitriol accomplit son rôle au niveau des tissus cibles grâce à sa liaison à un récepteur spécifique, le VDR (Récepteur à la Vitamine D). La 1,25(OH)₂D est 500 fois plus active que la 25(OH) D, mais les concentrations des formes monohydroxylées des vitamines D2 et D3 sont 1000 fois supérieures à la concentration des formes dihydroxylées (Mallet, 2010).

4.1.4. Synthèse extra-rénale :

À côté de cette production rénale majeure, des sites mineurs de production de 1,25(OH)₂D₃ ont été identifiés dans un certain nombre de tissus où elle exerce directement son activité biologique : c'est une synthèse autocrine. En effet, certains tissus possèdent leur propre 1 α (OH) ase et sont donc capables de produire de la 1,25(OH)₂D à partir de la 25(OH) D qui pénètre à l'intérieur de leurs cellules. Des tissus ou des cellules comme os, parathyroïdes, placenta, cerveau, pancréas, poumons, prostate, côlon, kératinocytes, ostéoblastes, monocytes et macrophages expriment la 1 α (OH) ase (**Jones et Prosser, 2012**). Cette production hors des cellules tubulaires rénales proximales contribue peu à la formation de 1,25(OH)₂D plasmatique (**Souberbielle et Body, 2010**) sauf situation particulière : grossesse, sarcoïdose, granulomatose.

4.2. Catabolisme de la vitamine D :

L'enzyme d'inactivation de la vitamine D, le CYP24A1 est une 24-hydroxylase (24(OH) ase), mitochondriale, ubiquitaire, de la famille des cytochromes P450. Elle reconnaît à la fois le calcitriol et le calcidiol, sur lesquelles elle agit spécifiquement au niveau de la chaîne latérale aliphatique. Elle convertit les deux sécostéroïdes par hydroxylation sur le carbone C24, puis sur le C23, puis par clivage oxydatif de la chaîne latérale. L'hydroxylation sur le C24 aboutit au 24,25(OH)₂D et au 1, 24,25(OH)₃D et constitue la première étape dans la voie d'inactivation qui se termine par la formation d'acide calcitroïque inactif (**Jones et Prosser, 2012**).

Ainsi, elle limite les concentrations locales en calcitriol au niveau des différents tissus cibles et elle diminue également le pool de la 25(OH) D disponible pour la 1 α -hydroxylase. Prédominante dans le rein et l'intestin elle est aussi localisée dans toutes les cellules cibles, contrôlant ainsi le taux de vitamine D₃ active à l'échelle de l'organisme (**Figure10**).

Il existe par ailleurs une voie de désactivation de la vitamine D, non catalysée par les cytochromes, mais qui induit une épimérisation sur le carbone 3 de la vitamine D et de ses métabolites. L'épimère en C3 du calcitriol, présent en grande quantité chez le nouveau-né, reconnu par les méthodes de dosage, aurait moins d'effet hypercalcémiant que le calcitriol lui-même (**Mallet, 2010 ; Souberbielle et al., 2011**).

La vitamine D et ses métabolites sont tous éliminés par voie fécale ou par les reins (**Holick, 2007**). Des mutations bi-alléliques de CYP24A1 ont été associées à des taux anormalement élevés de la 1,25(OH)₂D (**Molin et al., 2013**).

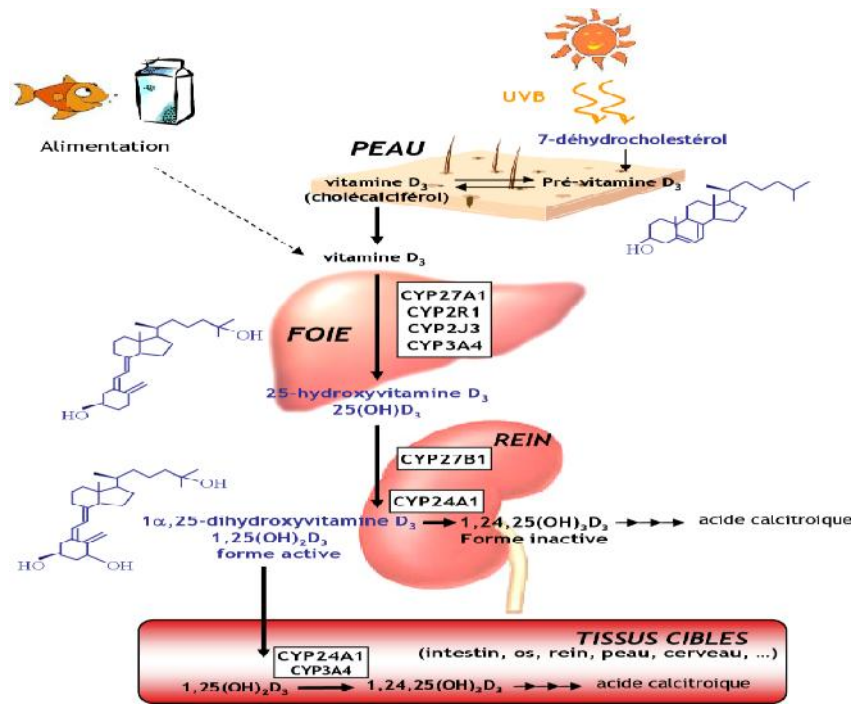


Figure10 : Synthèse de la vitamine D

4.3.Mécanismes de régulation :

Nous venons de voir que la biosynthèse et la dégradation de la vitamine D sont assurées par des enzymes de type cytochromes P450 (CYP). La régulation de ces enzymes est très étroitement régulée par les hormones du métabolisme phosphocalcique. La vitamine D agit aussi directement sur sa propre synthèse par une boucle de régulation négative via son récepteur nucléaire VDR. De nombreuses études se sont attachées à l'étude de ces rétrocontrôles permettant une meilleure compréhension de ses effets osseux et endocriniens.

Nous joindrons à cette étude les facteurs influençant le statut vitaminique D car en plus d'une régulation physiologique, des paramètres environnementaux et endogènes modulent les concentrations en 25(OH) D (Tsiaras, 2011).

4.3.1 Facteurs influençant la formation d'ergocalciférol et de cholecalciférol :

4.3.1.1 Facteurs influençant l'absorption intestinale de la vitamine D d'origine alimentaire :

Tout syndrome de malabsorption intestinale peut empêcher l'absorption correcte de la vitamine D. Parmi eux, citons la mucoviscidose, la maladie cœliaque, la cholestase, la maladie de Crohn, une pancréatite chronique ou une intervention chirurgicale bariatrique type by-pass ou sleeve (Holick, 2007). Quant à la source alimentaire, elle a peu d'influence vu son faible taux participatif à la synthèse de vitamine D (10% environ).

4.3.1.2 Facteurs influençant la synthèse cutanée :

La quantité synthétisée par la peau est très variable car elle dépend de plusieurs facteurs intrinsèques et/ou extrinsèques (**Holick, 1995**).

a. Facteurs endogènes :

Ils sont conditionnés par l'état de la peau : âge, pigmentation cutanée, pourcentage de masse grasse, fragilité et épaisseur de l'épiderme (chez les personnes âgées).

b. Facteurs exogènes :

L'exposition au soleil est le principal déterminant du statut en vitamine D chez l'homme (**Holick et al., 2007**). Mais cette exposition au soleil peut être modulée par différents facteurs : intensité du rayonnement solaire, durée d'exposition, angle zénithal solaire, opacifiants aux UV (crèmes solaires, pollution, port de vêtements) (**Holick, 1995**). Le manque d'exposition au soleil est largement reconnu comme étant la première cause mondiale de carence en vitamine D (**Holick, 2004**).

4.3.2 Régulation de la synthèse de la 25 OHD :

La concentration circulante de 25(OH) D3 est peu régulée. En effet, plus la quantité de vitamine D synthétisée au niveau cutané et/ou ingérée est grande, plus la production de 25(OH) D3 est importante. Néanmoins, dans le foie, l'activité de la 25-hydroxylase peut être modulée à l'étape transcriptionnelle par certains récepteurs nucléaires comme PPAR α et γ , HNF4 α et le PXR (**Tissandière et al., 2006**). Dans les hépatopathies chroniques, une diminution de production de la 25(OH) D peut survenir.

4.3.3 Régulation du calcitriol au niveau rénal :

4.3.3.1 Régulation de la synthèse de 1,25(OH) 2D :

Dans le rein, l'activité de la 1 alpha-hydroxylase est très étroitement régulée et ce essentiellement par les facteurs régulant le métabolisme phosphocalcique :

La PTH, la calcémie, la phosphatémie, le FGF23 et la 1,25(OH) 2D elle-même (**Figure 11**) (**Dusso et al., 2005**).

- **La parathormone (PTH) :**

Est le principal régulateur positif de la production de 1,25(OH) 2D au niveau rénal. La PTH intervient en augmentant l'activité du promoteur de la CYP27B1 (et diminue celle de CYP24A1).

- **Calcémie et phosphatémie :**

- **via la PTH :** l'hypocalcémie augmente la libération de PTH et donc l'activité de la $1\alpha(\text{OH})$ ase. A l'inverse, hypercalcémie inhibe la libération de PTH.

- **via un mécanisme de régulation indépendant de la PTH :** mécanisme supposé dû à une influence directe d'une concentration basse de calcium dans la lumière tubulaire ou à l'activation directe de la $1\alpha(\text{OH})$ ase par un facteur sécrété en réponse à la carence en calcium. L'hypophosphatémie augmente aussi l'activité de la $1\alpha(\text{OH})$ ase rénale, indépendamment de la PTH et de la calcémie, par effet local direct des phosphates sur la cellule tubulaire rénale ou par l'intermédiaire du FGF23. De plus, l'hypophosphatémie diminue la transcription du gène de la $24(\text{OH})$ ase.

- **Le FGF23 :** a sa production régulée par le taux de phosphate circulant. Il inhibe l'expression et l'activité de la $1\alpha(\text{OH})$ ase et stimule la $24(\text{OH})$ ase. Il inhibe également la sécrétion de PTH et est lui-même contrôlé par la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (**Silve, 2005**). Ainsi, une chute du taux de phosphate sérique réduit la production du FGF23 et empêche alors son effet négatif sur la production de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

- **La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$:** Il existe un rétrocontrôle de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sur sa propre synthèse et son catabolisme, ce qui crée une boucle de régulation évitant l'intoxication par la vitamine D. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, diminue l'activité de la $1\alpha(\text{OH})$ ase et stimule la $24(\text{OH})$ ase (**Tissandier et al., 2006 ; Holick, 2007 ; Briot et al., 2009**).

- **D'autres facteurs sont impliqués en tant que médiateurs de la régulation de l'activité de la $1\alpha(\text{OH})$ ase en réponse à une hypophosphatémie :** hormone de croissance (GH), IGF1, insuline.

Il est à noter cependant, que l'activité de la $1\alpha(\text{OH})$ ase extra-rénale n'est pas régulée, ni par la PTH, ni par le calcium et très peu par la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, contrairement à la $1\alpha(\text{OH})$ ase rénale.

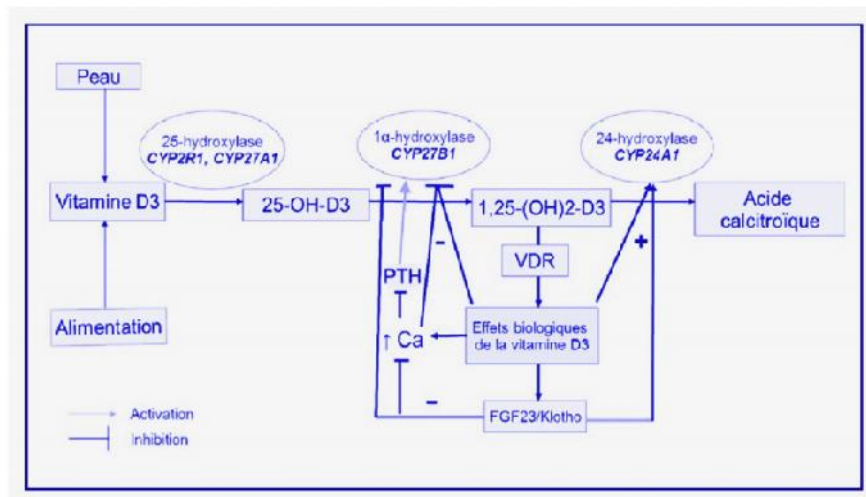


Figure 11 : Schéma de la régulation de la synthèse du calcitriol (Molin *et al.*, 2013).

En résumé, l'hydroxylation rénale est contrôlée par plusieurs facteurs :

- **Des régulateurs stimulants** : PTH élevée, hypocalcémie, hypophosphatémie, IGF1 augmentée, mais aussi, insuline, hormone de croissance, oestrogènes, récepteur nucléaire PXR (Dusso *et al.*, 2005 ; Tissandier, 2006).
- **Des régulateurs inhibiteurs** : qui ralentissent la transformation rénale ou entraînent la production de 24-25(OH) 2D, forme inactive : hypercalcémie, hyperphosphorémie, FGF23, 1,25(OH) 2D, calcitonine, corticoïdes.

4.3.3.2 Régulation du catabolisme de la 1,25(OH) D :

La dégradation de la vitamine D3 dépend, dans les reins, de la régulation de la 24-hydroxylase (Figure12).

- **Le VDR :**

Est le principal facteur de transcription impliqué dans la régulation des gènes codant pour les enzymes influençant le taux de 1,25(OH) 2D. Il stimule la transcription du gène codant pour la 24(OH) ase et inhibe l'expression de la 1α(OH)ase. Son importance a été mise en exergue avec la démonstration que des mutations inactivatrices du gène codant pour cette enzyme étaient responsables d'une "hypersensibilité à la vitamine D" avec hypercalcémie néonatale sévère (Schlingmann *et al.*, 2011).

- **Des acteurs du métabolisme phosphocalcique :**

Les mêmes facteurs régulant la 1α(OH) ase sont retrouvés, mais avec des effets inversés : le FGF23, la calcitonine, les phosphates et la 1,25(OH) 2D stimuleraient l'expression du gène

codant la 24(OH) ase (**Tissandié, et al., 2006**). A l'inverse, l'hypophosphatémie diminue la transcription du gène de la 24(OH) ase ainsi que l'hypercalcémie et la PTH.

- **Un autre récepteur nucléaire, le PXR (Pregnane X Receptor) :**

Impliqué dans la régulation du métabolisme des xénobiotiques et des médicaments, permettrait l'induction du gène codant CYP24A1 grâce à son interaction avec les séquences VDRE et réduirait ainsi la concentration sérique de 25(OH) D et de 1,25(OH)₂D (**Pascussi, 2005 ; Tissandié, 2006 ; Holick, 2007**). Ainsi, les médicaments antiépileptiques ou anticonvulsifs, activateurs de PXR, de même que les corticostéroïdes, la rifampicine et la cholestyramine augmentant le catabolisme de la vitamine D, peuvent conduire à une carence en vitamine D. Lorsque ce type de médicament est prescrit à long terme, comme c'est le cas pour les personnes épileptiques ou souffrant d'arthrite, un apport supplémentaire en vitamine D peut s'avérer nécessaire.

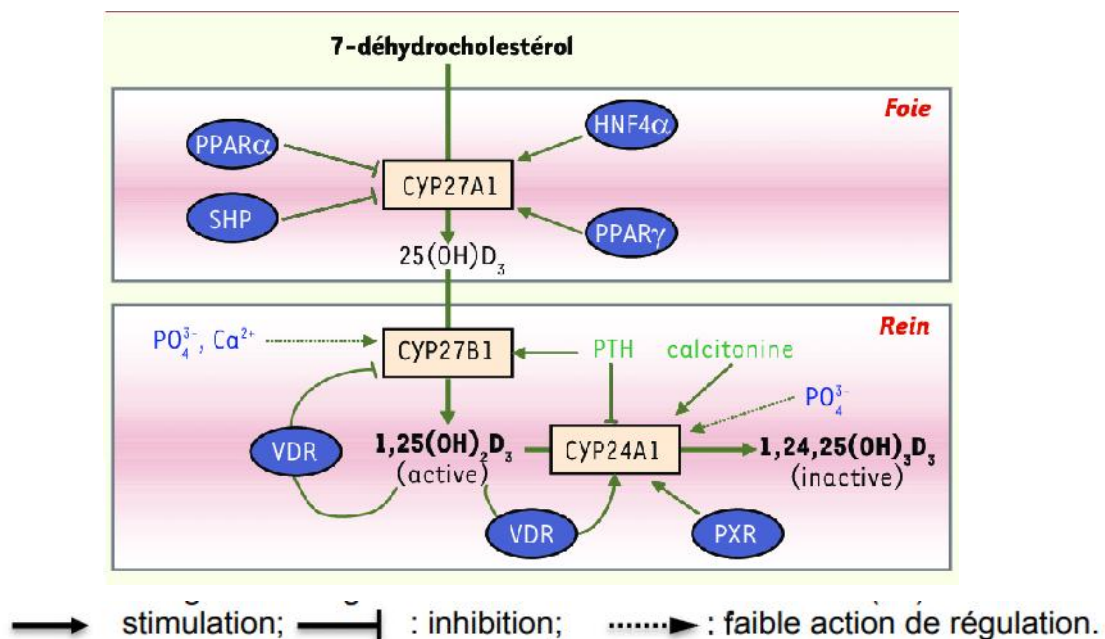


Figure 12 : Régulation du catabolisme du calcitriol (Tissandié, 2006)

Ainsi la concentration du calcitriol est finement régulée en fonction des besoins en calcium, par la 1-alpha-hydroxylase (régulation positive) et la 24-hydroxylase (régulation négative).

