

Année: 2021

Thèse N°: 387

LES MANIFESTATIONS HÉMATOLOGIQUES DES DYSTHYROIDIES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Najoua EL GHAYOUBI

Née le 20 Septembre 1994

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Hypothyroïdie; Hyperthyroïdie; Anémie; Hémostase;
Coagulopathie.

Membres du Jury :

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie et Chimie

Monsieur Anass JEAIDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIEN RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne-Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

**Enseignant militaire*

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie **Directeur Hôp.Ar-razi Salé**
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

**Enseignant militaire*

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie - [Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

**Enseignant militaire*

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLEH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.**
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie

**Enseignant militaire*

Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie

**Enseignant militaire*

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr.ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne [Directeur ERSSM](#)
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie

**Enseignant militaire*

Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOU MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr.AHID Samir
Pr.AIT EL CADI Mina
Pr.AMRANI HANCHI Laila
Pr.AMOR Mourad
Pr.AWAB Almahdi
Pr.BELAYACHI Jihane
Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr.BENCHEKROUN Laila
Pr.BENKIRANE Souad
Pr.BENSGHIR Mustapha *
Pr.BENYAHIA Mohammed *
Pr.BOUATIA Mustapha
Pr.BOUABID Ahmed Salim*
Pr BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr.CHAIB Ali *
Pr.DENDANE Tarek
Pr.DINI Nouzha *
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr.ELFATEMI NIZARE
Pr.EL GUERROUJ Hasnae
Pr.EL HARTI Jaouad
Pr.EL JAOUDI Rachid *
Pr.EL KABABRI Maria
Pr.EL KHANNOUSSI Basma
Pr.EL KHLOUFI Samir
Pr.EL KORAICHI Alae
Pr.EN-NOUALI Hassane *
Pr.ERRGUIG Laila
Pr.FIKRI Meryem
Pr.GHFIR Imade
Pr.IMANE Zineb
Pr.IRAQI Hind
Pr.KABBAJ Hakima
Pr.KADIRI Mohamed *
Pr.LATIB Rachida
Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr.MEDDAH Bouchra
Pr.MELHAOUI Adyl
Pr.MRABTI Hind
Pr.NEJJARI Rachid
Pr.OUBEJJA Houda
Pr.OUKABLI Mohamed *
Pr.RAHALI Younes
Pr.RATBI Ilham
Pr.RAHMANI Mounia
Pr.REDA Karim *

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie

**Enseignant militaire*

Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua *
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan *
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali *

Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Mai 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

Mars 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Gynécologie-Obstétrique

Décembre 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Aout 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Juin 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Novembre 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Novembre 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT HICHAM *
Pr. BOUKHRIS JALAL *
Pr. CHAFRY BOUCHAIB *
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD *
Pr. DAMIRI AMAL *

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique

**Enseignant militaire*

Pr. DOGHMI NAWFAL *	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM *	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL *	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED *	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM *	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED *	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES *	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA *	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD *	Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUE

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <u>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</u>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

**Enseignant militaire*



Dédicaces



À mon cher père :
Monsieur Khaled El GHAYOUBI

Je vous dédie ; cher père ; cette thèse en guise de témoignage de tout l'amour que je vous porte. Je suis reconnaissante d'avoir la chance de grandir sous la bienveillance d'un père si généreux, si aimable comme vous. Tu as été, et tu seras toujours ma source de détermination, de motivation, et à qui revient le mérite de tout ce que j'ai accompli dans ma vie. Je te serai ; cher père ; reconnaissante toute ma vie, pour tous tes sacrifices, pour ta patience et pour ton amour.

Le titre de Docteur en Médecine je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.





*À ma chère mère :
Madame Fatima EL GHAYOUBI*

Je vous dédie ; chère mère ; cette thèse ainsi que mon diplôme en doctorat pour t'exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance envers toi ; aucun mot ne suffira pour exprimer ce que tu représentes et continues à représenter pour moi. Tes prières et tes bénédictions m'ont toujours accompagné et m'ont toujours donné la force pour affronter les obstacles de la vie. Que dieu te protège.





*À mes chères sœurs :
Rajae, Fatima Ezzahraa et Aya*

*Vous étiez toujours là pour moi à m'encourager et me soutenir
tout au long de mon parcours universitaire. Je vous remercie
énormément pour votre tendresse, votre bienveillance,
Et votre compréhension. Je vous dédie ce travail
Comme un témoignage de mon amour et gratitude.*

*Puisse DIEU ;
le tout puissant ; vous préserve du mal ; vous comble de santé et de
bonheur et vous réalise tous vos rêves.*

À ma chère nièce : Mariam

*Mon petit ange, je te souhaite une longue vie pleine
de réussite, de santé et de bonheur. Que dieux te garde et te protège.*





À toute ma famille


*Je vous dédie ce travail pour tous vos conseils et
Votre soutien et encouragements. Je souhaite que Dieu vous accorde
santé et prospérité.*

À mes amis : Youssra, Chérif, Mahjouba, Ichrak, Amal

*Merci pour les bons moments qu'on a passé ensemble, Merci de votre
encouragement et de votre serviabilité. Je vous souhaite la réussite
dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma tendre affection et
mes sentiments les plus respectueux*

À tous ceux que j'ai omis de citer

*Veuillez trouver dans ce travail le témoignage
de mes sentiments les plus sincères.*





Remerciements



*A notre maître et Président de jury,
Madame le Professeur SOUAD BENKIRANE
Professeur en Hématologie biologique
Hôpital Ibn Sina Rabat*

*Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez porté
à ce travail et pour l'honneur que vous nous faites
en acceptant de présider le jury de cette thèse.
Veuillez accepter, chère professeur, l'expression
de notre gratitude et notre profond respect .*






*A notre Maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Azlarab MASRAR
Professeur d'Hématologie Biologique
Chef de service du laboratoire central d'hématologie
CHU Ibn Sina Rabat*

*C'est avec un grand plaisir que je me suis adressée à vous
dans le but de pouvoir bénéficier de votre encadrement
et c'était un honneur que vous m'avez accordé
en acceptant de me confier ce travail.*

*Je vous remercie infiniment, cher Maître,
pour m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance,
Et d'avoir consacré à mon travail une partie de votre temps précieux.
Malgré vos obligations professionnelles.*

*Je suis très fière d'avoir appris auprès de vous et j'espère avoir été
à la hauteur de votre attente.*

*Veillez recevoir l'expression de ma très grande considération
et de mon profond respect.*





À notre maître et juge de thèse

Monsieur Le Professeur ABDELLAH DAMI

Chef de service de biochimie-toxicologie de l'HMIMV-Rabat

*C'est un grand honneur de vous avoir dans notre jury de thèse.
Nous sommes très reconnaissants de l'amabilité et la simplicité avec
laquelle vous avez accepté de juger et d'évaluer notre travail. Nous
espérons être dignes de votre confiance.*

*Veillez recevez, cher professeur, l'expression
de notre profond respect, et notre haute considération .*





À notre maître et juge de thèse
Monsieur Le Professeur ANASS JEALDI
Professeur en hématologie biologique au centre
de transfusion de l'HMIMV-Rabat

Nous vous remercions vivement, de l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Veuillez trouver
à travers ce modeste travail l'expression de notre admiration
et notre reconnaissance sincère.