Le CYP27B1 est l'enzyme clé du métabolisme de la vitamine D. Une altération qui touche son fonctionnement cause une hyperparathyroïdie, le rachitisme/ostéomalacie. Des mutations inactivant le gène codant le CYP27B1 conduisent au rachitisme vitamine D dépendant de type 1 et ceci malgré l'apport correct en vitamine D.

4.4 Mode d'action de la vitamine D :

Les effets biologiques ultimes de la vitamine D dépendent de plusieurs molécules telles la protéine de transport (DBP), les enzymes d'hydroxylation et le récepteur de la vitamine D.

4.4.1 Conformations du calcitriol :

La vitamine D présente la particularité d'être une molécule flexible. Cette flexibilité se traduit par des changements conformationnels rapides générant une large variété de formes de ligands s'étendant de la conformation 6-cis à la conformation 6-trans (**Figure 13**). Plusieurs études ont mis en évidence que les effets génomiques et non génomiques médiés par le calcitriol nécessitent des conformations du ligand différentes (**Norman et al., 1997**). Ainsi, en **2004**, **Norman et coll** ont montré que le conformère 6-s-cis est un agoniste fort pour les réponses non-génomiques mais un agoniste faible pour les actions génomiques, alors que le conformère concave 6-strans est un agoniste fort pour les réponses génomiques mais un agoniste faible pour les réponses rapides.

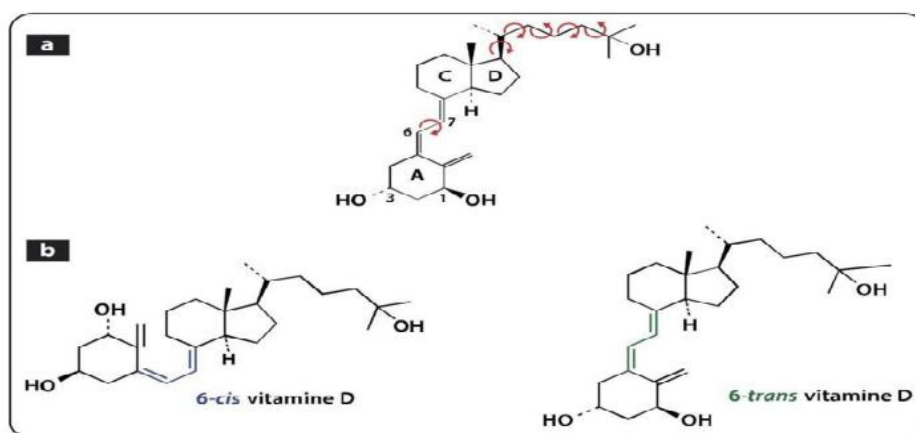


Figure 13 : Structure et flexibilité conformationnelle du calcitriol.

(a) Structure et sites de flexibilité. (b) Conformations 6-cis et 6-trans. La rotation libre de 360° autour de la liaison simple 6,7 génère un continuum de conformations allant de la conformation 6-cis à la conformation 6-trans du Calcitriol (**Dixon et Mason, 2009**).

4.4.2 Structure du VDR :

Le VDR appartient à la superfamille des récepteurs hormonaux nucléaires activables par la fixation d'un ligand. Le calcitriol est le ligand naturel du VDR (**Norman, 2008**). Le VDR présente une organisation modulaire. Il comporte entre autre les deux domaines suivants :

- le domaine liant l'ADN, DBD (DNA Binding Domain), permet la reconnaissance entre VDR et éléments régulateurs de l'ADN. Domaine nécessaire à la translocation du VDR dans le noyau. Des mutations ponctuelles affectant la translocation du VDR vers le noyau sont responsables de rachitisme vitamine D résistant de type 2.
- le domaine liant le ligand, LBD (Ligand Binding Domain) responsable de l'affinité de liaison au ligand et où se localise la zone de liaison sélective au RXR. Malgré le fait que le calcitriol puisse adopter un certain nombre de conformations, un VDR putatif donné n'acceptera qu'une conformation unique dans sa poche LBD. La 25(OH)D3 et la 24,25(OH)2D3 se lient au VDR avec une affinité 100 fois plus faible que la 1,25(OH)2D3. Le polymorphisme du VDR a été décrit pour plusieurs allèles qui sont associés aux cancers ovariens et pulmonaires, aux maladies auto-immunes (notamment le lupus), aux infections (tuberculose) ou encore au syndrome métabolique (diabète, obésité) et aux complications cardio-vasculaires (Velayoudom-Cephise, 2012).

4.4.3. Localisation du VDR dans la cellule :

Au niveau cellulaire, le VDR se situe essentiellement dans le cytoplasme et dans la zone péri-nucléaire, et en quantité moins importante au niveau membranaire.

- **Au niveau nucléaire ou cytosolique :** En l'absence de son ligand naturel, un équilibre existe entre le VDR présent dans le cytosol et celui présent dans le noyau. En effet, le VDR présent dans le cytosol est capable de traverser la membrane nucléaire. La fixation du ligand sur le LBD induit une translocation nucléaire massive du VDR déplaçant alors l'équilibre. C'est une voie directe puisque récepteur et facteur de transcription ne sont qu'une seule et même protéine.

- **Au niveau membranaire :** le VDR est situé au sein de structures de la membrane cellulaire nommées cavéoles. Au niveau de ces fractions enrichies en cavéoles membranaires, le calcitriol affiche les mêmes affinités de liaison relatives au VDR nucléaire. En réponse à la fixation du ligand, une série de messagers secondaires comme l'AMPc, ou les ions Ca^{2+} par exemple, permettent la transduction du signal grâce à une cascade de phosphorylations / déphosphorylations.

À côté du VDR, un autre récepteur membranaire potentiel a été identifié comme jouant un rôle important dans la voie de signalisation non-génomique. Il s'agit du $1\alpha,25\text{-D}_3\text{-MARRS}$ (pour Membrane-Associated Rapid Response Steroid binding protein).

4.4.4 Localisation du VDR dans l'organisme :

Ce VDR est exprimé dans la plupart des types cellulaires (**Tableau 03**), ce qui signifie que toutes les cellules ou presque sont des cibles potentielles du calcitriol (**Holick, 2007**).

La vitamine D interviendra dans des voies métaboliques aussi variées que le métabolisme du calcium, la prolifération, la différenciation cellulaire, l'inflammation, l'apoptose ou encore l'angiogenèse.

Tableau 03 : Distribution cellulaire et tissulaire du VDR (**Pike, Meyer, 2011**).

Système	Tissus
Gastro-intestinal	Œsophage, estomac, intestin, colon
Rénal	Reins, urètres
cardiovasculaire	Muscle cardiaque
Endocrine	Parathyroïde, thyroïde, surrénale, glande pituitaire
Exocrine	Glandes parotides, glandes sébacées
reproducteur	Testicule, ovaire, placenta, utérus endomètre
Immunitaire	Thymus, moelle osseuse, lymphocyte (B et T)
respiratoire	Alvéole pulmonaire
Musculo-squelettique	Ostéoclastes, ostéoblastes, chondrocytes
cutané	Peau, sein, follicules, pileux
Nerveux central	Neurones cérébrales
Tissu connecteur	Fibroblastes, stroma

4.4.5 Actions endocrine et autocrine :

De par la localisation des VDR, il y a deux types d'action du calcitriol :

- **Des actions endocrines :**

L'hydroxylation rénale permet de produire la 1,25(OH) 2D "hormone", c'est-à-dire qui va passer dans le sang et aller agir sur des tissus cibles où elle se lie au VDR. Ces tissus sont principalement l'intestin, l'os, les reins et les parathyroïdes où le calcitriol exerce ses "effets classiques".

A noter que cette molécule a été classée initialement dans la catégorie des vitamines alors qu'elle répond aux critères des hormones et plus spécifiquement des hormones sécostéroïdes : tout d'abord de par sa structure (son noyau est commun avec les hormones stéroïdes), d'autre part l'organisme synthétise la vitamine D₃, et ensuite de par son mode d'action endocrine et dont le récepteur spécifique présente les caractéristiques des récepteurs nucléaires aux hormones stéroïdes (**Norman, 2008**).

- **Des actions autocrines :**

De nombreux tissus expriment la 1- α -hydroxylase mitochondriale, le VDR et la 24-hydroxylase et sont des cibles potentielles pour une action locale du calcitriol. La 25(OH) D pénètre dans ces tissus, y est hydroxylée en 1,25(OH) 2D et ne "ressort" pas de la cellule. L'excès est métabolisé en composé inactif sous l'action de la 24- hydroxylase.

Cette 1,25(OH)2D extra-rénale a une action purement locale, autocrine, intracrine ou paracrine. Cette hydroxylation "périphérique" est indépendante de la régulation phosphocalcique. Le calcitriol ainsi produit n'est pas détectable dans la circulation générale. Sa production dépend d'une concentration suffisante de 25(OH) D dans le liquide extracellulaire des tissus concernés (**Souberbielle, 2013**) et de stimuli cytokiniques (notamment par le TNF α et l'IFN γ). Ce mécanisme est la base de très nombreux effets potentiels dits "non-classiques" de la vitamine D

4.4.6 La voie génomique :

C'est le mode d'action classique des hormones stéroïdiennes, le mieux connu, le plus répandu. Le calcitriol se lie à son récepteur cellulaire, le VDR, pour réguler positivement ou négativement la transcription de gènes.

Après sa synthèse rénale la 1,25(OH) 2D 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 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'enchâsser 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) (**Dixon, et Mason, 2009**).

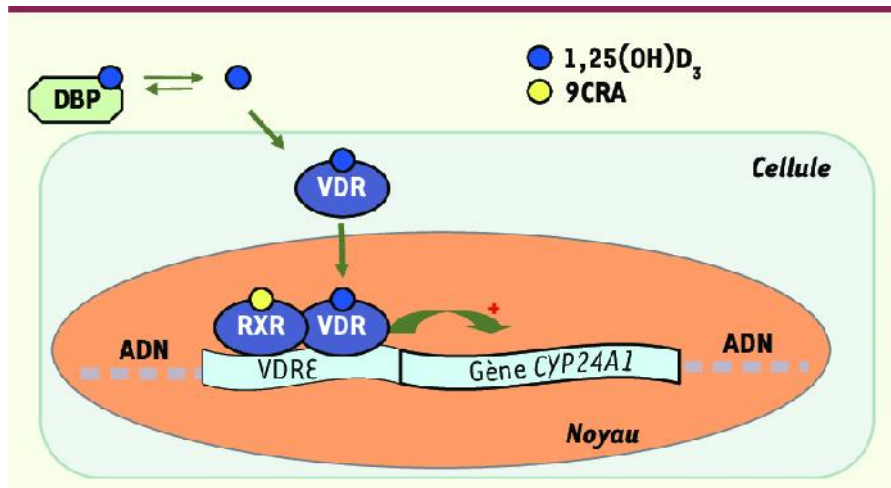


Figure 14. Schéma de la régulation transcriptionnelle de l'expression de CYP24A1 par le récepteur de la vitamine D (Holick and G M, 2006). L'hétérodimère RXR/VDR a comme ligand l'acide rétinoïque 9-cis (9CRA). (+) : activation de la transcription du gène de CYP24A1.

4.4.7 Voie non-génomique :

La vitamine D exerce en plus une large panoplie d'effets rapides qualifiés de non-génomiques puisque prenant place dans le cytosol ou au niveau de la membrane plasmique.

Des données suggèrent que le VDR classique ne serait pas impliqué dans les réponses rapides induites par le calcitriol. Il semblerait que les effets non-génomiques du calcitriol dépendent d'un récepteur membranaire, la protéine disulfide isomerase family A member 3 (Pdia3), également connue sous d'autres noms comme 1,25D3-MARRS. Le rôle de ce récepteur a été bien décrit dans l'entérocyte, où il participe au captage rapide du calcium. Le récepteur Pdia3, après fixation et activation par le calcitriol, active les voies de transduction du signal qui vont être à l'origine des réponses très rapides médiées par ce récepteur en réponse au calcitriol (Chen *et al.*, 2013).

Ce récepteur 1 α ,25-D3-MARRS (ou Pdia3) appartient à la superfamille des protéines multifonctionnelles et précédemment connu pour interagir avec les hormones thyroïdiennes et œstrogéniques. Il a été montré que la protéine 1 α ,25-D3-MARRS fixe préférentiellement le calcitriol plutôt que la 25(OH)D3 ou la 24,25(OH)2D3. Les complexes VDR/calcitriol et 1 α ,25-D3-MARRS/calcitriol possèdent une constante de dissociation similaire.

Ces actions non-génomiques semblent être responsables des effets hypercalcémiques secondaires aux traitements par le calcitriol et ses dérivés (en particulier dans les traitements anti-tumoraux). Aussi la compréhension des mécanismes gérant cette voie est cruciale pour le

développement de nouveaux analogues du calcitriol moins hypercalcémiant dans les traitements anticancéreux.

En conclusion, le 1,25D3-MARRS et le récepteur nucléaire VDR sont les deux récepteurs retenus actuellement pour leur rôle dans la signalisation non-génomique de la vitamine D3. A ce jour, les mécanismes de la voie non-génomiques ne sont pas clairement élucidés.

L'étude et l'interprétation des mécanismes régissant les effets non-génomiques sont complexes car il y a parfois superposition des effets d'une voie sur l'autre : par exemple, l'activation des kinases produit une amplification des effets génomiques et il existe une communication entre réponses génomiques et non-génomiques (**Haussler et al., 2011**)

5. Rôles de la vitamine D et conséquences de l'hypovitaminose D :

La mise en évidence des récepteurs à la vitamine D dans la plupart des tissus de l'organisme a fait passer celle-ci du rôle de vitamine à tropisme purement phosphocalcique et osseux à celui d'une véritable hormone pléiotrope ayant une implication dans la prolifération, la différenciation cellulaire et jouant ainsi un rôle global sur la santé.

5.1 Homéostasie phosphocalcique et métabolisme osseux :

La vitamine D est une des composantes majeures du métabolisme phosphocalcique. Les taux plasmatiques relativement faibles de calcium et de phosphore vont être ajustés avec précision à partir des entrées, des sorties et du stock osseux pour permettre le maintien de l'homéostasie phosphocalcique ainsi que la minéralisation du squelette. La vitamine D participe à cet équilibre.

5.1.1 Mécanismes d'action :

La forme active de la vitamine D, le calcitriol, se comporte comme une hormone hypercalcémiant et hyperphosphorémiant. Il agit au niveau de quatre organes : intestin, reins, parathyroïdes, os, via sa liaison au complexe VDR-RXR, et, avec les hormones impliquées dans le métabolisme phosphocalcique (PTH, FGF-23 principalement) permet un maintien du remodelage osseux et une homéostasie phosphocalcique. La vitamine D augmente l'absorption intestinale, la réabsorption rénale du calcium et du phosphore et favorise la résorption osseuse (**Figure 15**) (**Esterle, 2011 ; Courbebaisse, 2011**).

a) - action intestinale :

Le calcitriol stimule l'absorption intestinale du calcium (**Pochic Julie**) et secondairement celle des phosphates (**Briot et al., 2009**).

• Pour le calcium :

deux modes de transport sont mis en jeu et affectés par le calcitriol (**Dusso et al., 2005**) :

- **un transport transcellulaire actif saturable** : contre un gradient de concentration, qui se situe au niveau du duodénum et du jéjunum. Il comporte trois étapes vitamino-D dépendantes:

- o l'entrée de calcium par le côté apical de l'entérocyte (bordure en brosse) via un canal calcique, le TRPV6 (encore appelé CaT1). Le calcitriol régule l'expression de ce canal.
- o la liaison du calcium à la calbindine-9K (CaBP9K) dans le cytosol qui facilite le transport transcellulaire. Le calcitriol augmente la synthèse de cette protéine. La déficience fonctionnelle de la calbindine peut être compensée par la TRPV6 sous l'influence du calcitriol.
- o l'extrusion du calcium dans le plasma à travers la membrane basolatérale se fait par deux transporteurs : la PMCA1b qui est une pompe à calcium ATP dépendante, dont le gène est sous le contrôle du calcitriol et le NCX1 qui est un échangeur $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ de type 1. Ce processus est lent car nécessite via le VDR la synthèse de protéines comme la TRPV6 et représente 30 à 40 % du calcium ingéré.