Abréviations

ABRÉVIATIONS

aPTT	: Temps de thromboplastine partielle activée
BFU-E	: Burst Forming Unit-Erythroid
BFU-Mk	: Burst Forming Unit-Megakaryocyte
CBF	: Core-binding factor
CFU-E	: Colony-Forming unit-Erythroid
CFU-Eo	: Colony-Forming unit-Eosinophile
CFU-G	: Colony-Forming unit-Granulocyte
CFU-GEMM	: Colony-Formin unit Granulocyte-Erythroid-Megakaryocyte-monocyte
CFU-GM	: Colony-Forming Unit Granulocyte-Monocyte
CFU-M	: Colony-Forming Unit Monocyte
CG	: Cytogénétique.
CLP	: Cellule lymphoïde progénitrice
CMP	: Cellule myéloïde progénitrice
CoA	: Co-Activateur.
CoR	: Co-Récepteur.
DCEM1	: Première année de deuxième cycle des études médicales en France.
EPO	: Erythropoïétine
FI	: Facteur intrinsèque .
G-CSF	: Granulocyte-Colony Stimulating Factor.
GM-CSF	: Granulocyte-Macrophage-Colony Stimulating Factor.
GMP	: Granulocyte-macrophage progenitor
HT	: Hormone thyroïdienne

IL	: Interleukine
M-CSF	: Macrophage-Colony Stimulating Factor.
MEP	: Megakaryocyte-erythroid progenitor
PLT	: Plaquette
T3L	: Triiodothyronine libre
T4	: Thyroxine libre
TP	: Temps de prothrombine
TPO	: Thrombopoïétine.
TR	: Récepteur nucléaire de T3
TRE	: Thyroid réponse Elements
TSH	: Thyrotropine .



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES:

Figure 1: biosynthèse libération des hormones thyroïdiennes	8
Figure 2: Les différentes voies d'action des hormones thyroïdiennes au niveau cellulaire, l'exemple du cardiomyocyte	10
Figure 3: Tableau clinique de l'hypothyroïdie.....	22
Figure 3•: Signes cliniques de l'hyperthyroïdie.....	31
Figure 5: maladie de basedow	34
Figure 6: niveau d'action de l'érythropoïétine	38
Figure 6: processus de l'érythropoïèse	42
Figure 8: présentation schématique montrant les sites d'action des hormones thyroïdiennes sur les étapes de l'érythropoïèse.....	45
Figure 9: schéma de l'absorption digestive de la vit B12.....	67
Figure 10: Les étapes de l'hémostase primaire.	77
Figure 11: Les phases de la coagulation	80

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : Le rôle des différents récepteurs nucléaires aux hormones thyroïdiennes selon les organes et tissus cibles.....	12
Tableau II: Les mécanismes de survenue d'hypothyroïdie.....	25
Tableau III: taux d'hémoglobine pour diagnostiquer l'anémie en g/l selon l'OMS	47
Tableau IV: Études sur les paramètres cliniques dans l'hyperthyroïdie :	90
Tableau V: Résumé des modifications des paramètres hémostatiques attribuées à l'hypocoagulabilité dans l'hypothyroïdie subclinique.....	103



Sommaire

PLAN

INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 : PHYSIOPATHOLOGIE	4
INTRODUCTION	5
I- BIOSYNTHÈSE DES HORMONES THYROÏDIENNES :.....	7
II - MÉCANISMES D’ACTION GÉNÉRAUX DES HORMONES THYROÏDIENNES :..	9
A-Effets cellulaires génomiques par liaison des récepteurs nucléaires aux hormones thyroïdiennes	11
B - Effets cellulaires non génomiques et/ou non nucléaires :.....	12
1-Actions membranaires et cytoplasmiques.....	12
2-Actions mitochondriales:	13
III - EFFET BIOLOGIQUE DES HORMONES THYROIDIENNES :	14
A.Effets sur la croissance et le développement :.....	14
1.Croissance et développement du squelette :.....	14
2.Croissance et développement du système nerveux central :	15
B.Effets métaboliques des hormones thyroïdiennes	15
1.Métabolisme basal :	15
2.Métabolisme glucidique	15
3.Métabolisme lipidique :.....	16
4.Métabolisme protéique.....	16
5.Métabolisme hydrominéral :.....	17
C.Effets tissulaires :.....	17
1.Le système cardiovasculaire :.....	17
2.Au niveau musculaire :.....	18
3.Sur le type digestif	18
4.Effets sur os et squelette :.....	18
5.Le système reproducteur :	19
6.Effet sur le système respiratoire	19

7.Son rôle dans la peau et les dents :	19
8.Effet sympathomimétique :	19
IV - LES DYSTHYROIDIES :	20
A.Hypothyroïdie.....	20
1.Définition :	20
2.Tableau clinique :	20
3.Investigations paracliniques	22
a.Anomalies hématologiques	22
b.Anomalies ioniques et métaboliques	23
c.Hormonologie thyroïdienne :	23
d.Iode :	24
e.Échographie thyroïdienne / scintigraphie :	24
4.Mécanismes étiopathogéniques	24
5.Étiologies de l'hypothyroïdie primaire	26
a.Thyroïdites auto-immunes ou thyroïdites chroniques lymphocytaires	26
b.Thyroïdites non auto-immunes	28
B.L'hyperthyroïdie :	Error! Bookmark not defined.
1.Définition :	29
2.Clinique :	30
3.Examens complémentaires :	31
a.Anomalies hématologiques :	31
b.Confirmation de la thyrotoxicose	32
b.1. Le dosage de la TSH sérique :	32
b.2- Dosage de la T4 libre et/ou de la T3 libre :	32
4.Formes étiologiques :	33
a.Hyperthyroïdies d'origine auto-immune :	33
b.Nodules thyroïdiens hypersécrétants :	35
c.Hyperthyroïdies iatrogènes :	36
d.Thyroïdite subaiguë de De Quervain :	36
e.Hyperthyroïdie d'origine exogène :	36

V - ÉRYTHROPOÏÈSE	37
A.Définition :	Error! Bookmark not defined.
B.Régulation de l'érythropoïèse :	37
1. Régulation positive :	37
a) Facteurs de croissance (FC) : Régulation avec l'érythropoïétine	37
b. Eléments nécessaires à l'érythropoïèse :	39
2- Régulation négative :	39
C.Le processus de l'érythropoïèse :	40
1. Les cellules souches totipotente : (les souches primitives)	40
2. Les progéniteurs :	40
3. Les précurseurs : les proérythroblastes (Futurs hématies).	41
4. Au cours du développement embryonnaire :	42
VI - EFFET DES HORMONES THYROÏDIENNES SUR L'ÉRYTHROPOÏÈSE :	43
A-Action des hormones thyroïdiennes sur les facteurs de croissance :	43
B-Action par stimulation des précurseurs érythroïdes :	44
CHAPITRE 2 : HYPOTHYROÏDIE ET ANEMIE	46
I.NOTIONS IMPORTANTES :	47
A.Définition :	47
B.Épidémiologie.....	48
C.Mécanismes et Étiopathogénie générale :	49
D.Survie des érythrocytes dans les maladies thyroïdiennes :	50
II.ANÉMIE NORMOCHROME NORMOCYTAIRE :	53
A.Définition / rappel :	53
B.Incidence :	53
C.Traitement et évolution	54
III.ANÉMIE HYPOCHROME MICROCYTAIRE :	56
A.Rappel / définition :	56
B.Incidence :	56
C.Mécanismes physiopathologiques :	57
1. Modification de l'absorption digestive de fer.....	57

2. Augmentation des pertes de fer par la ménorragie chez la femme	57
D.Le tableau sanguin :	59
E.Traitement :	59
IV.EFFET DE DEFICIT EN FER SUR MÉTABOLISME DES HT	61
V.ANÉMIE MACROCYTAIRE :	62
1 - Présence simultanée d'une maladie de Biermer chez les patients atteints de thyroïdite chronique Hashimoto :	63
a.définition / physiopathologie.....	63
b.Icidence	64
c.Le traitement :	65
2 - Carence en vitamine B12 due à un trouble de l'absorption indépendant du facteur intrinsèque :	66
a.Métabolisme des cobalamines :	66
b.Signes cliniques de la carences en vitamine B12.....	67
c.Etiopathogénie :	68
3 - Carence en acide folique :	69
a.Métabolisme des folates :	69
b.Mécanisme physiopathologique	70
c.Traitement	70
CHAPITRE 3 : LES DYSTHYROÏDIES ET LES ANOMALIES	
DE L'HEMOSTASE	71
INTRODUCTION :	72
I .PHYSIOLOGIE DE L'HÉMOSTASE	74
A.Hémostase primaire :	74
B.Hémostase secondaire et fibrinolyse :	78
1.Facteurs de la coagulation	78
2.Le déroulement de la coagulation :	78
3.Régulation de la coagulation	80
4.Fibrinolyse physiologique	80

II. L'HÉMOSTASE DANS L'HYPERTHYROÏDIE	82
A. Hémostase primaire :	82
1 - FVW :	82
2 – Thrombocytes	82
a- Influence des hormones thyroïdiennes par voie métabolique.....	83
b- Voie auto-immune :association au purpura thrombopénique immunologique.....	84
B. Facteurs de coagulation et fibrinolyse :	86
1. Hyperthyroïdie et hypercoagulabilité :	86
2. Hyperthyroïdie et fonction endothéliale :	87
3. Résultats des études analysant l'influence de l'hyperthyroïdie sur la coagulation et le système fibrinolytique :	87
C. Les risques associés à l'hyperthyroïdie :	89
1 - Thromboembolie artérielle :	89
2 - Thyrotoxicose, fibrillation auriculaire (FA) et traitement anticoagulant	92
3 - Maladie de Basedow et syndrome des antiphospholipides :	93
D - Hyperthyroïdie subclinique :	94
III. HÉMOSTASE DANS L'HYPOTHYROÏDIE.....	95
A- Hémostase primaire :	95
1 - La maladie de von Willebrand acquise :	96
a -Définitions :	96
b -Mécanisme physiopathologique :	96
c- L'expression clinico-biologique :	97
d- Traitement :	98
2 - Thrombocytes	99
B - Facteurs de coagulation/ fibrinolyse.....	100
C - Hypothyroïdie subcliniques	100
1 - Definition :	100
2 - Prévalence et évolution :	101
3 - Les causes :	101
4 - Risque d'hypercoagulabilité au cours d'hypothyroïdie subclinique :	102

D - Hypothyroïdie et hémophilie acquise :	103
CONCLUSION	105
RESUMES	107
REFERENCES	111



La glande thyroïde joue un rôle très important dans le métabolisme de l'organisme en général, y compris dans l'hématopoïèse. ainsi les troubles sanguins sont fréquemment observés chez les patients souffrant de troubles thyroïdiens, car les hormones thyroïdiennes jouent un rôle crucial dans la prolifération et le métabolisme des globules rouges et de tous les autres éléments du sang.

Ces troubles sont représentés principalement par l'anémie, ainsi que des troubles d'hémostase primaire ou secondaire.

Bien que l'anémie est un état clinique fréquent, souvent sous-estimé, qui accompagne les maladies thyroïdiennes. Et qu'elle se produit souvent de façon simultanée avec le dysfonctionnement de la thyroïde, la relation de cause à effet entre ces deux troubles reste ambiguë.

Différentes formes d'anémie peuvent apparaître au cours d'un trouble thyroïdien. L'anémie normocytaire est la plus fréquente, tandis que les anémies microcytaires et macrocytaires sont moins répandues.

De la sorte, les anomalies de l'hémostase signalées chez les patients présentant des dysfonctionnements manifestes ou subcliniques de la thyroïde sont diverses. Ces modifications impliquent une hémostase primaire et secondaire et vont d'anomalies subcliniques de laboratoire à des hémorragies ou des événements thrombotiques mettant la vie en danger.