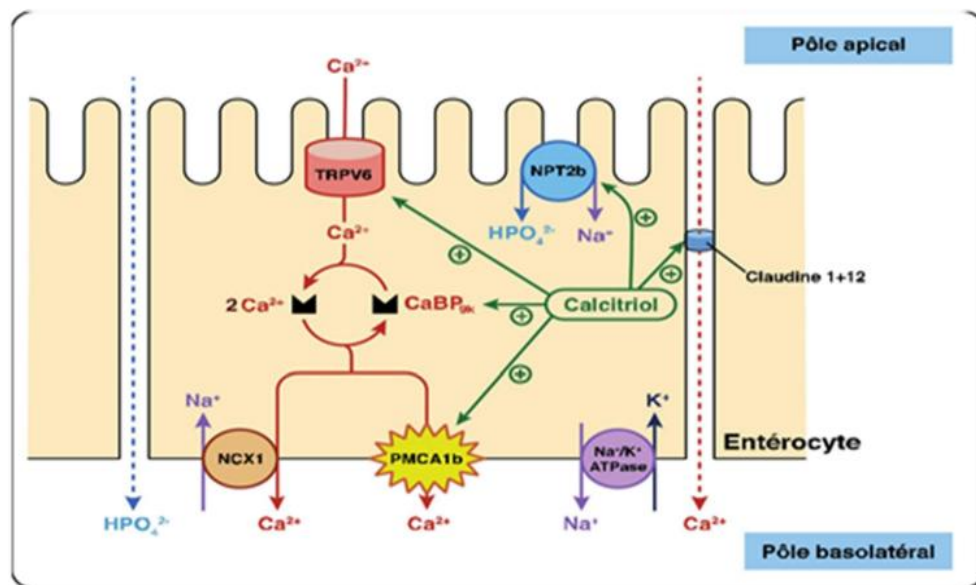


Figure15 : Schéma de l'absorption digestive du calcium au niveau de l'entérocyte
(Courbebaisse, Souberbielle, 2011)

- **un transport paracellulaire, passif** : non saturable, à travers les jonctions serrées et les espaces intercellulaires, dépendant de la concentration en calcium. Il représente 5 à 10 % du calcium ingéré et se situe surtout dans l'iléon. A ce niveau, le calcitriol augmente la perméabilité du calcium ionisé en stimulant la synthèse et l'expression de claudines, protéines qui participent à la formation de ces canaux calciques paracellulaires (**Figure16**).

- **Pour les ions phosphates :**

L'absorption intestinale (jéjunum et iléon) existe, comme pour le calcium, sous forme d'un processus actif saturable et d'un processus passif non saturable paracellulaire (majoritaire), mais est moins régulée que pour le calcium. Le processus actif transcellulaire implique un co-transporteur sodium/phosphate NPT2b situé dans la membrane apicale et dont l'expression est sous influence du calcitriol.

Calcium et phosphates sont absorbés de manière passive lorsque les apports sont normaux. Les mécanismes actifs sont mis en œuvre lorsque les apports calciques ou phosphorés sont faibles ou dans certaines conditions physiologiques où les besoins augmentent (croissance ou grossesse) ou encore lorsque la concentration plasmatique de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ est élevée (pathologies comme la granulomatose ou l'hyperparathyroïdie). Ceci entraîne une augmentation significative de la fraction de calcium et de phosphore absorbée par rapport à la quantité ingérée (de 20 à 30 % pour le calcium) et favorise un environnement minéral optimal pour le tissu osseux. La phosphatémie est également régulée, mais dans des limites plus larges que celles de la calcémie. La première réponse à une hypophosphatémie est la synthèse de calcitriol.

La $25(\text{OH})\text{D}$ aurait aussi une action directe sur l'absorption de calcium au niveau intestinal, certes bien moindre que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

PTH et FGF-23 n'ont pas d'action au niveau intestinal sur le métabolisme phosphocalcique.

b) - action rénale :

Au niveau des reins, le calcitriol participe à sa propre régulation (inhibe la 1α -hydroxylase et stimule la 24 -hydroxylase) et augmente la réabsorption du calcium et des phosphates (**Dusso et al., 2005 ; Briot et al., 2009**).

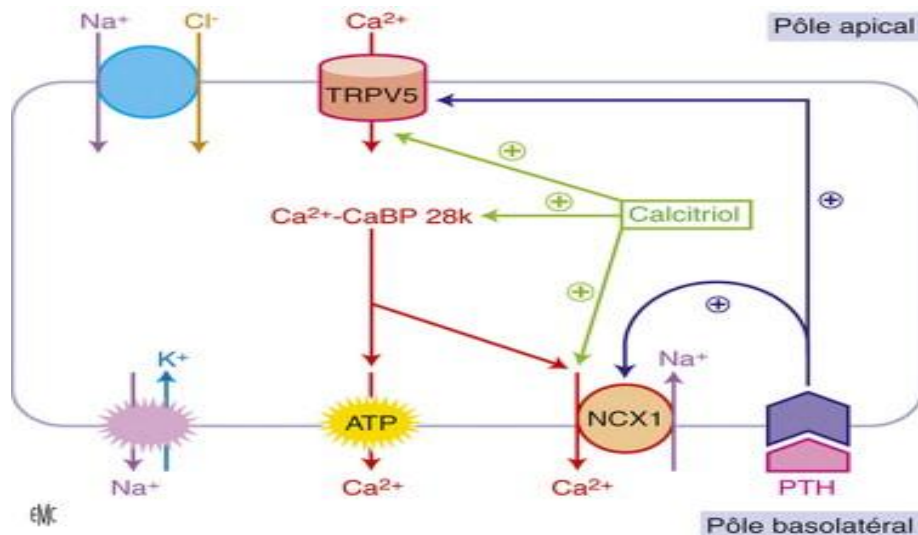


Figure 16 : Schéma de la réabsorption du calcium au niveau du TCD (Courbebaisse, Souberbielle, 2011)

- **La réabsorption du calcium :**

Sur les 95 % de calcium réabsorbés au niveau des reins, 10 % le sont au niveau du TCD. Cette portion est soumise au contrôle de la PTH (prépondérant), de la calcitonine (inhibiteur) et de la vitamine D (stimulant mais pour 1% seulement) pour permettre un ajustement fin de la calcémie (calcémie basse : 100 % du calcium sont réabsorbés; calcémie élevée : 50 % sont réabsorbés).

La réabsorption du calcium dans le TCD s'effectue par voie transcellulaire en trois étapes toutes régulées par le calcitriol :

- o entrée du calcium dans la cellule par un canal calcique apical, le TRPV5 (ou EcaC)
- o transport du calcium à travers le cytosol par la Calbindine-D28K (CaBP28K),
- o sortie de la cellule vers l'interstitium par l'échangeur NCX1, échangeur Na/Ca, ou par une calcium-ATPase, la PMCA1b.

Le signal VDR stimule l'expression du TRPV5, de la CaBP28K et de la PMCA1b.

- **La réabsorption du phosphore :**

90 % environ des phosphates filtrés sont réabsorbés au niveau du TCP, mais il existe un taux maximum de réabsorption (T_{mPi}). Cette réabsorption au niveau proximal se fait en partie grâce à des co-transporteurs sodium/phosphates (NPT2a et NPT2c) exprimés au pôle apical des cellules tubulaires. Leur expression est stimulée par le calcitriol et réduite par la PTH et le FGF23.

- c) **Actions des autres hormones :**

- **action de la PTH** : principale hormone hypercalcémisante et aussi hypophosphatémisante
 - o Elle augmente la réabsorption rénale du calcium. L'influence du calcitriol sur la réabsorption du calcium est plus modeste que celle de la PTH qui agit en stimulant l'expression du TRPV5 et du NCX1. En fait ces deux hormones agissent en synergie au niveau du TCD.
 - o La PTH diminue la réabsorption du phosphore au niveau du TCP. Elle agit en inhibant les co-transporteurs sodium-phosphate (internalisation de NPT2a) diminuant ainsi la phosphatémie.
 - o Enfin, toujours au niveau des cellules du TCP, elle stimule la synthèse de la 1 α hydroxylase et inhibe la 24-hydroxylase, donc stimule la production de calcitriol qui à son tour inhibe la synthèse et la sécrétion de la PTH, ce qui diminue l'effet hypophosphatémiant de cette hormone.

- **action du FGF-23 : hypophosphatémiant :**

- o Le FGF23 et son co-récepteur Klotho diminue la capacité de réabsorption rénale du phosphate en inhibant l'expression des co-transporteurs NPT2a et NPT2c au niveau de la membrane apicale des cellules du TCP. Ceci a pour effet de faire baisser la phosphatémie.
- o Toujours dans le TCP, le FGF23 inhibe puissamment l'expression de la 1 α -hydroxylase et stimule la 24-hydroxylase par l'intermédiaire de Klotho entraînant une baisse de la 1,25(OH) $_2$ D. A l'inverse, le calcitriol stimule l'expression du FGF23, augmentant son effet hypophosphatémiant. - La calcitonine est hypocalcémisante et hypophosphatémisante : elle diminue la réabsorption rénale du calcium, des phosphates et inhibe la 1- α -hydroxylase.

d) Action de la vitamine D sur les glandes parathyroïdiennes :

La 1,25(OH) $_2$ D exerce un rétrocontrôle négatif sur les glandes parathyroïdes en inhibant la synthèse et la sécrétion de PTH par les parathyroïdes. Elle exerce également un rétrocontrôle sur la croissance des cellules parathyroïdes (**Nykjaer et al., 1999**).

e) Relations entre vitamine D et les autres hormones du métabolisme phosphocalcique :

d)-1 FGF-23 / PTH / Vitamine D:

- Le FGF23 a des effets opposés à ceux de la PTH sur la synthèse rénale du calcitriol : le FGF23 diminue le taux du calcitriol. Cette baisse inhibe l'expression du FGF23 dans l'os, formant un rétrocontrôle négatif entre FGF23 et vitamine D.

- Les glandes parathyroïdiennes expriment Klotho et constituent donc une cible du FGF23. 36 Le FGF23 inhibe l'expression et la sécrétion de PTH et à l'inverse la PTH stimule l'expression du FGF23, suggérant l'existence d'un système de rétrocontrôle négatif entre FGF23 et la PTH (Jüppner, 2011).
- La PTH stimule la synthèse de vitamine D et en retour, 1,25(OH) 2D et 25(OH)D exercent une action inhibitrice sur la synthèse et la sécrétion de PTH.
- Entre ces trois hormones, la PTH n'exerce aucune action inhibitrice, le FGF23 deux actions inhibitrices et le calcitriol une action inhibitrice (sur PTH) et une stimulatrice (sur FGF23).

Une diminution de la calcémie entraîne une libération de la PTH. La PTH agit sur ses récepteurs (PTHr) situés dans l'os et le rein, ce qui induit résorption osseuse, augmentation de la réabsorption du calcium, inhibition de la réabsorption du phosphore et synthèse de calcitriol. Celui-ci, en agissant sur ses récepteurs VDR présents dans l'intestin, le rein et l'os contribue à restaurer la calcémie. De plus il exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de PTH, stimule la sécrétion de FGF23 par l'os. Celui-ci exerce un rétrocontrôle négatif sur la synthèse de calcitriol et inhibe la sécrétion de PTH.

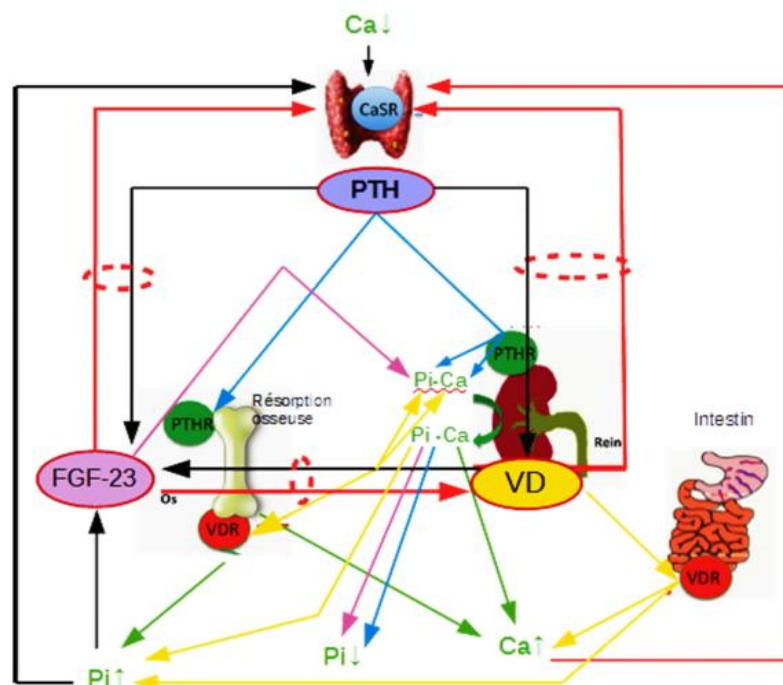


Figure 17 : Schéma résumant la régulation hormonale du métabolisme phosphocalcique.

e) en cas d'hypovitaminose D :

Le déficit en vitamine D entraîne une hypocalcémie par baisse de l'absorption intestinale et de la réabsorption rénale. La diminution de la calcémie ionisée est responsable d'une augmentation de synthèse et de sécrétion de PTH, augmentant l'hydroxylation de 25(OH) D en 1,25(OH)₂D active. D'où :

- la stabilité des taux de 1,25(OH)₂D aux dépens de la 25(OH) D.
- le fait qu'avec une 25(OH) D basse, la concentration sérique de 1,25(OH)₂D peut être normale ou augmentée (**Holick, 2009**).
- une hyperparathyroïdie secondaire : la diminution du calcitriol entraîne aussi une diminution du rétrocontrôle sur la PTH, conduisant à l'augmentation majorée de la PTH (puisque déjà élevée par l'hypocalcémie). Cette hyperparathyroïdie secondaire va maintenir la calcémie en mobilisant les réserves de l'os ce qui engendre notamment une déminéralisation osseuse (**Salle et al., 2012**). L'hyperparathyroïdie secondaire peut être considérée, au moins à court terme, comme une réaction adéquate visant à compenser les troubles du métabolisme phosphocalcique.

Le rôle principal de la vitamine D est de maintenir, directement et par l'intermédiaire de la PTH, une bonne homéostasie du métabolisme osseux tout au long de la vie. La calcémie est ainsi maintenue dans une fourchette très étroite par une interrelation sophistiquée entre les hormones calciotropes. Une altération du métabolisme phosphocalcique peut avoir des répercussions importantes sur les processus de minéralisation des os et des dents.

5.1.2 Conséquences pathologiques de l'hypovitaminose D au niveau osseux :

La vitamine D a un impact sur la densité osseuse, sur la qualité de l'os et sur la croissance harmonieuse du squelette. Un déficit profond et prolongé en vitamine D peut causer des pathologies osseuses caractérisées par un défaut de minéralisation de la matrice osseuse : rachitisme chez l'enfant et ostéomalacie chez l'adulte (**Holick, 2006 ; Briot, 2009 ; Courbebaisse, 2011**). Une insuffisance moins grave n'entraînera pas de défaut de minéralisation évident mais pourra favoriser une ostéoporose, en particulier chez la femme ménopausée ou le sujet âgé.

Il est admis qu'il existe des déficits en vitamine D non accompagnés de rachitisme ou d'ostéomalacie. De même il existe plusieurs causes de rachitisme ou d'ostéomalacie, mais la principale est d'origine carentielle, due à un effondrement du taux circulant de 25(OH)

D. Une concentration de 25(OH)D inférieure à 25 nmol/L (< 10 ng/ml) est constamment retrouvée dans l'ostéomalacie et le rachitisme carentiel (**Souberbielle et al., 2006**).

6. Les pathologies chroniques :

Les pathologies chroniques induisant une hypovitaminose D sont :

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

7. Statut vitaminique D :

7.1. Valeurs de référence de la 25 OH D sérique :

Le paramètre biologique qui définit le statut vitaminique D est la concentration sérique de 25(OH) D, forme de réserve de la vitamine D (**Souberbielle, 2013**). Du fait de sa longue durée de vie dans le sang, les concentrations mesurées représentent un reflet fidèle de l'imprégnation vitaminique D.