C'est pourquoi, pour cette étude, nous avons entrepris d'évaluer les données publiées sur l'effet des concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes sur le système hémostatique et le risque d'hémorragie et de thromboembolie veineuse qui lui est associé.

Ainsi, que les mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes sur l'érythropoïèse et leurs implications cliniques. Liés à l'apparition de différents types d'anémie.

Cette étude vise à élucider les mécanismes physiopathologiques de cette implication ainsi que le traitement adopter.

Et enfin, de mettre le point sur l'effet de dysfonctionnement de la thyroïde sur l'augmentation des risques cardiovasculaires, ainsi que, l'association à des comorbidités et pathologies auto-immunes.



*Chapitre 1 :
Physiopathologie*

INTRODUCTION

La glande thyroïde, qui est la plus grande et la plus importante glande endocrine du corps humain, est située sur la face antérieure du cou, juste en dessous du larynx.

Elle possède deux lobes et est composée de nombreuses cellules folliculaires fines dont l'origine est un tissu épithélial. Ces follicules stockent les hormones thyroïdiennes sous forme de molécules de thyroglobuline jusqu'à ce que l'organisme en ait besoin.

La glande thyroïde synthétise et sécrète deux hormones majeures, connues sous le nom de 3, 5, 3'-triiodothyronine (T3) et de thyroxine (T4). Ces hormones sont nécessaires à la médiation du taux de métabolisme.

Ces molécules ont également des rôles critiques dans différentes fonctions de base de l'organisme. Le développement précoce du cerveau, la croissance somatique, la maturation osseuse, la synthèse des protéines et la régulation de la production de globules rouges.

Toutes ces fonctions sont régulées par la fixation de la forme active de l'hormone thyroïdienne T3 à des membres spécifiques de la famille des récepteurs nucléaires.

La production hormonale de la thyroïde est médiée par la thyroïdostimuline (également appelée TSH ou thyrotropine) sécrétée par l'hypophyse antérieure. La sécrétion de la thyrotropine elle-même est médiée par la thyrotropin-releasing hormone (TRH) sécrétée par l'hypothalamus.

Les troubles les plus courants de la glande thyroïde sont l'hyperthyroïdie, l'hypothyroïdie et les nodules thyroïdiens, qui sont généralement des néoplasmes thyroïdiens bénins mais qui peuvent se transformer en cancer de la thyroïde.

Ils s'accompagnent fréquemment d'anomalies des globules rouges. Suite à l'effet important des hormones thyroïdiennes sur l'érythropoïèse.

I- BIOSYNTHÈSE DES HORMONES THYROÏDIENNES : (1)

(2) (3)

La biosynthèse des HT commence par piéger les ions iode (I-) dans la membrane basolatérale des cellules thyroïdiennes. Cette capture est assurée par le symporteur de sodium et d'iodure (NIS), grâce au gradient Na⁺ maintenu par l'adénosine triphosphatase membranaire (ATPase).

Au pôle apical, l'iodure est transporté par un transporteur spécifique vers le colloïde, la pendrine. Sous l'action d'enzymes membranaires, la thyroperoxydase (TPO) et le système de production de peroxyde d'hydrogène (thyroïde oxydase ou THOX), l'iodure est incorporé à la thyroglobuline (TG) qui contient un précurseur non iodé des HT. La TG est ensuite formée par pinocytose sous forme de vésicules recouvertes de clathrine.

Après libération du manteau de clathrine, les gouttelettes colloïdales fusionnent séquentiellement avec les organites intracellulaires, les endosomes précoces puis tardifs puis les lysosomes. Sous l'action des enzymes lysosomales, les HT sont libérées et sécrétées et la TG est progressivement dégradée.

Certaines gouttelettes colloïdales échappent à la fusion avec les lysosomes, traversent les cellules et sécrètent des TG plus ou moins fortement iodées dans la circulation systémique.

Les hormones thyroïdiennes sont hydrophobes et se lient donc à des protéines de transport :

- Non spécifiques : Albumine,
- Spécifiques : Thyroxin Binding Globulin (TBG) et Thyroxin

Binding Pre-Albumin (BPA).

Il est important de rappeler que seule la fraction libre, même très minoritaire est active.

Toute la T4 circulante provient de la production de la glande thyroïde, mais la majeure partie de la T3 provient de la conversion périphérique de la T4 en T3.

La demi-vie de la T3 est de 24 heures. Il a une demi-vie beaucoup plus courte que la T4, qui a une demi-vie de 7 jours.

Ces hormones thyroïdiennes circulantes sont décomposées dans le foie. (4)

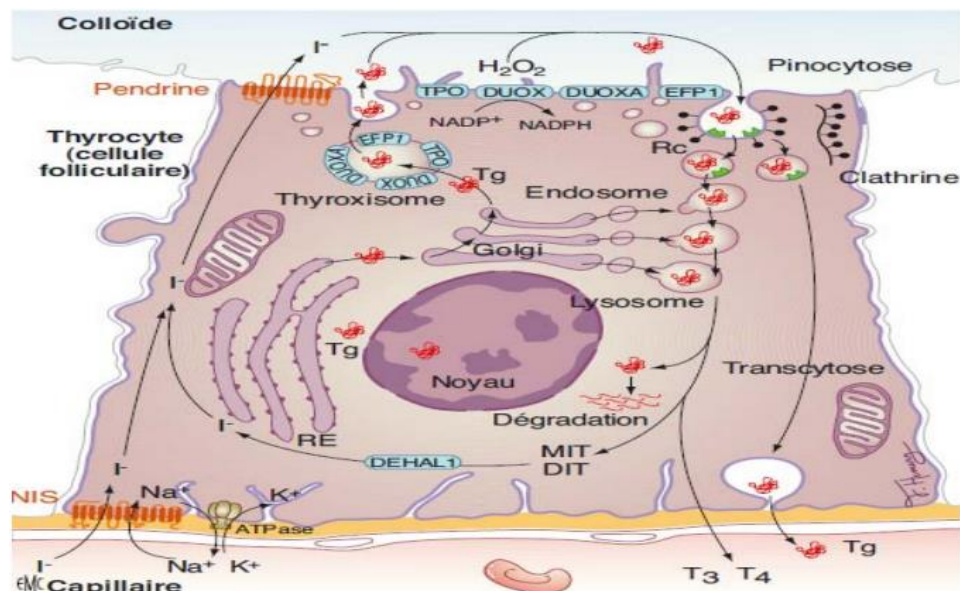


Figure 1: biosynthèse libération des hormones thyroïdiennes

II - MÉCANISMES D'ACTION GÉNÉRAUX DES HORMONES THYROÏDIENNES :

L'exercice de l'action cellulaire de l'hormone thyroïdienne implique le transport dans le plasma, l'absorption transmembranaire par les cellules cibles, la désiodation de T4 à T3, les hormones actives, le transport vers le noyau, et enfin sa liaison avec les récepteurs des hormones thyroïdiennes. (5)

Leur action se produit principalement via la 3,5,3'-L-triiodothyronine libre (T3L) dont la majeure partie provient de la conversion de la thyroxine libre (T4) en T3 par différentes désiodases (D1, D2,D3) . Schématiquement (figure 2).

L'action cellulaire de l'hormone thyroïdienne est généralement divisée en mécanismes génomiques, nucléaires et mitochondriaux, avec un temps de latence relativement longs (de quelques heures à quelques jours) qui régule la transcription des gènes cibles.

Et en mécanismes non génomiques, membranaires, cytoplasmiques ou mitochondriaux dont les temps de réponses sont courts (de quelques secondes à quelques minutes) et qui, notamment, modulent directement le fonctionnement de différents canaux ioniques.

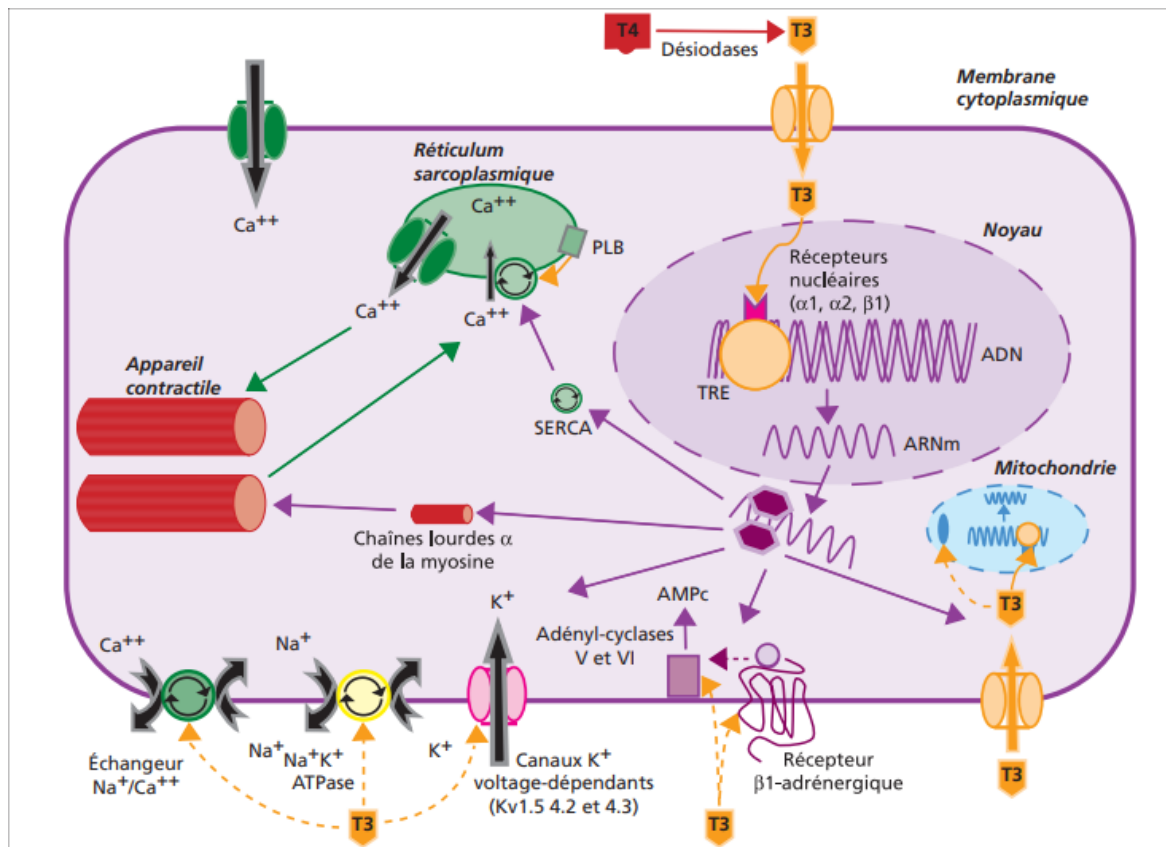


Figure 2: Les différentes voies d'action des hormones thyroïdiennes au niveau cellulaire, l'exemple du cardiomyocyte La 3,5,3'-L-triiodothyronine (T3) franchit la membrane cytoplasmique probablement par le biais d'un transporteur spécifique, puis pénètre dans le noyau où elle se lie à ses récepteurs nucléaires spécifiques (TR α 1, α 2 ou β 1) associés à des Thyroid Response Elements (TRE). Ceci va moduler, positivement ou négativement, la transcription de différents gènes cibles: il s'agit principalement des gènes du phospholamban (PLB) et de la Ca⁺⁺-ATPase (SERCA) du réticulum sarcoplasmique, des chaînes lourdes α et β de la myosine, de plusieurs éléments du système adrénergique (récepteurs β 1-adrénergiques, adényl-cyclases V et VI, guanine-nucleotide-binding proteins) et de différents canaux ioniques (échangeurs Na⁺/Ca⁺⁺, Na⁺/K⁺-ATPases, canaux potassiques voltage-dépendants). À côté de ces effets dits génomiques, les hormones thyroïdiennes ont des effets directs au niveau notamment de certains canaux ioniques calciques, potassiques ou sodiques membranaires : ces effets dits non génomiques sont rapides car ils ne nécessitent pas de processus de synthèse protéique contrairement aux effets génomiques. Enfin, les hormones thyroïdiennes agissent au niveau mitochondrial par le biais d'effets non génomiques et génomiques conjointement aux processus nucléaires, une partie du génome mitochondrial étant située au niveau de l'ADN nucléaire. Ces différentes voies d'action sont donc complémentaires.