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

Dans ce cas, les seuils recommandés sont établis à partir de plusieurs critères, cliniques ou biologiques. Un des critères retenus est le taux de 25(OH) D en dessous duquel peut se produire une réaction parathyroïdienne (une élévation du taux de PTH) (**Djennane et Souberbielle, 2015**). L'absorption intestinale de calcium est un autre critère pris en compte, celle-ci étant diminuée par l'insuffisance vitaminique D. On peut également s'appuyer sur les marqueurs biologiques du remodelage osseux, une hyper-résorption constituant le mécanisme tissulaire de la perte osseuse (**Djennane et Souberbielle, 2015**). Parmi les critères cliniques, sont considérées les concentrations moyennes de 25(OH) D ayant montré des effets positifs

sur l'incidence de fractures, de développement de cancers ou bien sur l'incidence de chutes chez le sujet âgé (**Djennane et Souberbielle, 2015**).

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

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

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

Il peut être considéré que lorsque le taux sérique de 25(OH) D est supérieur à 30 ng/mL (75nmol/L), les réserves sont dites « suffisantes » et le statut vitaminique D peut être qualifié d' « optimal ». A l'inverse, le terme de statut vitaminique D « suboptimal » est souvent utilisé lorsqu'il est inférieur à 30 ng/mL, valeur considérée comme le seuil en de ça duquel apparaît une hyperparathyroïdie secondaire à l'hypovitaminose D, impliquant un remodelage osseux accéléré et une diminution de la densité minérale osseuse. On distingue l'insuffisance, définie par un taux de 25(OH) D compris entre 10 et 30 ng/mL, de la carence, définie par un taux inférieur à 10 ng/mL (25nmol/L). (**Schoindre et al., 2012**).

D'après le Groupe de Recherche et d'Informations sur l'Ostéoporose (GRIO), un taux de 25(OH) D compris entre 30 et 70 ng/mL est souhaitable, et nécessaire, afin d'assurer une homéostasie globale (**Benhamou, Souberbielle, 2011**). La limite supérieure a été choisie arbitrairement pour être suffisamment éloignée de la zone de toxicité potentielle, Le seuil établi pour cette dernière est de 150 ng/mL.

Tableau 04 : Valeurs de référence du statut vitaminique D

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

8. Méthodes de dosage de la vitamine D :

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

Il n'existe pas de méthode de référence pour le dosage de la 25(OH) D mais il est important de choisir une méthode capable de mesurer les deux formes de vitamine D : 25(OH)D₂ et 25(OH)D₃ sous peine de minimiser les résultats d'un dosage effectué chez une personne supplémentée en vitamine D₂. **(HAS Utilité clinique du dosage de la vitamine D, 2013).**

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

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

Les méthodes séparatives non immunologiques sont à détection directe et reposent sur un processus de séparation physique des molécules à analyser, par chromatographie en phase liquide à haute performance, HPLC ; ou spectrométrie de masse **(HAS Utilité clinique du dosage de la vitamine D, 2013).**

Certaines méthodes présenteraient des interférences surestimant les résultats par manque de spécificité. D'autres les sous-estiment par manque de sensibilité, tel est le cas des techniques radio immunologiques qui tendent à disparaître au profit de techniques automatisées enzymoimmunologiques (ELISA). Les techniques séparatives en raison d'une technicité lourde est difficile sont réservées à la recherche **(HAS Utilité clinique du dosage de la vitamine D, 2013).**

9. Prévention et traitement des hypovitaminoses D :

9.1. Optimisation "naturelle" des apports :

Deux stratégies peuvent être évoquées de par les sources de synthèse de la vitamine D : l'exposition solaire et l'alimentation.

10. Hypervitaminose D :

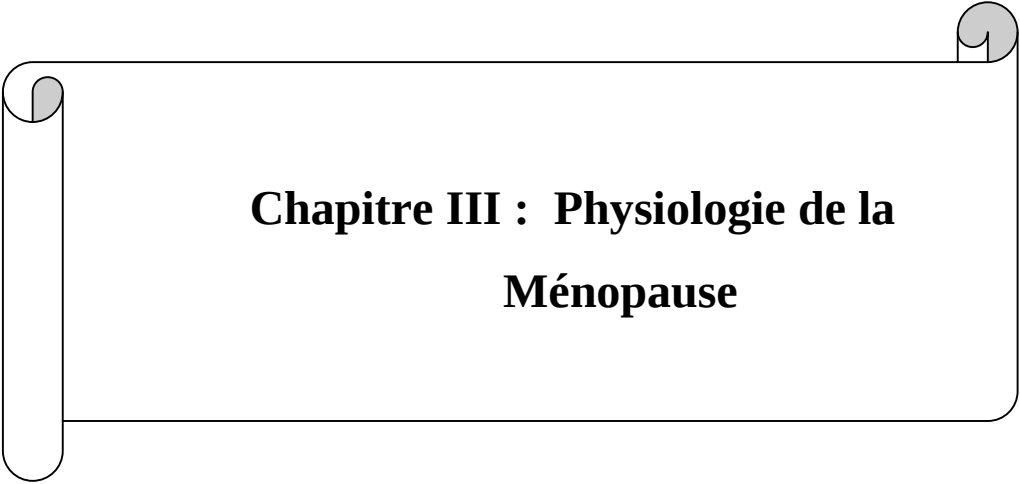
La vitamine D peut être toxique à hautes doses. Cependant l'intoxication à la vitamine D est extrêmement rare.

10.1. Conséquences cliniques :

La symptomatologie de l'intoxication à la vitamine D est en relation avec la surcharge en calcium qu'elle provoque. En effet, la saturation en vitamine D entraîne une augmentation de l'absorption intestinale du calcium. La tendance hypercalcémique qui en résulte engendre un freinage parathyroïdien, une hypercalciurie et est dans un premier temps compensée par le rein. Mais, lorsque le rein est dépassé, il existe alors un risque d'hypercalcémie majeure avec des risques rénaux potentiels **(Cahn, 2009 et Briot *et al.*, 2009)** Les signes cliniques de l'hypervitaminose D sont donc ceux de l'hypercalcémie avec hypercalciurie et hyperphosphatémie, à savoir anorexie, soif intense, polyurie, céphalées, ainsi que des troubles digestifs de type nausées, constipation, vomissements. Un grand nombre de ces symptômes sont non spécifiques. Mais si l'intoxication persiste, elle peut entraîner une calcification des tissus mous (calcifications vasculaires, néphrolithiase, néphrocalcinose) voire une insuffisance rénale fonctionnelle puis chronique irréversible et une insuffisance cardiaque **(Ross *et al.*, 2011 ; Salle, 2012)**.

10.2. Les traitements de l'intoxication à la vitamine D :

Après l'arrêt des apports en vitamine D les effets toxiques peuvent se manifester durant deux mois puisqu'elle a été stockée dans les tissus musculaire et adipeux. On associe un régime pauvre en calcium et on augmente l'élimination de ce calcium par des diurétiques **(Chambellan-Tison *et al.*, 2007)**. Plus récemment, les bisphosphonates, inhibiteurs de la résorption osseuse, ont représenté une alternative efficace dans le traitement de l'intoxication à la vitamine D. Cependant, lorsque la prise en charge est tardive et qu'il y a atteinte rénale sévère (clairance à la créatinine inférieure à 30 ml/mn), il est contre indiqué d'administrer des bisphosphonates.



Chapitre III : Physiologie de la Ménopause

Chapitre III : Ménopause

1. Physiologie de la ménopause :

Le terme ménopause a comme origine deux (2) mots grecs : « ménos » = mois, menstrus et « pausis » = cessation, il signifie donc la cessation des menstruations ou l'arrêt définitif des règles **(Taurelle et Tamborini, 1997)**.

La ménopause est un phénomène physiologique naturel et n'est ni une maladie ni un dysfonctionnement organique, une étape de vie qui touche toutes les femmes mais ne sera pas vécue de la même manière par chacune par rapport à l'âge qui peut varier d'une façon significative et les manifestations qui diffèrent également d'une femme à une autres dans leurs fréquence, intensité, moment d'apparition et durée. Et enfin les facteurs environnementaux ayant trait à la situation sociale et à certaines habitudes de vie peuvent influencer le vécu de la ménopause.

Ce qui sera semblable pour chacune des femmes, c'est la modification dans le fonctionnement des ovaires, entraînant l'arrêt définitif des menstruations et se caractérisant par des changements significatifs dans le taux d'hormones sexuelles contenues dans le sang, et qui correspond à la fin de la période de reproduction.

La médecine traditionnelle chinoise conçoit la ménopause comme un « acte de sagesse de corps », l'arrêt des menstruations permettant de préserver l'énergie vitale des femmes **(Drapeau, 1993)**.

Elle se déclenche inéluctablement aux alentours de la cinquantaine et s'accompagne de symptômes plus au moins gênants, que les traitements hormonaux tentent de diminuer **(Basedevant et Gompel, 1995)**.

1.1 Les différentes étapes de la ménopause :

La ménopause naturelle se divise en trois différentes étapes **(Figure 18)**, la péri ménopause, la ménopause et la post ménopause dont les frontières d'installation de chacune d'elles sont ainsi difficiles à déterminer **(Drapier-Faure et Jamin, 2003)**.

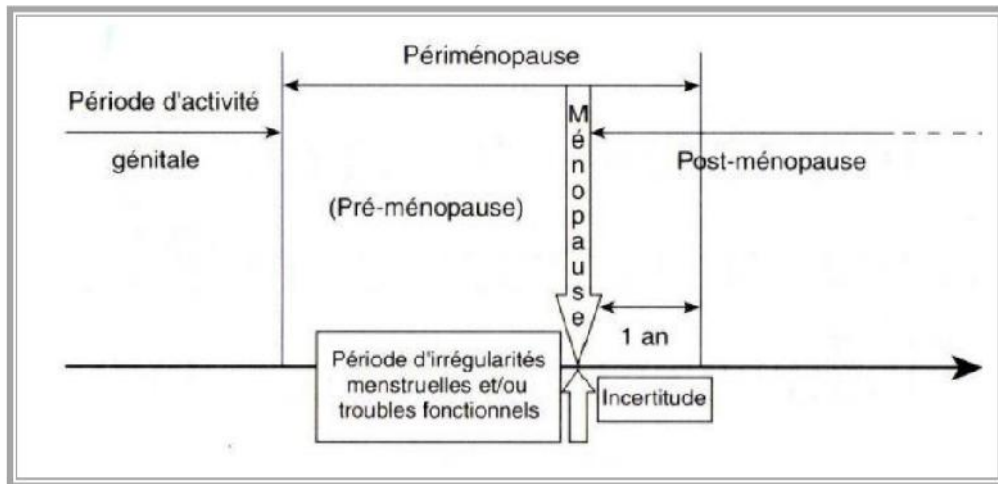


Figure 18 : Chronologie schématique de la transition ménopausique (**Drapier-Faure et Jamin, 2003**).

1.1.1. La péri ménopause :

La péri ménopause est une période de transition de la vie génitale féminine (40 ans à 50 ans), consécutive à la perte progressive du fonctionnement ovarien suite à l'épuisement du capital folliculaire (**Jarvis et Ware, 1986**). Cette phase débute avec les premières irrégularités menstruelles et se caractérise par une large fluctuation hormonale (**Rozenbaum, 1994**), qui s'étend sur une période d'un à huit ans, et précède la ménopause (**Drapier-Faure, 1999**).

Lors de la pré-ménopause, les ovaires réagissent moins à la stimulation de l'hormone FSH, selon certaines études, ce serait plutôt l'hypophyse qui réagit moins à la stimulation des hormones (œstrogène et progestérone) sécrétées par les ovaires.

Quoi qu'il en soit, ce dérèglement entraîne l'irrégularité de l'ovulation et un ajustement dans le fonctionnement des hormones qui contrôlent le cycle menstruel. (**Quereux et Dedecker, 2002**).

Durant ce temps, La formation de corps jaune étant irrégulière, il se produit d'une diminution de la sécrétion de la progestérone faite par les ovaires, Pendant cette période, l'équilibre entre le taux d'œstrogènes et le taux de progestérone dans le sang est rompu, ce qui peut influencer le flux menstruel, ce qui crée une insuffisance lutéale aboutissant à une hyperestrogénie relative durant la première phase de cette période, suivie d'une alternance d'hypo et d'hyperactivité ovarienne durant la deuxième phase. En outre, l'ovulation devient plus irrégulière, règles plus fréquentes, plus longues et plus hémorragiques (**Geoffroy et**

Dewailly, 2007). C'est cet effondrement hormonal qui va provoquer l'apparition des modifications physiques et psychologiques, voir révéler certaines pathologies oestrogéno-dépendantes (**Gougeon et Rozenbaum, 2016**).

1.1.2. La ménopause :

La ménopause est une interruption physiologique des cycles menstruels ou de toute forme de saignement; qui se caractérise par l'arrêt définitif des sécrétions ovariennes. L'arrêt définitif des règles correspond à une perte de la fonction de reproduction liée à la disparition folliculaire et aux modifications de sécrétions stéroïdiennes Selon (**Lansac et al., 2002**).

L'âge de survenue de la ménopause est compris entre 45 et 55 ans. La contraception demeure nécessaire au moins jusqu'à douze mois après les dernières menstruations.

1.1.3. la post ménopause :

Correspond à la période qui suit la ménopause, Tout saignement survenant plus d'un an après l'arrêt des règles est considéré comme des métrorragies post ménopausiques (**Nizard, 1999**). Les conséquences de la carence hormonale vont devenir manifestes puisque les sécrétions ovariennes se tarissent, cette période d'aménorrhée se poursuit jusqu'à la fin de l'existence (**Lopes et Tremollières, 2004**).

1.1.4. La ménopause prématurée ou tardive :

L'âge moyen de la ménopause se situe actuellement autour de 50 ans. La ménopause est dite " prématurée " lorsqu'elle survient avant 39 ans et " tardive " si elle survient après 57 ans. Plusieurs facteurs peuvent être en cause ; On note l'hérédité, une défaillance prématurée des ovaires, ou une émotion intense provoquée, par exemple, par une guerre, une catastrophe naturelle, un deuil, un viol.

Parmi les causes de la ménopause prématurée sont :

- génétiques :
 - syndrome de Turner, habituellement responsable d'une insuffisance ovarienne avec impubérisme et anomalie du morphotype avec petite taille.
 - mosaïque turnérienne avec plusieurs années de cycles menstruels.
 - délétion de gènes situés sur le bras long du chromosome X.

- Immunologiques avec anticorps antiovaires dirigés contre les enzymes de la stéroïdosynthèse ovarienne. Cette insuffisance ovarienne auto-immune s'observe en particulier dans les polyendocrinopathies auto-immunes avec dysthyroïdie auto-immune, insuffisance surrénale, insuffisance parathyroïdienne, diabète insulino-dépendant, candidose cutanée, mais aussi est associée à la myasthénie ou au Lupus ou à la Polyarthrite Rhumatoïde.
-

Certains facteurs d'après (**Gougeon et Rozenbaum, 2016**), sont susceptibles d'influencer l'âge de la ménopause :

- La multiparité pourrait différer l'âge d'apparition de la ménopause.
- les femmes sans enfants (nullipares) sont ménopausées plus tôt que les autres.
- La malnutrition avance l'âge de la ménopause.
- Les fumeuses étant ménopausées en moyenne un an à deux ans plus tôt que les non fumeuses.

1.2. Les modifications ovariennes au cours de la ménopause :

Chez la femme, la réserve ovarienne, constituée des follicules au repos (500 000 à 1 million à la naissance) diminue avec l'âge (**Figure 19**). La variabilité de l'âge de survenue de la ménopause, de 40 à 60 ans, peut être liée soit à la taille de la réserve à la naissance, soit à sa vitesse d'épuisement, soit aux deux. À partir d'environ 38 ans, l'épuisement de la réserve s'accélère, conduisant à un stock compris entre 100 et 1 000 follicules au repos lorsque la ménopause survient, (**Gougeon et Rozenbaum, 2016**).

En période péri- ménopausique au niveau du cortex ovarien, une multiplication fibroblastique est observée, les ovaires deviennent moins sensibles à l'action des hormones folliculaires (FSH); Le nombre de follicules primordiaux apparaît réduit; le nombre de follicules involutifs kystiques, ou atrophiques est exagéré (**Drapier-Faure et Jamain, 2003**).