A-Effets cellulaires génomiques par liaison des récepteurs nucléaires aux hormones thyroïdiennes

Le mécanisme d'action classique de la T3 au niveau nucléaire est dû à la formation de complexes T3/récepteurs nucléaires de l'hormone thyroïdienne (TR de type α ou β). Les TR appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires et est le résultat de la transcription de deux gènes c-ErbA et c-ErbB avec des isoformes différentes. TR α 1, TR α 2, TR β 1, TR β 3 et TR β 2

Les récepteurs nucléaires sont composés de divers domaines homologues qui permettent la liaison du ligand(6)

La liaison de la T3 au TR modifie sa conformation par dissociation des corépresseurs et la liaison de co-activateurs. Ce complexe interagit avec des séquences d'ADN spécifiques de reconnaissance Thyroid Response Elements ou TRE, dont elles répriment ou activent la transcription en réponse à la T3.

- Au niveau des TRE régulés positivement, la liaison de la T3 au TR stimule l'induction d'une transcription active.
- À l'inverse, en cas de TRE régulés négativement, la transcription des gènes cibles est réprimée après liaison de la T3.

Le rôle respectif de ces différents TR a été montré dans des *modèles animaux d'inactivation des gènes codant pour le récepteur de la T3 (tableau 1)*.

Effet tissulaire des hormones thyroïdiennes	Récepteurs impliqués
Suppression de la TSH	TR β (β_2 surtout) > TR α
Développement osseux	TR α > TR β
Développement cochléaire	TR β
Maturation de l'intestin grêle	TR α_1/α_2
Expression des gènes cardiaques	TR α (α_1 surtout) > TR β
Fréquence cardiaque	TR α (α_1 surtout) > TR β
Croissance	TR α > TR β
Expression des gènes hépatiques	TR β > TR α
Régulation de la température corporelle	TR α

TR: récepteurs nucléaires à la T3, de types α et β (TR β_2 est présent uniquement au niveau hypophysaire)

Tableau I : Le rôle des différents récepteurs nucléaires aux hormones thyroïdiennes selon les organes et tissus cibles.

B - Effets cellulaires non génomiques et/ou non nucléaires :

1- Actions membranaires et cytoplasmiques

Plus rapides. Impliquant non seulement la T3, mais aussi la T4 et d'autres triiodothyronines.

Au niveau membranaire, il existe plusieurs récepteurs qui se lient préférentiellement à T3 ou T4, à l'origine de l'entrée et de la sortie du calcium, mais aussi de la mobilisation de calcium intracellulaire à partir du réticulum sarcoplasmique.

La T3 agit également sur l'ouverture de canaux sodiques et potassiques. (7)

Ainsi, *in vivo*, la T4 modifie la thermogénèse et l'activité lipolytique des catécholamines en 30 minutes et la T3 réduit le débit cardiaque et les résistances vasculaires systémiques en 3 minutes.

Certains de ces effets initialement non génomiques peuvent influencer secondairement les processus de transcription génomiques par différentes voies.

Ces effets non génomiques rapides ont été largement documentés mais leurs mécanismes exacts sont encore mal connus.

2- Actions mitochondriales :

L'action des hormones thyroïdiennes est complexe, combinant des effets génomiques et non génomiques.

Il existe tout d'abord une action immédiate de la T3, mais aussi d'autres iodothyronines sur la chaîne respiratoire et la production d'ATP.

D'autres effets sont dits rapides et interviennent en quelques heures. Ils impliquent des mécanismes génomiques extra-nucléaires avec la transcription du génome de l'organite par le biais de récepteurs mitochondriaux à la T3.

Enfin les hormones thyroïdiennes stimulent la mitochondriogenèse, ce qui implique une transcription coordonnée de gènes nucléaires et mitochondriaux.

(8)

III - EFFET BIOLOGIQUE DES HORMONES

THYROÏDIENNES :

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle général d'accélérateur des métabolismes de l'organisme, mais aussi des effets spécifiques au niveau de différents tissus. (9)

A. Effets sur la croissance et le développement:

Les hormones thyroïdiennes sont primordiales à la croissance et au développement, surtout pour le système nerveux central et pour l'os.

1. Croissance et développement du squelette :

Pendant la période fœtale, les hormones thyroïdiennes sont nécessaires à la différenciation et à la maturation osseuse, par conséquent, leur absence s'accompagnant d'un retard d'apparition des centres d'ossification épiphysaires.

Durant la période postnatale, les hormones thyroïdiennes deviennent indispensables à la croissance et continuent de contrôler la maturation et la différenciation osseuses. Elles agissent en synergie avec GH (l'hormone de croissance).

les hormones thyroïdiennes permettent la maturation et une ossification du cartilage. En plus, elles favorisent la sécrétion de GH tandis que cette dernière favorise la chondrogénèse et la croissance du cartilage.

Par conséquent, l'hypothyroïdie durant l'enfance aboutit à un nanisme disharmonieux. Tandis que, chez l'adulte elle s'accompagne d'un risque d'ostéoporose. (10)

2. Croissance et développement du système nerveux central :

Sur le système nerveux central, elles agissent surtout pendant les premiers mois de vie où leur action est primordiale. Participant ainsi aux mécanismes de maturation et de mise en place des connexions neuronales et de la myélinisation.

La carence des hormones thyroïdiennes durant cette période s'accompagne d'un retard mental pouvant être sévère (crétinisme). Tandis que, en dépassant l'âge de 2 ans, l'hypothyroïdie ne présente que peu d'effets sur le développement intellectuel. (10)

Chez l'adulte, un manque d'hormones va ralentir l'intellect, et le sujet devient léthargique et somnolent. Au contraire, un sujet qui reçoit un excès d'hormones thyroïdiennes est hyper-irritable et réagit excessivement à son environnement. (9)(11)

B. Effets métaboliques des hormones thyroïdiennes

1. Métabolisme basal :

Les hormones thyroïdiennes augmentent les activités métaboliques et donc la consommation d'O₂. Le BMR (*basal metabolic rate*) est augmenté de 60 à 100 %. Comme l'augmentation du métabolisme entraîne une augmentation de la thermogénèse, l'effet des hormones thyroïdiennes est calorigène (9)

Ainsi, l'hypothyroïdie peut s'accompagner de frilosité tandis que l'hyperthyroïdie est caractérisée par une thermophobie. (10)

2. Métabolisme glucidique

A dose physiologique, elles favorisent les effets de l'insuline sur la synthèse du glycogène et sur l'utilisation du glucose. Ainsi, elles agissent en synergie

avec l'adrénaline en potentialisant son action hyperglycémisante.