Parmi les follicules en évolution, certains paraissent encore subir une évolution normale, d'autres sont partiellement ou totalement dépourvus de granulosa, avec thèque interne bien individualisée, ou thèque interne diminuée (**Lopes et Tremolierre, 2004**). L'ovaire post-ménopausique est d'un volume inférieur à celui de l'ovaire en activité. Cette chute s'explique d'une part par l'ovulation à chaque cycle,

mais également elle est le résultat d'une dégénérescence particulière et spécifique appelée l'atrésie folliculaire.

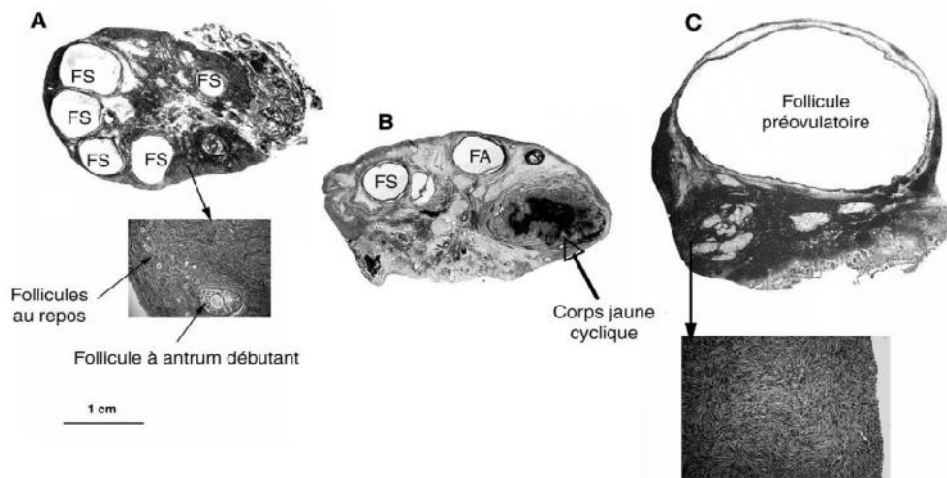


Figure 19 : Evolution de l'histologie ovarienne en fonction de l'âge montrant l'appauvrissement progressif du contenu ovarien en follicules (**Gougeon et Rozenbaume, 2016**)

A. Coupe d'ovaire humain (35 ans, 22 590 follicules de la réserve, 96 follicules en croissance) en début de phase folliculaire montrant un nombre élevé de follicules sélectionnables (FS). Dans le cortex, on peut noter la présence de nombreux follicules au repos et d'un follicule à antrum débutant. **B.** Coupe d'ovaire humain (38 ans, 26 190 follicules de la réserve, 60 follicules en croissance) en début de phase lutéale montrant un follicule sélectionnable (FS) et un atrétique (FA). **C.** Coupe d'ovaire humain (50 ans, 395 follicules de la réserve, 7 follicules en croissance) montrant que si cette patiente possède un follicule pré-ovulatoire, son cortex est pratiquement vide de follicules au repos.

1.3. Les modifications hormonales au cours de la ménopause :

1.3.1 Gonadotrophine et inhibine :

Lors de la péri ménopause, on observe essentiellement une élévation de la concentration plasmatique de FSH, tout au long du cycle. L'inhibine qui est une glycoprotéine synthétisée par les cellules de granulosa, exerce une action inhibitrice sur FSH et à un degré moindre sur LH (**Lansac et al., 2002**). La raréfaction des follicules à ce stade et la moindre capacité des cellules de granulosa induit la diminution des taux d'inhibine B circulante, il s'ensuit une

augmentation de la libération de FSH, la LH restant normale car le rétrocontrôle dû à la baisse d'inhibine B est sélectif pour FSH.

D'après (**Jamin, 2004**), l'élévation de FSH à cette période semble responsable :

- D'une maturation folliculaire accélérée, phénomène de maturation pluri folliculaire dénommé également « syndrome d'hyperstimulation endogène des ovaires », accompagnée de cycles courts.
- D'une élévation de l'oestradiolémie en phase préovulatoire et lutéale, résultat de l'augmentation de l'activité catalytique de l'aromatase dans les cellules de la granulosa sous l'effet croissant de FSH. Après la ménopause, les taux de FSH et de LH augmentent. Une année après l'arrêt définitif des règles, le taux de FSH est dix à quinze fois plus élevé que les taux observés en début de phase folliculaire chez les femmes jeunes, tandis que le taux de LH est environ trois fois plus élevé. Cette hypersécrétion est la résultante d'une sécrétion accrue de LH-RH et d'une diminution du rétrocontrôle ovarien par réduction ou absence de l'œstradiol et de l'inhibine.

1.3.2. Les œstrogènes et la progestérone :

En période d'activité génitale, l'ovaire sécrète 90% d'œstradiol (E2) circulant et une quantité plus faible d'œstradiol (E1) ainsi qu'une très faible quantité de testostérone (T) (**Figure 20**). Le principal androgène sécrété est la $\Delta 4$ androstènedione (A) qui se convertit en périphérie surtout en testostérone (T), mais aussi en œstrogène (E1) (**Lansac et al., 2002**). La concentration circulante d'œstradiol, principal stéroïde sexuel chez la femme est diminuée en période péri ménopausique et ce au cours d'une phase lutéale, la montée progressive de l'œstradiol en phase folliculaire devient inadapté et n'entraîne qu'épisodiquement un pic de LH, d'amplitude souvent insuffisante et par conséquent, les ovulations s'espacent. Les taux de progestérone sont constamment diminués, voir nuls. Ces deux hormones femelles (œstrogène et progestérone) fonctionnent en synchronisme, la progestérone agissant comme antagoniste des œstrogènes, en conséquence, la baisse de progestérone à cette période va entraîner un excès d'œstrogènes, ce pic est à l'origine de divers problèmes de santé, effectivement une affection de la glande thyroïdienne (hypothyroïdie) puisque ces hormones sexuelles semblent avoir un effet sur le métabolisme thyroïdien, en outre, une atteinte au niveau de cette glande va provoquer un dérèglement du métabolisme de l'organisme en général.

Après l'installation de la ménopause, la sécrétion des œstrogènes est effondrée et l'œstrone représente l'œstrogène dominant. L'origine ovarienne des œstrogènes en post ménopause est faible mais n'est pas nulle, la plupart de ces œstrogènes circulants proviennent de la transformation périphérique (tissus adipeux, muscles) des androgènes surrénaliens, en particulier de l'androstènedione. La progestérone a une origine exclusivement surrénalienne en post ménopause, son taux est faible, inférieur à celui d'une phase folliculaire chez une jeune femme (**Lopes et Tremolierre, 2004**).

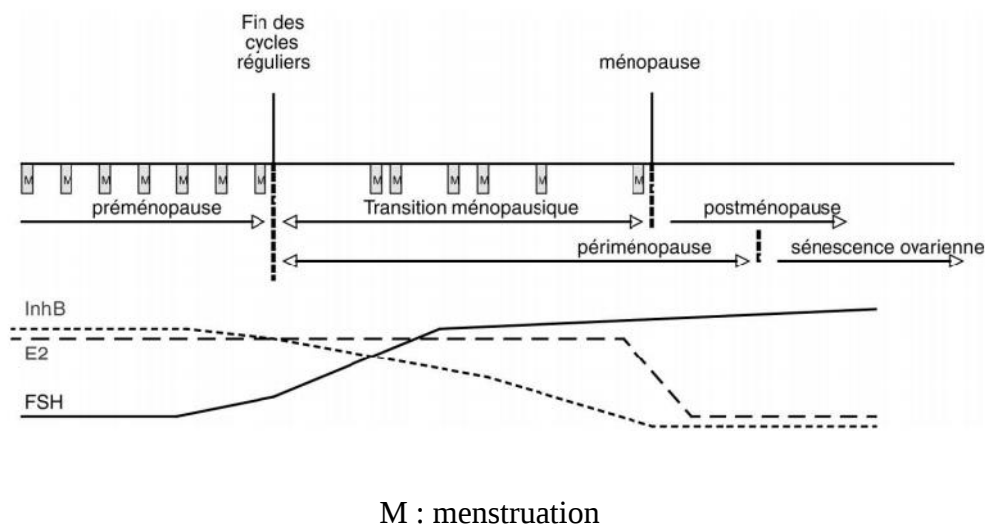


Figure 20 : Installation de la ménopause et évolution des niveaux circulants d'inhibine B (InhB), d'œstradiol 17 β (E2) et de FSH durant cette période. D'après (**Burger et al., 2008**).

2. Diagnostic de la ménopause :

2.1 Péri ménopause :

Elle est marquée par des troubles du cycle menstruel secondaire à l'hypolutéinie et la dysovulation. La femme consulte pour : des cycles de durée anormale avec hypoménorrhée ou au contraire ménorragie ; apparition de métrorragies prémenstruelles, raccourcissement du cycle, des spanioménorrhées. Ces troubles sont souvent associés à des troubles circulatoires à types de prise de poids, acroparesthésie, céphalées, migraines (**Lansac, 2002**).

2.2 Ménopause confirmée :

La clinique constitue le meilleur signe d'appel pour diagnostiquer la ménopause. L'association d'une aménorrhée d'au moins 12 mois à des signes climatiques est souvent

évocatrice. Les signes climatériques sont des symptômes résultant de la privation oestrogénique. On observe ainsi souvent des bouffées de chaleur, des sueurs nocturnes et des signes gynécologiques tels qu'une atrophie des petites lèvres, vaginite atrophique, dyspareunie, involution adipeuse du tissu mammaire qui sont tous la conséquence du déficit en œstrogènes. En outre, ces perturbations peuvent affecter la qualité du sommeil d'où des problèmes d'asthénie, d'irritabilité, de perte d'attention voir de dépression (**Frédéric et Samuel, 2007**).

3. Les troubles de la ménopause :

L'effondrement des estrogènes circulants qui se produit à la ménopause est à l'origine de diverses manifestations cliniques à court terme, puis à long terme (**Baffet et al., 2012**).

3.1 A court terme :

- Des manifestations vasomotrices, souvent au premier lieu, telles que bouffées de chaleur, crises sudorales, en particulier nocturnes et parfois très gênantes, entraînant ou majorant des troubles de sommeil et dont la physiopathologie n'est pas élucidée (**Hunter et al., 2012**).
- Des troubles du sommeil et de l'humeur, qui sont inconstants, à type d'irritabilité, d'anxiété, d'insomnie et parfois à l'origine d'une authentique dépression (**Blake, 2006**).
- Une atrophie de muqueuse vulvo-vaginale et une diminution des sécrétions vaginales qui peuvent entraîner une dyspareunie (rapports sexuels douloureux) (**Young, 2011**).
- Des altérations de l'état cutané, avec en particulier un amincissement et une perte de l'élasticité de la peau par raréfaction des fibres élastiques et du collagène (**Gougeon et Rozenbaum, 2016**).
- Prise de poids d'où la carence hormonale est responsable d'une modification de la répartition du tissu adipeux et d'une modification de la composition corporelle. Ainsi on observe une hausse du tissu adipeux abdominal sous-cutané et péri viscéral au détriment de la graisse sous cutanée fémorale.

La durée de ces symptômes (en particulier bouffées de chaleur), après le début de la ménopause, est très variable d'une femme à l'autre, mais le plus souvent, les bouffées de chaleur s'atténuent spontanément après quelques années d'évolution. Parmi les femmes

ménopausées, 20% des femmes ne souffrent pas de bouffées de chaleur et 20% les trouvent supportables (Young, 2011).

3.2. A long terme :

3.2.1. Ostéoporose post ménopausique :

L'ostéoporose est une maladie systémique du squelette qui survient fréquemment chez les femmes à mesure qu'elles vieillissent, caractérisée par une réduction de la masse osseuse entraînant une augmentation de la fragilité des os et donc leur risque de fracture (Anna *et al.*, 2016).

L'os est en constant remaniement, sa destruction par les ostéoclastes est suivie d'une reconstitution par les ostéoblastes. Les œstrogènes quant à eux semblent avoir un rôle majeur dans l'anabolisme ostéoblastique, ils ralentissent la maturation des ostéoclastes, ainsi, ils favorisent l'absorption intestinale du calcium. Après la ménopause, on constate une diminution du capital osseux, conséquence de fracture du poignet, du col, du fémur et de tassements vertébraux. La perte osseuse est principalement attribuée à la carence œstrogénique puisque ces derniers stimulent la production d'ostéoprotégérine inhibant l'ostéolyse (Gougeon et Rozenbaum, 2016).

3.2.2. Les risques cardiovasculaires :

La carence œstrogénique est non seulement responsable de la survenue précoce de troubles climatériques, mais contribue également à l'altération de nombreuses fonctions physiologiques, de troubles métaboliques et de complications cardiovasculaires (Young, 2011). La maladie coronaire, l'accident vasculaire cérébral ischémique et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, sont les complications, le plus souvent tardives, de l'athérosclérose, phénomène inflammatoire artériel chronique, induit et entretenu par un excès de cholestérol circulant (Garcia *et al.*, 2016).

Durant la période d'activité génitale, les femmes présentent un profil lipidique moins athérogène que celui des hommes, avec des taux inférieurs de cholestérol LDL, mais des taux généralement supérieurs de cholestérol HDL. La ménopause se traduit par une ascension des taux de LDL et de triglycérides et une baisse du cholestérol HDL, contribuant à l'augmentation rapidement progressive du risque cardiovasculaire des femmes après 50ans (Kristopher *et al.*, 2014).

- **Métabolisme lipidique :**

Les principales lipoprotéines sont les VLDL (very low density lipoprotein), IDL (intermediate density lipoprotein) et LDL (low density lipoprotein) le mauvais cholestérol, qui assurent le transport des lipides du foie vers les tissus périphériques ; et les HDL (High density lipoprotein) le bon cholestérol, qui apporte le cholestérol au foie depuis les tissus **(Gautier et al., 2011)**. Durant la période d'activité génitale, les femmes présentent un profil lipidique moins athérogène que celui des hommes, avec des taux inférieurs de cholestérol LDL, mais des taux généralement supérieurs de cholestérol HDL. La ménopause se traduit par une ascension des taux de LDL et de triglycérides et une baisse du cholestérol HDL, contribuant à l'augmentation rapidement progressive du risque cardiovasculaire des femmes après 50ans **(Kristopher et al., 2014)**.

Il existe plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires :

- **Dyslipidémie :**

Les lipides (cholestérol, triglycéride et phospholipides) sont transportés entre les différents tissus de leur lieu d'absorption et de synthèse vers leurs lieux de stockage ou d'utilisation par les lipoprotéines **(Robert et al., 2006)**. Suite à une carence œstrogénique, les femmes ménopausées présentaient des taux de HDL plus bas accompagnée d'une hypertriglycémie, contrairement aux taux de LDL qui se trouve en quantité élevée dans le plasma. Dans la majorité des cas, l'athérosclérose qui est une maladie dégénérative des artères et caractérisée par la formation de plaques d'athéromes en dessous de l'endothélium dans la paroi des artères, est due à une anomalie de la captation des LDL par les cellules compétentes **(Sherwood, 2006)**.

Les LDL se trouvent en quantité dans le plasma, y séjournent plus longtemps, s'y oxydent et donc deviennent de moins en moins capables d'être reconnues et d'être dissociés. La captation des LDL étant ainsi anormale, le cholestérol s'accumule au niveau des macrophages de l'intima des parois artérielles conduisant à la formation de cellules spumeuses et de la plaque d'athérome. Les LDL oxydés contribuent à la réduction du diamètre du vaisseau en s'opposant à la libération de monoxyde d'azote (NO), un messenger chimique d'action local qui relâche le muscle lisse vasculaire. Ce relâchement est cause de vasodilatation. A cause de la production réduite de monoxyde d'azote (NO), les vaisseaux endommagés par une plaque ne peuvent pas se dilater normalement **(Imo, 2014)**. Le HDL cholestérol à son tour a un rôle

protecteur sur la formation de la plaque d'athérome, tout comme les œstrogènes. En effet, ces derniers agissent principalement sur l'intima, ils favorisent la production de monoxyde d'azote (NO), de plus, ils stimulent la régénération de l'intima suite à un traumatisme vasculaire.

- **Rôle des œstrogènes :**

La carence hormonale en œstrogènes est une des causes du dérèglement du métabolisme lipidique à la ménopause (**Teede et al., 2010**). En effet, les œstrogènes semblent avoir un effet protecteur sur le système cardiovasculaire, effectivement, ils réduisent l'activité de triglycéride lipase hépatique (enzyme permettant la transformation des IDL en LDL) donc abaisseraient la formation de LDL tout en accroissant leur catabolisme en augmentant le nombre de leur récepteur hépatique, de plus, ils favorisent l'augmentation consécutive de HDL cholestérol (**Ouyang et al., 2016**).

- **Métabolisme hydrocarboné :**

D'une façon générale d'après (**Taurelle et Tamborini, 1997**), la tolérance vis-à-vis du glucose diminue avec l'âge. Plusieurs études épidémiologiques ont permis de considérer l'hyper insulinémie liée à une insulino-résistance comme un facteur de risque coronarien indépendant. Or, la ménopause induit un certain nombre d'anomalies du métabolisme hydrocarboné :

- Diminution du nombre et de la sensibilité des récepteurs de l'insuline.
- Diminution concomitante de la captation hépatique de l'insuline pouvant expliquer l'absence apparente de retentissement de ces perturbations sur les tests habituels de tolérance aux glucides.

4. Traitement de la ménopause :

4.1. Traitement hormonal de la ménopause (THM) :

Appelé aussi traitement hormonal substitutif (THS), le terme THM signifie l'administration d'hormones féminines aux femmes incapables de les produire elles-mêmes à la suite de la ménopause. Ce traitement, constitué d'un œstrogène et d'un progestatif, a pour but de pallier au déficit et à l'arrêt des sécrétions ovariennes. Il s'agit donc d'un traitement de remplacement (**Afssaps, 2006**).

A court terme, le THM a pour principal but de corriger les troubles vasomoteurs, de maintenir un équilibre psychique et de conserver une trophicité cutanéomuqueuse. A plus long terme le THM permet ainsi de lutter contre l'ostéoporose et d'améliorer le profil lipidique de patientes, ainsi la prévention de risque cardiovasculaire (**Baffet *et al.*, 2012**).

- Composition du THM :

Le traitement existe sous 4 formes différentes : comprimés, patchs (voie transdermique), solutions nasales ou gel. Les principales molécules utilisées sont :

- **Les œstrogènes** : naturels ou de synthèse, utilisés par voie orale ou cutanée.
- **Les progestatifs** : progestérone naturel ou de synthèse.

Le progestatif est ajouté au traitement œstrogénique pour éviter le risque de cancer de l'endomètre (**Greendale *et al.*, 1999**).

5. Interaction entre vitamine D, thyroïde et ménopause :

Chez la femme, les troubles thyroïdiens ne sont pas toujours liés à la ménopause, mais on assimile souvent les deux car ils apparaissent souvent durant la même tranche d'âge.

L'idée que l'œstrogène est associé à la fonction thyroïdienne vient après de nombreuses études qui montrent que les troubles thyroïdiens sont plus fréquents chez les femmes que chez les hommes. Les femmes risquent beaucoup plus de se retrouver avec une hypothyroïdie à cause des interactions hormonales qu'elles connaissent à ce stade de vie **(Micheline, 2012)**.

L'European Journal of Endocrinology a publié une étude qui a analysé les données de 94.009 participants. Les résultats ont révélé que la prévalence de l'hyperthyroïdie précédemment diagnostiquée était de 2,5% chez les femmes et de 0,6% chez les hommes, tandis que l'hypothyroïdie affectait 4,8% des femmes et 0,9% des hommes. Sur la base de ces résultats, les scientifiques ont conclu que la dysfonction thyroïdienne est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes **(Bjoro, 2000)**.

Y compris les troubles thyroïdiens auto-immunes provoqués par le dérèglement hormonal dans le corps d'une ménopausée, augmente également le risque l'hypothyroïdie.

Bien que la vitamine D diminue au cours de cette période sensible chez la femme ménoposée, se qui affecte le transport de la conversion de thyroïde, en inhibant la réduction du taux de TSH circulant, réduction des niveaux d'anticorps thyroïdiens, et la prévention de l'inflammation, se qui provoque l'insuffisance de production des hormones thyroïdiennes par la thyroïde.

Il est important que même une légère insuffisance thyroïdienne puisse avoir un certain nombre d'effets cliniques tels que la dépression, la perte de mémoire et divers troubles qui se manifeste chez la femme ménopausée **(Tuchendler et Bolanowski, 2014)**.



Partie II : Matériels et Méthodes

1. L'Objectif principal :

Comprendre et identifier l'interrelation entre le dysfonctionnement thyroïdien, et le statut vitaminique D durant une période bien précise de la vie d'une femme qui est la ménopause.

2. L'objectif secondaire :

L'objectif secondaire est la maîtrise des techniques de dosage hormonal.

3. Lieu d'étude :

Cette étude s'est effectuée au niveau de laboratoire d'analyses médicales - caducée- privé Dr. H.Ghezal situé dans la ville Mostaganem, durant une période d'un mois (1 mois).

4. Population étudiées :

Notre étude prospective est portée sur 15 femmes, La population sélectionnée est divisée en deux groupes selon leurs taux du TSH, FT4 et de vitamine D :

- Groupe de témoins en âge de procréer (31 à 49 ans), composées de 05 femmes.
- Groupe de femmes en période de ménopause en âge de procréer (50-56 ans), composées de 10 femmes.

5. Matériel et méthode

5.1. Matériels :

- Centrifugeuse: DM0412.
- Automate.
- Tubes EDTA, micropipettes.

5.2. Paramètres étudiés :

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

5.3 Méthodes :

5.3.1 Dosage de la 25 (OH) vitamine D :

Le dosage de la 25(OH) vitamine D est un dosage immunologique microparticulaires par chimiluminescence (CMIA) pour la détermination quantitative de la 25-hydroxyvitamine D

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

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

5.3.2 Dosage de la TSH :

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

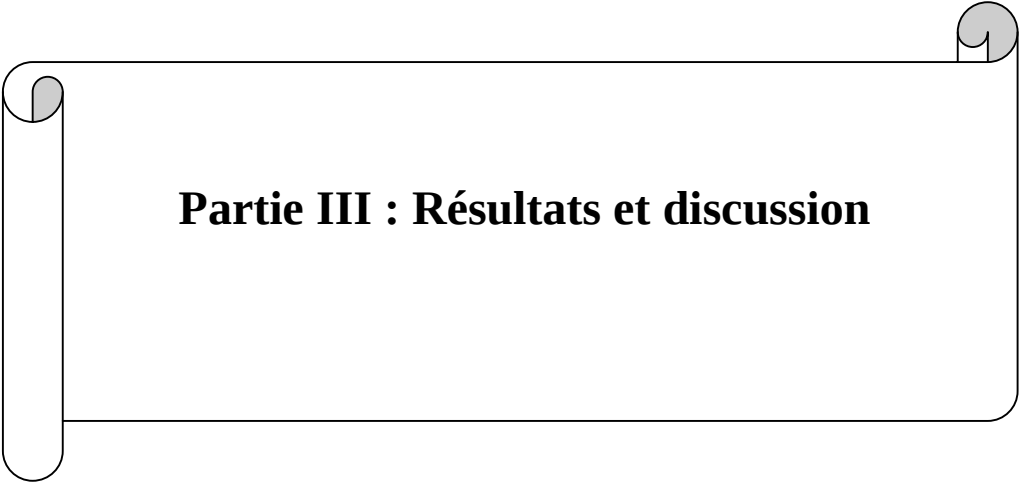
5.3.3 Dosage de la FT4 :

Le dosage de la thyroxine (T4) libre est un dosage radio-immunologique par compétition utilisant le principe de l'anticorps marqué. C'est-à-dire que les échantillons à doser sont incubés, dans des tubes recouverts d'avidine, en présence d'un anticorps monoclonal spécifique de la T4 et d'un ligand, analogue biotinylé de la thyroxine. Une compétition s'établit entre la T4 de l'échantillon et le ligand pour la liaison à l'anticorps marqué. La fraction d'AC complexée au ligand biotinylé se fixe à l'avidine et peut être aspirée. La radioactivité liée est alors mesurée.

5.4 Etudes statistiques :

Les résultats sont présentés sous forme de valeurs des dosages par rapport à l'âge des patientes, Les résultats descriptifs ont été présentés sous forme de moyennes $\pm$ écarts types.

Le calcul est effectué par SPSS IBM version 24.



Partie III : Résultats et discussion

1. Résultats :

➤ Caractéristiques descriptives de la population :

Entre mai, 10 cas atteints d'hypothyroïdie et carence en vitamine D en association, et 05 témoins ont été inclus dans l'étude.

Cette étude comprend 15 patientes avec deux tranches d'âges différentes, dont la première tranche désigne la catégorie des femmes avant la ménopause ≤ 49 ans, et la deuxième désigne celle des femmes ménopausées > 50 ans.

1.1 Les dosages hormonaux selon l'âge :

1.1.1 Dosage de 25(OH) D ng/ml selon l'âge (ans) :

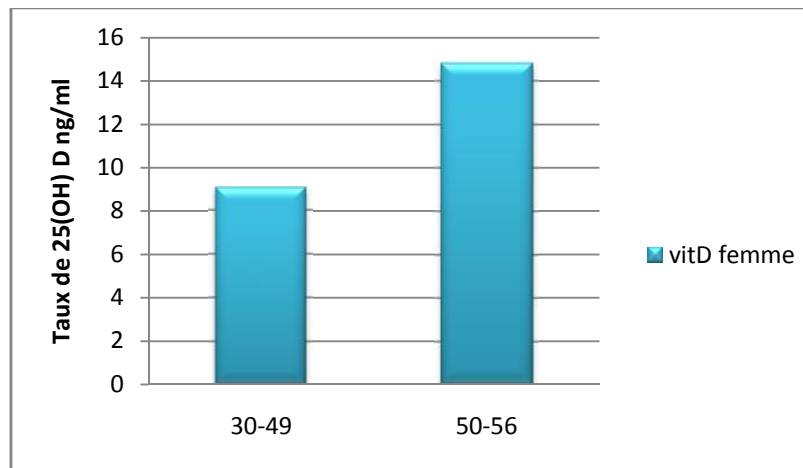


Figure 21 : Répartition du taux de la vitamine d avant et durant la ménopause

Chez la femme.

- **Corrélation entre vitamine D et âge:**

Chez la femme à l'âge moins de 50 ans (témoin) qui varient entre 30 et 49 ans, la population possède un taux sérique de la 25(OH) D ≈ 10 ng/ml qui est de 9.04 ng/ml, avec une moyenne : 9.04 ± 1.326 ng/ml.

Chez la femme durant la ménopause, le taux du 25(OH) D est ≈ 20 ng/ml, qui est égale à 14.82 ng/ml, avec une moyenne de : 14.82 ± 8.102 ng/ml.

1.1.2 Dosage du TSH $\mu\text{UI/ml}$ selon l'âge (années) :

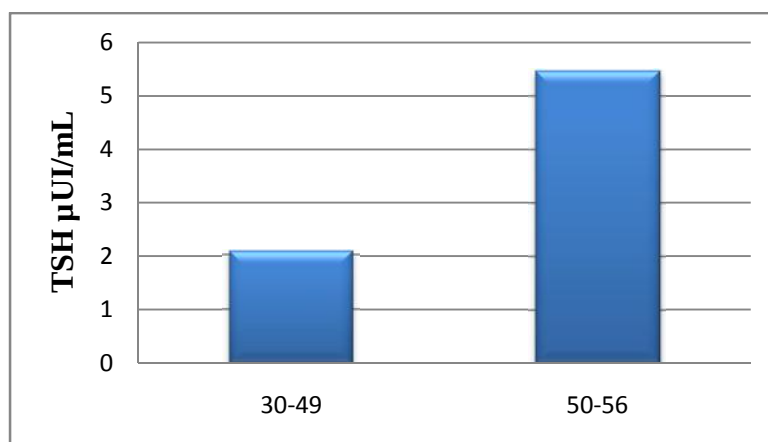


Figure 22 : valeurs moyennes de TSH selon l'âge chez la femme.

A la tranche d'âge de 30 à 49 environ, selon nos résultats, le taux du TSH est de 2.076 $\mu\text{UI/ml}$: $2.76 \pm 0.858 \mu\text{UI/ml}$

Chez la femme en ménopause, le taux du TSH est environ deux fois et demi plus élevé que le taux de la femme témoin, et il est de 5.575 $\mu\text{UI/ml}$: $5.472 \pm 5.389 \mu\text{UI/ml}$.

1.1.3 Dosage du FT4 (pmol/L) selon l'âge :

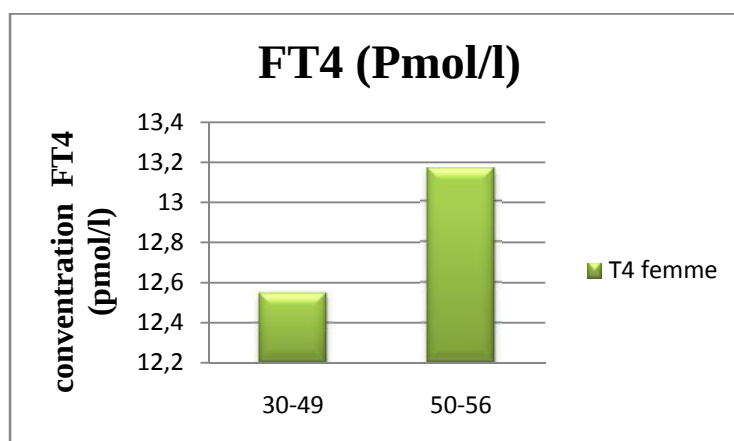


Figure 23 : Valeurs moyennes de FT4 selon l'âge.

Résultats et discussions :

Chez la femme témoin a la valeur du FT4 égale a 12.548 Pmol/L : 6.704 ± 12.548 , ainsi que chez la femme en ménopause, FT4 est a un taux légèrement similaire, et il est égale a 13.166 Pmol/L : 13.166 ± 9.072 Pmol/L.

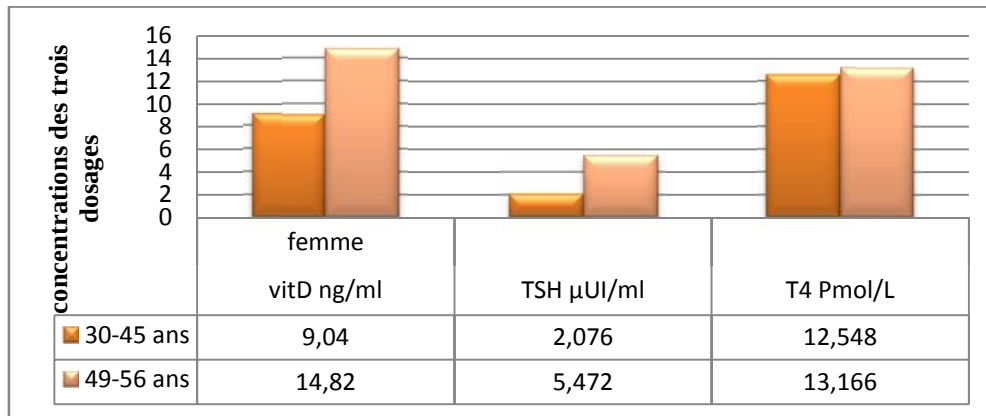


Figure 24 : Répartition des trois paramètres (Vit D, TSH, FT4) chez la femme selon l'âge.

Le test de corrélation tri-variée entre le statut vitaminique et hormones thyroïdiennes a démontré qu'il s'agit une présence d'hypothyroïdie et une carence en vitamine D chez les femmes en ménopause.

Par contre, l'existence d'une baisse de taux de vitamine D chez les femmes témoins, et absence de maladies thyroïdiennes.

2. Discussion générale :

2.1. Variations des statuts vitaminique et thyroïdien chez la population de femmes ménopausées étudiées :

D'après les résultats obtenus dans notre étude, on constate qu'il y'a une élévation des concentrations de la TSH, accompagnée par une chute de valeur en taux sérique de la vitamine D chez les femmes ménopausées, et un taux du FT4 varient en valeurs normaux en similarité avec les femmes témoins.

L'hypothyroïdie est caractérisée par une augmentation de la TSH et par une sécrétion trop faible d'hormones T3 et T4. La TSH est le paramètre de référence pour l'évaluation de la fonction thyroïdienne donc un taux trop élevé de TSH est le signe d'un manque de T4 dans le sang, alors en cas de diminution de la T4 dans le sang, l'hypophyse sécrète davantage de TSH pour stimuler la glande thyroïdienne (**Micheline, 2012**).

2.2 La pathologie thyroïdienne la plus rencontrée et la fréquence en vitamine D à la ménopause :

En effet l'hypothyroïdie est la pathologie thyroïdienne la plus fréquente dans cette étude, est caractérisée par une augmentation de la TSH, et FT4 normal qui es définit par une Hypothyroïdie subclinique, en asymétrie avec une insuffisance observée en 25(OH) D.