A forte dose, elles augmentent l'absorption intestinale du glucose et la glycogénolyse. Les hormones thyroïdiennes inhibent l'action de l'insuline en accélérant sa dégradation. (10) ayant pour conséquence une glycosurie et une hyperglycémie postprandiale excessive en cas de surplus d'hormones thyroïdiennes. (9)(11)

3. Métabolisme lipidique :

Théoriquement, les hormones thyroïdiennes stimulent le métabolisme lipidique, c'est-à-dire la synthèse des lipides, leur mobilisation et leur catabolisme. En fait, plus spécifiquement, c'est la dégradation qui est favorisée par rapport à la synthèse.

En effet, l'excès d'hormones thyroïdiennes provoque une diminution des réserves lipidiques et des taux plasmatiques de triglycérides, phospholipides et cholestérol.

Finalement, elles exercent un effet hypocholestérolémiant. (10)

4. Métabolisme protéique

- Sur le métabolisme des protéines, on observe qu'à doses physiologiques, les hormones thyroïdiennes sont anabolisantes elles augmentent la synthèse protéique, ce qui joue un rôle dans leur action thermodynamique. Grâce à une action directe et indirecte, en stimulant d'autres substances anabolisantes comme les glucocorticoïdes.

Cependant, à doses trop élevées, elles ont un effet catabolisant par augmentation de la synthèse d'enzymes protéolytiques :

De ce fait, chez un organisme en pleine croissance, l'hypothyroïdie entraîne un retard de croissance alors que l'hyperthyroïdie induit un arrêt de cette dernière (9)(11) (10)

5. Métabolisme hydrominéral :

Les hormones thyroïdiennes agissent par augmentation de la filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal. Et participent à la régulation du métabolisme phosphocalcique.

En cas d'hyperthyroïdie, le bilan phosphocalcique est négatif par augmentation de l'excrétion urinaire du phosphore et du calcium pouvant conduire à une raréfaction osseuse et à des fractures pathologiques. (10)

Tandis que, l'hypothyroïdie diminue la diurèse et l'élimination rénale de Na^+ et s'accompagne ainsi d'œdème.

C. Effets tissulaires:

Par leur action ubiquitaire, les hormones thyroïdiennes sont impliquées dans la régulation de très nombreuses fonctions tissulaires dont quelques exemples sont : (10)

1. Le système cardiovasculaire :

Elles augmentent la réactivité du cœur aux catécholamines en circulation.

Elles augmentent la fréquence cardiaque (un effet chronotrope +) et la force de contraction (ionotrope+), et facilite la vitesse de conduction (dromotrope+).

Ce qui entraîne une augmentation du débit cardiaque.

En réponse à la charge thermique, il entraîne également une vasodilatation périphérique pour éliminer la chaleur supplémentaire.

En effet L'hypothyroïdien est bradycarde tandis que le l'hyperthyroïdien est tachycarde. (10) (12)(9)(11)

2. Au niveau musculaire :

Les hormones thyroïdiennes contrôlent la contraction musculaire et le métabolisme de la créatine. L'hypothyroïdie s'accompagne d'une augmentation du volume des muscles squelettiques (infiltrés par des substances mucoïdes).

Et l'hyperthyroïdie s'accompagne d'une hyperexcitabilité musculaire et d'une amyotrophie dans les formes sévères. (10)

3. Sur le type digestif

Les muscles lisses sont également concernés, comme ceux impliqués dans la motilité intestinale : une augmentation du métabolisme thyroïdien les stimule, accélérant le transit jusqu'à provoquer une diarrhée. (9)(11) (10)

4. Effets sur os et squelette :

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. (9) (11)

5. Le système reproducteur :

La thyroïde intervient dans le déroulement de la puberté, une hypothyroïdie peut être responsable d'un retard. Chez l'adulte, un dysfonctionnement thyroïdien perturbe la fertilité et la sexualité.(6) (11)

6. Effet sur le système respiratoire

Se manifeste par son rôle dans la production de surfactant, influençant ainsi le développement des poumons.

7. Son rôle dans la peau et les dents :

On constate qu'elles sont nécessaires au développement et à l'éruption des dents.

Dans la peau, elle est importante pour la croissance et la maturation de l'épiderme et des follicules pileux. (12)

Aussi l'hypothyroïdie entraîne la formation de dépôts dans divers tissus et donne à la peau une consistance flasque suite à la diminution de la dégradation des glycosaminoglycanes (en particulier mucine). De plus, la peau est sèche en raison d'une diminution de la sécrétion des glandes sudoripares et sébacées (10)

8. Effet sympathomimétique :

L'hormone thyroïdienne augmente la réactivité des cellules cibles aux catécholamines des surrénales et du système nerveux sympathique. Les hormones thyroïdiennes sont permissives et entraînent donc une augmentation de la production de récepteurs cellulaires cibles de catécholamines spécifiques.(12)(10)

IV- LES DYSTHYROIDIES :

A. L'hypothyroïdie :

1. Définition :

L'hypothyroïdie est la conséquence d'un déficit en hormones thyroïdiennes qui peut être dû soit à une atteinte de la glande thyroïde elle-même ou bien à une atteinte hypothalamohypophysaire (insuffisance thyroïdienne ou hypothyroïdie secondaire ou hypothyroïdie centrale). (13)

L'hypothyroïdie est due à des étiologies diverses au cours desquelles la glande thyroïde est incapable de sécréter des quantités adéquates d'hormones thyroïdiennes.

L'hypothyroïdie clinique (encore appelée patente ou avérée) correspond à l'association de signes cliniques francs et d'une biologie perturbée (TSH augmentée, T4 basse). L'hypothyroïdie infra-clinique (encore appelée fruste ou asymptomatique) est caractérisée par une symptomatologie fruste ou absente et une biologie perturbée (TSH augmentée, T4 normale).

2. Tableau clinique :

La sémiologie de l'hypothyroïdie dépend de sa profondeur, de son ancienneté et de son origine (périphérique ou centrale).

- Un syndrome d'hypométabolisme : (13)

Le ralentissement des échanges respiratoires et la diminution de la consommation basale d'oxygène expliquent le ralentissement global des principales fonctions de l'organisme.(14) Il s'exprime par asthénie physique et psycho-intellectuelle, somnolence, hypothermie, frilosité acquise, constipation acquise, bradycardie, prise de poids modeste contrastant parfois avec une perte d'appétit .