Bien entendue, la vitamine D est une hormone indispensable dans le maintient, prolifération, différenciation, métabolisme de calcium, apoptose, et inflammation cellulaire. Son fonctionnement nécessite une liaison avec le récepteur spécifique, ainsi que la translocation du VDR occupé vers le noyau cellulaire, et ce à la manière d'un stéroïde dont la lipophilie permet un passage facilité de la paroi cellulaire, et cela rentre dans régulation le maintient, et l'homéostasie du fonctionnement des hormones thyroïdiennes (**Sayki et al., 2015**).

Des études montrent que de faibles niveaux de vitamine D sont associés au développement de la maladie auto-immune qui est la thyroïde d'Hashimoto qui a un risque accru d'anticorps thyroïdiens, et a des niveaux inférieurs de la TSH chez la femme pré- ménoposée et ménopausée (**Choi et al., 2014**).

La vitamine D a un rôle peu connu, il régule la sécrétion d'insuline et équilibre la glycémie.

Résultats et discussions :

La carence en vitamine d ainsi souvent associée à la résistance d'insuline et dysglycémie affectent négativement sur la physiologie de la thyroïde surtout chez la femme en ménopause **(Reddy et al., 2018)**.

Avec l'âge, l'organisme a de plus en plus du mal à absorber et à métaboliser les vitamines d, les besoins journaliers en vitamine d sont parfois supérieurs aux apports quotidiens recommandés chez la femme pendant ou après ménopause, car la vitamine est très fréquente à la ménopause.

En ménopause, il n'est pas rare de voir apparaître des troubles thyroïdiens. Ces troubles provenant souvent du vieillissement prématuré de la glande, sans doute lié à la diminution des hormones féminines. Le diagnostic n'est pas facile à cette période où le corps change et où l'organisme doit s'adapter à un nouvel équilibre hormonal **(Micheline, 2012)**.

Les valeurs d'œstrogènes diminuent chez les femmes ménopausées atteintes ou non d'hypothyroïdie par rapport aux femmes témoins en âge de procréer. L'épuisement de la réserve ovarienne ou l'atrésie folliculaire en est la cause, en effet **Cataldo et Giudice en (1992)** ont démontré que l'atrésie folliculaire s'accompagne de la perte de l'expression et de l'activité de l'enzyme P450 aromatasase et de la sensibilité aux gonadotrophines FSH et LH des cellules de la granulosa, conduisant à la chute du rapport œstrogènes /androgènes dans le liquide folliculaire **(Micheline, 2012)**.

2.3. Risque des maladies parathyroïdiennes chez la femme ménopausée :

En 2015 une cohorte de 526 sujets montre une corrélation entre la vitamine D et la parathormone, chez les femmes ménopausées ou non et chez les hommes, mais les fluctuations de 25 (OH)D et de parathormone étaient très peu liées l'une à l'autre. Par contre, quelle que soit l'importance du déficit en vitamine D, même lorsque le taux était inférieur à 10 ng/ml, le taux de parathormone restait dans les valeurs médianes 0,038 ng/ml pour les malades ayant un taux de 25 (OH)D < 10 ng/ml vs 32 ng/ml pour les autres sujets. Seuls 15 malades (3%) avaient une parathormone réellement élevée, supérieure à 0,065 ng/ml. Ces malades étaient plus âgés et avaient une clairance de la créatinine diminuée. Cela corrobore les corrélations que nous trouvons entre la parathormone et la fonction rénale, la parathormone et l'âge, aussi ou plus significatives que les corrélations entre parathormone et 25 (OH) D **(Laroche, et al., 2015)**.

Résultats et discussions :

Le rôle de la vitamine D dans la prévention de l'ostéoporose a été étudié dans des études sur la densité minérale osseuse et le risque fracturaire : Quelques études suggèrent une relation positive entre les apports en vitamine D et la densité minérale osseuse. L'association positive entre 25(OH) D et DMO atteint un plateau de 25(OH) D entre 36 et 40 ng/ml, au delà, cette association n'existe plus, voire s'inverse Aucune explication n'est fournie à ce phénomène (**Jones, 2007**).

Conclusion et perspectives :

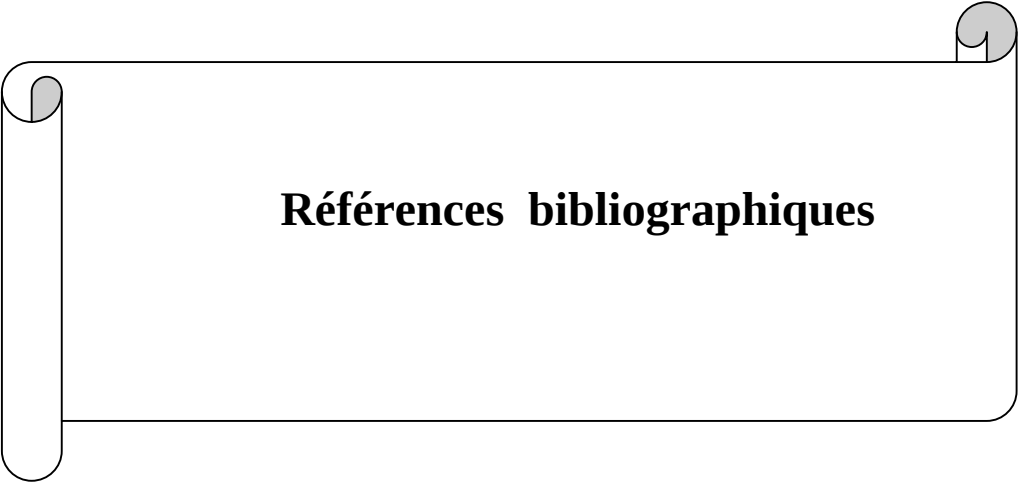
La ménopause est souvent une période difficile à traverser pour une femme. En effet, elle perd sa fécondité et elle se trouve confrontée à diverses manifestations inhabituelles parfois sources d'inconfort ou de problèmes de santé

La relation entre les troubles de la thyroïde et le statut vitaminique est caractérisée par une interaction interdépendante chez la femme en ménopause. L'hypothyroïdie altère le contrôle, et le bon fonctionnement de la vitamine D, tandis qu'elle peut augmenter la sensibilité aux systèmes d'homéostasie, ce qui complique la gestion du métabolisme du corps.

La privation vitaminique a encore des répercussions importantes sur la dysfonction thyroïdienne, et en raison du risque de désordre du bilan hormonal thyroïdien, et des conséquences que cela peut entraîner notamment des maladies auto-immunes, il est indispensable d'assurer un suivi des femmes ménopausées dans la prévention des risques cardiovasculaires au futur. C'est pourquoi que les niveaux plus élevés de vitamine D sérique réduisaient les symptômes de la fonction du TSH chez la femme ménopausée, par exemple : le brouillard cérébral, le gain de poids, les problèmes d'humeur, le manque de sommeil, et des faibles niveaux d'énergie.

Notre étude reste une analyse préliminaire faite sur un effectif réduit, elle mérite d'être approfondie afin de mieux comprendre les mécanismes des interrelations hormonales dans l'installation des dysthyroïdie, et nécessitent également des recherches plus poussées, qui pourraient ouvrir une nouvelle pour le diagnostic et le traitement au cours de la période ménopausique.

Comme il est alors souhaitable de commencer la vitamine D tôt après la ménopause. Toutefois, pour la plupart des femmes, l'amélioration des conditions d'utilisation du vitamine D, la découverte de nouvelles molécules permettant de mieux lutter contre toutes maladies thyroïdiennes sans effet secondaire, une meilleure hygiène de vie, ainsi d'un soutien nutritionnel supplémentaire pour améliorer leurs symptômes, et d'un grand titre, la vitamine D est une partie importante de ce mélange nutritionnel devraient permettre une substantielle d'amélioration de leur qualité de vie durant et après la ménopause.



Références bibliographiques

A

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Avis de l'Anses, Saisine n°2012-SA-0142, Maisons-Alfort, le 13 mars 2015

Ambert E (2010). Hypothyroïdie : conseil et délivrance à l'officine. Thèse Soutenue Publiquement A La Faculté De Pharmacie Den Grenoble.

Ambert Edouard, (2011). Thèse Soutenue publiquement a la Faculté de Pharmacie en Grenoble.

Amstutz V., Cornuz J., Krieg M.-A. Favrat B. Vitamine D : actualité et recommandations. Rev Med Suisse **2011** ;7:2332-8.

Anna Surbone., Nicolas Vulliemoz., Elena Gonzalez-Rodriguez., Jean-Paul Chatelain., Olivier Lamy., (2016). Ostéoporose chez les femmes ménopausées entre 40 et 65 ans : algorithme pour le gynécologue. In Gynécologie Obstétrique ; Rev Med Suisse ; pp :5-12 .

Anses, « Anses Table Ciquel 2012 Composition nutritionnelle des aliments »

<http://www.afssa.fr/TableCIQUAL/index.htm>.

B

Baffet H.B., Letombe B., Catteau-Jonard S., Dewwailly D., (2012). Endocrinologie en gynécologie et obstétrique « La ménopause physiologique et prise en charge thérapeutique » ; Edition Elsevier Masson ; Paris ; pp : 257-272.

Basdevent A., Gompel A., (1995). Endocrinologie-Nutrition; pp :9.

Benhamou C-L, Souberbielle J-C, Cortet B, Fardellone P, Gauvain J-B, Thomas T. La vitamine D chez l'adulte: recommandations du GRIO. Presse Med. **2011**;40(7/8):673-82.

Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25OHD for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr **2006**; 84:18-28.

Bjoro T., Holmen J., Kruger O., (2000). Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction, and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of NordTrondelag (HUNT). European Journal of Endocrinology. PP: 143, 639-647.

Blake J. (2006)., Menopause; evidence-based practice. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology, 20(6); pp:799-839.

Bouvard B, Annweiler C, Sallé A et al. Les effets extra-osseux de la vitamine D: faits, questions et controverses. Revue du Rhumatisme. **2010**;77:A18-A25.

Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, et al. Vitamin D: skeletal and extra skeletal effects; recommendations for good practice. Presse Med.**2009** Jan;38(1):43- 54.

Burger H.G., Hale G.E., Dennerstein L., Robertson D.M., (2008). Cycle and hormone changes during peri menopause: the key role of ovarian function. J. North Am. Menop. Soc., 15 (4), pp: 603-612.

Burman K.D. ED., (2007). Thyroid function and disease. EndocrinolMetabclinNorthAm ; 36(3) ; pp :579-872.

C

Cahn G. La Vitamine D : de la biologie à la pratique. Annales de Gériatrie. Vol 2, N° spécial 2. Sept **2009** p4-16. 171

Cavalier E, Souberbielle JC. La vitamine D : effets « classiques », « non classiques » et évaluation du statut du patient. Médecine Nucléaire. **2009**;33(1):7-16.

Chambellan-Tison C, Horen B, Plat-Wilson G et al. Hypercalcémie majeure secondaire à une intoxication par la vitamine D. Archives de Pédiatrie, vol 14, n°11, nov **2007**, pages 1328-1332 – doi:10.1016/j.arcped.2007.08.005.

Chapuis Y., (1997). Anatomie du corps thyroïde. Encycl Med Chir Endoc.1:10-002-A-10

Chen J, Doroudi M, Cheung J, et al.. Plasma membrane Pdia3 and VDR interact to elicit rapid responses to 1alpha,25(OH)(2)D(3). **2013.** Cell Signal 25: 2362–2373.

Chevallier JM., (2003). Anatomie ORL.Vol.3.

Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. Lancet **1982**;1:74-76.

Cogan E. Vitamin D supplementation: why and how?. Rev Med Brux. **2011** Sep;32(4):353-61.

Coujard R., Poirier J., Racadot J., (1980). Précis d'histologie humaine. Masson : 517.

Courbebaisse M, Souberbielle JC. Phosphocalcic metabolism: regulation and explorations. Nephrol Ther. **2011**;7(2):118-138.

D

Dixon KM, Mason RS. Vitamin D. Int J Biochem Cell Biol. **2009**;41(5):982-5.

Djennane M, Souberbielle J-C. Actualités sur la vitamine D. Batna J Med Sci. **2015**.

Dohan O., De la vieJa A., Paroder V., Riedel C., Artani M, Reed M, Ginter C.S., Carrasco N., (2003). The Sodium/ iodide symporter (NIS) :Characterization, regulation, and medical significance. Endocr Rev. 24(1) : 48-77.

Dohan O., Portulano C., Basquin C., (2007). The Na⁺/ I⁻. Symporter(NIS) mediates electroneutral active transport of the environmental pollutant perchlorate. Proc Natl Acad Sci USA, 104 : 20250-20255

Drapeau C., (1993). « La sage ménopause ». Guide ressources ; vol 8, n°9.

Drapier-Faure E., Jamin C., (2003). La ménopause. In Précis de gynécologie obstétrique ;2ème Ed Masson 289; pp : 12-19.

Duart G.C., Tomimori E.K., De Camargo Ry, Catarino R., Farreira J.E., Knobel M., Medeiros –Neto G., (2009). Excessive iodine intake and ultrasonographic thyroid abnormalities in school children. J Pediatr Endocrinol Metab. 22(4) ; pp :327-34.

Dupouy J (1992). Hormones et grandes fonctions .Edition Marketing .Edition des préparations grandes écoles médecine n, 4 ,211

Dusso AS., Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol **2005**;289: F8-28,

E

Elaine N. Marieb, Katja Hoehn, (2015). Anatomie et physiologie humaine. 9ème édition. Pearson.; pp : 1-2

Ellis H., (2007). Anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Surg. 25(11): pp.467-468.

Esterle L. La vitamine D: nouvelles données. Cholé-doc. **2010**, 117 : 1-6.

F

Feldman E., Nelson R (1996).Hypothyroidism.In: Canine and feline endocrinology and reproduction, 55-117.Saunders WB Co (ed) philadelphia.

Frédéric Lamazou, Samuel Salama, (2007). Ménopause. In Gynécologie Obstétrique ; Edition Elsevier Masson ; Paris; pp : 87-90.

Furuhashi M., Suganuma, N., (2003). Effects of additional N-glycosylation signal in the Nterminal region on intracellular function of the human gonadotropin alpha-Sunbit.Endocr J. 50(3) : pp: 245-53.

G

Gallois M., (2008).l'hypothyroïdie : quand la thyroïde se dérègle ?, thèse de diplôme d'état de docteur en pharmacie de lille 2.

Garcia M., Mulvagh S.L., Merz C.N., Buring J.E., Manson J.E., (2016). Cardiovascular Disease in Women : Clinical Perspectives ; Circ Res. 2016 ; 118 ; pp : 01.

Gautier T., Masson D., Lagrost L., (2011). Métabolismes des lipoprotéines de haute densité (HDL) ; Archives of Cardiovascular Disease Supplements ; Edition : Elsevier Masson ; Paris ; 3 ; pp : 267-272.

Geoffroy R., Dewailly D ., (2007). La périménopause : de la physiopathologie à la prise en charge thérapeutique . In médecine de la reproduction, 9(2) ; pp : 114-23.

Gougeon A., Rozenbaume H ., (2016). La ménopause physiologique et pathologique. In : La reproduction animale et humaine; pp : 251-270.

Greendale G.A., Lee N.P., Arriola E.R., (1999). The menopause ; In The Lancet ; 353 : 571- 80

Guillem –Vlaeminck V., (2011). Structure et physiologie thyroïdiennes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-002-B-10.

H

Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest* **1993** ; 91 : 2552-2555.

HAS Utilité clinique du dosage de la vitamine D – Rapport d'évaluation technologique.
St-Denis: HAS. 2013.

Hashimoto, K., Zanger, K., Hollenberg A.N., Cohen L.E., Radovisk S., Wondisford F.E., (2000). Camp response element-binding protein-binding protein mediates thyrotropin-releasing hormones signaling on thyrotropin subunit genes..*Biol.Chem.*2753365-72.

Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH)₂vitamin D₃: genomic and non-genomic mechanism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* **2011**;25(4):543-59.

Hazard J., Pelemuter L., (2000). *Endocrinologie*, 4ème edition, Editions Masson, Paris ; P125 à 222.

Hazard J., Pelemuter L., (2000). *Endocrinologie*, 4ème edition, Editions Masson, Paris ; P125 à 222.

Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, et al. Vitamin D₃ distribution and status in the body. *J. Am. Coll. Nutr.* Vol 28 (3) Jun **2009**: 252–256.

HENNEN G., (2001). *Endocrinologie* ; 1ere Edi De Boeck Université ; pp : 194- 363.

Herbomez M (2010). Évaluation biologique de la fonction thyroïdienne, Les maladies de la thyroïde. Ed Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins.

Holick M.F.- Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann. Epidemiol.* **2009** Feb; 19(2):73-78.

Holick MF and Chen TC, Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* **2008**: 87 (4); 1080S-6S.

Holick MF and G M, Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications, in *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism* **2006**: American Society for Bone and Mineral Research; 106-14.

Holick MF, Chen TC, Lu Z, et al. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res* **2007**;22(Suppl 2):V28–33.

Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* **1995** Mar;61(3 Suppl):638S-645S.

Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of Clinical Investigation.* **2006**, 116 : 2062-2072.

Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* **2004**; 80:1678S-88S.

Holick MF. Vitamin D deficiency. *New Engl. J. Med.* **2007** Jul 19; 357 (3) : 266-281.

Huet T. Exploitation de la relation structure-fonction du récepteur nucléaire de la vitamine D pour l'élucidation des mécanismes de la signalisation de la vitamine D. [Thèse de doctorat] France:Université de Strasbourg;**2010**.

Hunter M.S., Gentry-Maharaj A., Ryan A., Burnell M., Lanceley A., Fraser L., Jacobs.

I

I., Menon U., (2012). Prevalence, frequency and problem rating of hot flushes persist in older postmenopausal women: impact of age, body mass index, hysterectomy, hormone therapy use, lifestyle and mood in a cross-sectional cohort study of 10,418 British women aged 54-65. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.*, 119 (1), 40-50.

Imo A. Ebong, Karol E. Watson, David C. Goff Jr, David A. Bluemke, Preethi Srikanthan, Tamara Horwich, Alain G. Bertoni, (2014). Age at Menopause and Incident Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis; In *Menopause*; 21(6); pp: 585–591.

J

Jean P (2007). Billon Iodé : Intérêt Et Méthode D'exploration Au Laboratoire 7 Journées Marocain De Biochimie Clinique Marrakech Médical.05 :13.

Jérôme C., Hervé M (2011). Hyperthyroïdie. *La revue du praticien* ; Vol. 61 : 1-17 .

Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1) : its important rôle in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* **2012**;523:9-18.

Références bibliographiques

Jones G. Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease : Importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1 α -hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3). *Semin Dial* **2007**;20:316-24.

K

Klein M ., Catargi B., (2007). VEGF in physiological process and thyroid disease. *Ann endocrinol(Paris)* ; 68 : 838-48

Koibuchi N., (2003). Current perspective on the role of thyroid hormones in growth and development of cerebellum. *Cerebellum*.2 (4)-P.279-89.

Kristopher J., Swiger., Seth S. Martin, Michael J. Blaha, Peter P. Toth, Khurram Nasir, Erin D. Michos, Gary Gerstenblith, Roger S. Blumenthal et Steven R. Jones, (2014). Narrowing Sex Differences in Lipoprotein Cholesterol Subclasses Following Mid-Life: The Very Large Database of Lipids (VLDL-10B); In *Journal of the American Heart Association*; 7272 Greenville Avenue; pp: 1-9.

L

Lansac J., Lecompte P., Marret H., (2002). Ménopause. In *Gynécologie*; 6ème Edition Masson, Paris, pp :382-402.

Laroche M, et al. Le déficit en vitamine D, très fréquent, n'entraîne qu'exceptionnellement une hyperparathyroïdie secondaire chez des sujets sains de la cinquantaine : cohorte de 526 sujets. *Presse Med.* **(2015)**, [http:// dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2015.01.012](http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2015.01.012).

Lauralee S (2015). *Physiologie humaine Anatomie /Physiologie*. P746. 32

Leclère J., Orgiazzi J., Rousset B., Schlienger J.L .,Wémeau J.L., (2001). La thyroïde : des concepts à la pratique clinique, 2 ème édition Elsevier masson. p617.

Lopes P., Tremollieres F., (2004). Ostéoporose post-ménopausique. In : *Guide pratique de la ménopause* ; Edi Masson, pp : 45-51-.

Luton D., Ducarme G., (2007). Intérêt d'une prise en charge spécifique des patientes présentant un trouble de la fonction thyroïdienne. *Gynecolobst et fertil* ; 60-5.

M

- Mallet E.** Vitamine D. EMC Pédiatrie -Maladies Infectieuses. **2010**;4-002-G-10:1-7
- Martin S (2010).**Le Cancer De La Thyroïde. Conférences Récentes Entre Médecins Spécialistes De La Thyroïde En Europe. Éditions Nucléon.
- Martin, Jonhson, Barry, (2006).** Reproduction, Edition5 : De BOECK .
- Martins e Silva J.** Brief history of rickets and of the discovery of vitamin D. Acta Reumatol Port. **2007** JulSep;32(3):205-29.
- Massart C., Corbineau E., (2006).** Transporteurs d'iodures et fonction thyroïdienne Iodide transporters and thyroid function, Immuno –analyse & Biologie spécialisée, France : 138-145.
- Mendel C.M., Richard A. Weisiger, Albert L. Jones, Réph R. Cavalieri, (1987).**Thyroid hormone-binding proteins in plasma facilitate uniform distribution of thyroxine within tissues: a perfused rat liver study. Endocrinology. 120(5): p. 1742-9
- Micheline O (2012).** Les interactions hormonales qui mènent à l'hypothyroïdie chez les femmes. Éditions Sully. Pharmacie Den Grenoble. À 222.
- Mistretta VI, Delanaye P, Chapelle JP, Souberbielle JC, Cavalier E.** Vitamin D2 or vitamin D3 ? Rev Med Interne **2008** ; 29 : 815-820.
- Molin A, Figueres L, Souberbielle JC et al.** Pathologie rénale de l'hypersensibilité à la vitamine D par mutation de CYP24A1. **2013.** Journées Nicolas Guéritée d'Endocrinologie et maladies métaboliques.
- Morris HA, Anderson PH.** Autocrine and paracrine actions of vitamin D. Clin Biochem Rev **2010**; 31: 129-38.
- Murry E.** Actualités sur la vitamine D et nouvelles perspectives thérapeutiques: Pharmaceutical sciences ; **2011.**

N

- Nemere I, Schwartz Z, Pedroso H, Sylvia VL, Dean DD, Boyan BD.** Identification of a membrane receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D3 which mediates rapid activation of protein kinase C. J Bone Miner Res. **1998** Sep;13(9):1353-1359.

Nizard J., (1999). Ménopause. In gynécologie ; 36-15 : BDE SEERVIER; Paris ; pp :124-133.

Norman AW, Okamura WH, Hammond MW, Bishop JE, Dormanen MC, Bouillon R, et al. Comparison of 6-s-cis- and 6-s-trans-locked analogs of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ indicates that the 6-s-cis conformation is preferred for rapid nongenomic biological responses and that neither 6-s-cis- nor 6-s-trans-locked analogs are preferred for genomic biological responses. **1997.** Mol Endocrinol 11, 1518-1531.

Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of vitamin D endocrine system essential for good health. Am J clin Nutr **2008**; 88(2): 491S -499S

Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. Am J Clin Nutr. **1998** Jun;67(6):1108-10.

Nykjaer A, Dragun D, Walther D, et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D₃. Cell **1999** Feb; 96(4): 507-515.

O

OECD, 2006. Detailed Review paper on thyroid hormone disruption Assays, Series on testing and assessment.

Ouyang P., Wenger N.K., Taylor D., Rich-Edwards J.W., Steiner M., Shaw L.J., Berga S.L., Miller V.M., Merz N.B., (2016). Strategies and methods to study female-specific cardiovascular health and disease: a guide for clinical scientists; Biol Sex Differ; 7:19.

P

Pascussi JM, Robert A, Nguyen M, Walrant-Debray O, Garabedian M, Martin P, et al. Possible involvement of pregnane X receptor-enhanced CYP24 expression in drug-induced osteomalacia. J Clin Invest. **2005** Jan;115(1):177-86.

Pérez M (2007). Physiologie De La Glande Thyroïde. Faculté De Médecine Montpellier-Nîmes.

Pérez-Martin A., (2007). Physiologie de la glande thyroïde. Faculté de médecine MontpellierService d'Exploitation et de Médecine Vasculaire. CHU de Nîmes

Références bibliographiques

Perlemuter L., Thomas J-L., (2003). Endocrinologie , 5 ème edition, Edition Masson.

Personne V, Partouche H, Souberbielle J-C. Insuffisance et déficit en vitamine D: épidémiologie, indications du dosage, prévention et traitement. La Presse Médicale. **2013**;42(10):1334-42.

Peter H. Rhys Evans, Paul Q. Montgomery, Patrick J. Gullane., (2003). Principles and practise of head and neck surgery and oncology. P 633

Pike JW, Meyer MB, Lee SM. The Vitamin D Receptor: Biochemical, Molecular, Biological, and Genomic Era Investigations. In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. Vitamin D. Vol. 1: Academic Press; **2011**. p. 97-135.

Piketty M.L., (2001). Physiologie de la thyroïde. In : Vau bourdolle M. Et al. Biochimie structurale Métabolique et clinique, 2 ème édition, Groupe Liaison Santé, Rueil Malmaison. 569-585.

Pochic Julie. Exploration de l'équilibre phospho-calcique. Faculté de Médecine Montpellier 2e cycle – MIC – Rhumatologie – Hypercalcémie

Polak M., Czernichow P., (2001)., In : La thyroïde, des concepts à la pratique clinique. 2ème édition. Leclère J, Orgiazzi J, Rousset B, Schlienger JL, Wémeau JL eds. Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris, France. pp.512-517

Projet LoCaVitD : Caractérisation des voies de signalisation et des mécanismes d'action de la Vitamine D pour développer de nouvelles molécules thérapeutiques.

Q

Quereux C., Dedecker F., (2002) . Dosages hormonaux en péri ménopause : mythe ou nécessité ? In : Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale ; Edition B. Blanc ; Vingt-sixième journée nationale ; Paris ;pp : 121-130.

Quevauvilliers J (2007) .Dictionnaire médical, 5ème édition, Elsevier Masson Paris.

R

Robert K. Murray, Darly K. Granner, Victor W. Rodwell, (2006). Harper's Illustrated Biochemistry; 27th Edition The McGraw-Hill Companies.

Ross AC, Manson JE, Abrams SA et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* **2011**;96(1):53-8.

Ryndak-Swiercz A (2010). Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde; Les maladies de la thyroïde. Ed Elsevier Masson SAS, 62, Paris, France: 3-11.

S

Salle B, Duhamel JF, Souberbielle JC. Statut vitaminique, rôle extraosseux et besoins quotidiens en vitamine D. Rapport, conclusions et recommandations. Académie Nationale de Médecine. *Bull Acad Natl Med* **2012** ; 196 : 1011-5.

Schlenker E (2012). Effects of hypothyroidism on the respiratory system and control of breathing: Human studies and animal models. *Respiratory physiology & neurobiology*, 181, 123-131.

Schlingmann KP, Pirruccello JP, Do R, et al. 2011. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N. Engl. J Med.* 365: 410–421

Schoindre Y, Terrier B, Kahn J-E, Saadoun D, Souberbielle J-C, Benveniste O, et al. Vitamine D et auto-immunité. Première partie: aspects fondamentaux. *La Revue de médecine interne.* **2012**;33(2):80-6.

Schussler G.C.,(2000). The thyroxine-binding proteins. *Thyroid*, 10(2): p. 141-9

Shedwood Lauralee, (2015). Physiohumaine. p 549 3 ème édition 9782804189969.

Sherwood, (2006). Physiologie Cardiaque; In Physiologie Humaine; 2ème Edition de boeck; pp: 266-269.

Silve C. Le FGF-23, une nouvelle hormone de régulation de l'homéostasie du phosphate et du métabolisme de la vitamine D. *La Presse Médicale*, vol 34, n°19, part 1, nov **2005**, p 1384-1390.

Sophi-Gariepy M (2007). Troubles Thyroïdiens. Diagnostique et surveillance biologique des maladies thyroïdiennes.

Souberbielle J.C., Body J, Lappe J.M, Plebani M, Shoenfeld Y. et Wang T.J. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun.* **2010**.Rev.; 9 (11): 709-715.

Souberbielle J.C., Maruani G., Courbebaisse M.– Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves *La Presse Médicale.* **2013**;42(10):1343-50.

Souberbielle JC, Friedlander G, Kahan A, et al. Evaluating vitamin D status. Implications for preventing and managing osteoporosis and other chronic diseases. *Joint Bone Spine* **2006**;73:249-53.

Souberbielle J-C, Maruani G, Courbebaisse M. Vitamine D: métabolisme et évaluation des réserves. *La Presse Médicale.* **2013**;42(10):1343-50.

Souberbielle J-C. Actualités sur la vitamine D. *Cahiers de Nutrition et de Diététique.* **2013**; 48(2):63-74.

Speeckaert M, Huang G, Delanghe JR, Taes YE. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clin, Chim, Acta.* **2006** Oct;372(1-2):33-42.

T

Taurelle R., Tamborini A., (1997). La ménopause ; 2ème Edition Masson ; Paris ; pp : 4 ,96- 113.

Teede H.J., Lombard C., Deeks A.A., (2010). L'obésité, les complications métaboliques et la ménopause: une opportunité pour la prévention ; *Climatère* ; 13 ; pp: 203-209.

Tissandié E, Guéguen Y, A.Lobaccaro JM, Aigueperse J, Souidi M. Vitamin D: métabolisme, régulation et maladies associées. *Medecine/Sciences.***2006**;22:1095-100.

Tran N., Valentin-Blasini L., Blount B.C., (2008). Thyroid- stimulating hormone incrasesactiv transport of perchlorate into thyroid cells. *Am J physiolendocrinolMetab*, 294 : E802-E806.

Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta DermatoVenereologica.* **2011**, 91: 115-124.

V

Van Deventer H.E., Mendu D.R., Remaly A.T., Soldin S.J., (2011). Inverse log-linear relationship between thyroid-stimulating hormone and free thyroxine measured by direct analog immunoassay and tandem mass spectrometry. Clinchem.57(1) :P.122-7.

Velayoudom-Cephise FL. Profil métabolique associé au statut en vitamine D et polymorphismes des gènes codant son récepteur et transporteur spécifique dans une population caribéenne. Thèse Sept **2012**.

Vierhapper H., Nardi A., Grosser P., Raber W., Gessl A., (2000). Low-Density Lipoprotein Cholesterol In Subclinical Hypothyroidism. Thyroid; 10:981-4.

W

Wémeau J., (2010). Maladies de la thyroïde. EDS Elsevier Masson, Paris, 9782294074646. P 03

Weryha G.,Dassa Y., Werhyha B., Fiorania L., Klein M., (2011). Revue du rhumatisme Monographie 78 : 114-118.

Willem Jean-Pierre, (2010). Les pathologies de la thyroïde, les comprendre les traiter. Editions Dauphin, Paris, P53,57.

Y

Young Jacques., (2011). Ménopause et andropause. In endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques ; 2ème Edition Elsevier Masson ; Paris ; pp : 124-139.

Z

Zhou, T., Ross, D. G., Devito, M.J., Crofton, K.M., (2011). Effects of short- term in vivo exposure to polybrominateddiphenylethers oh thyroid hormones and hepatic enzyme activites in weanling rats. Toxicol .Sci. 61,76 -82.

Zoeller R.T., Bansal, R., Parris C., (2005). Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormones receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxinen and alters RC3 / neurogranin expression in the developing rat brain. Endocrinology 146 ; 607-612.

Résumé :

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

La vitamine D joue un rôle bien plus ubiquitaire dans le métabolisme.

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

L'installation de la ménopause pourrait être à l'origine de certaines pathologies telles que les dysthyroïdie.

L'objectif de notre étude est de déterminer l'interrelation entre l'installation de la ménopause, apparition de l'hypothyroïdie et la carence en vitamine D

Nos résultats montrent que l'installation de la ménopause est caractérisée par des niveaux faible de vitamine D, cela provoque de nombreux symptômes associés à la ménopause et affecte la fonction thyroïdienne ; l'hypothyroïdie, que cette dernière provoque un ralentissement au niveau du métabolisme périphérique.

Mots clés : Vitamine D, hypothyroïdie, TSH, T4, ménopause.

Abstract:

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

Vitamin D plays a much more ubiquitous role in metabolism.

Vitamin D insufficiency, which has become a global health problem, has been observed in certain autoimmune disorders suggesting a role of hypovitaminosis D in the onset and progression of these autoimmune diseases. In addition, patients with hypothyroidism have been reported to have lower vitamin D levels.

The onset of menopause could be the cause of certain pathologies such as dysthyroidism.

The objective of our study is to determine the interrelationship between the onset of menopause, the onset of hypothyroidism and vitamin D deficiency

Our results show that the onset of menopause is characterized by low levels of vitamin D, causing many symptoms associated with menopause and affecting thyroid function; hypothyroidism, that the latter causes a slowdown in the peripheral metabolism.

Keywords: Vitamin D, hypothyroidism, TSH, T4, menopause.