- Une atteinte cutanée et des phanères :

La peau est pâle ou jaunâtre, sèche et squameuse, dépilée la transpiration est diminuée, les cheveux sont secs et cassants, les lèvres peuvent être cyanosées

- Un myxœdème cutanéomuqueux :

La peau est infiltrée et épaissie, en particulier au niveau de la face dorsale des mains (syndrome du canal carpien souvent bilatéral, favorisé par l'infiltration myxœdémateuse périnerveuse. (14)) et des pieds, des paupières (surtout le matin au réveil) et de l'ensemble du visage, pouvant donner un aspect de « faciès lunaire », larynx (voix rauque), trompe d'Eustache (hypoacousie), langue (macroglossie et ronflements)

- Une atteinte neuromusculaire :

- Un enraidissement, des crampes et myalgies .
- plus rarement : tendinites, arthralgies, neuropathies périphériques, syndrome cérébelleux, (13)

- Un retentissement endocrinien :

- Une galactorrhée rare secondaire à une hyperprolactinémie pouvant survenir en cas d'hypothyroïdie primaire profonde, avec TSH > 50 mUI/l
- Des troubles des règles (oligoménorrhée, ménorragies, anovulation)
- Des troubles de la libido

À noter qu'en cas d'hypothyroïdie fruste, les symptômes sont modestes ou absents et qu'il n'y a pas de myxœdème mais les symptômes d'hypométabolisme

qui sont souvent associés à d'autres signes de déficits hypophysaires . (13)

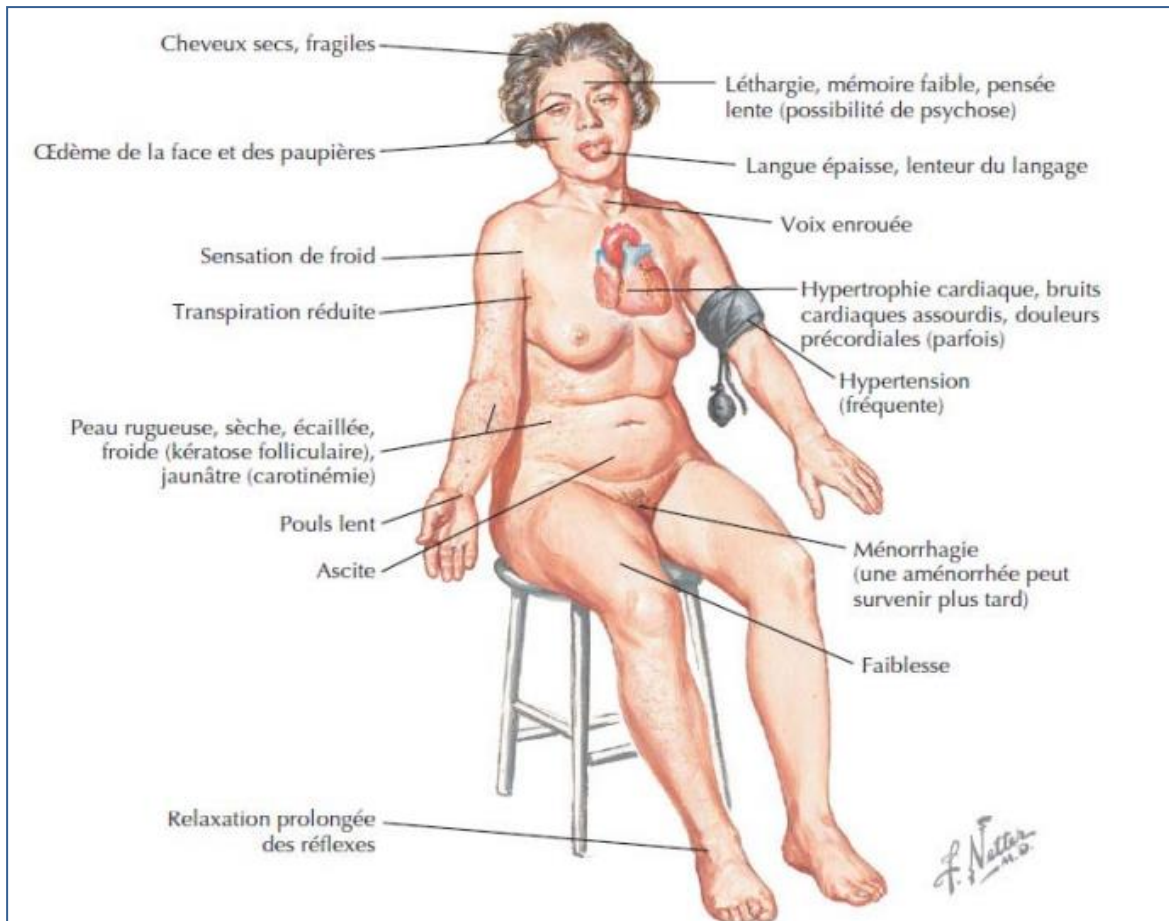


Figure 3 : Tableau clinique de l'hypothyroïdie.

3. Investigations paracliniques

a. Anomalies hématologiques

NFS, bilan d'hémostase : pour révéler les anémies qui peuvent être observées ainsi que les troubles d'hémostase par défaut d'adhésivité plaquettaire ou des anomalies des facteurs de l'hémostase. L'anémie de Biermer doit être suspectée si la macrocytose ne régresse pas avec le traitement de

l'hypothyroïdie.

b. Anomalies ioniques et métaboliques

- Hypercholestérolémie (LDL) quasi constante en hypothyroïdie patente, plus rarement hypertriglycériémie (VLDL) par diminution de la dégradation des lipoprotéines.
- Augmentation des CPK par infiltration des fibres musculaires, avec parfois augmentation des ASAT, de la LDH.
- Hyponatrémie de dilution. (15)

c. Hormonologie thyroïdienne :

Dosage de la thyroestimuline :

Doit être effectué en première intention. Une TSH élevée par levée du rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes sur les cellules thyrotropes hypophysaires,(16) évoque une hypothyroïdie primaire, exceptionnellement une hypothyroïdie d'origine hypothalamique.

Dosage de thyroxine libre (T4L) :

La détection d'une augmentation de la TSH doit être contrôlée, associée à un dosage d'hormone thyroïdienne libre (T4L).

- Si la T4 libre (FT4) est normale, il s'agit d'une hypothyroïdie fruste ou infra clinique ; dans ce cas, la TSH est peu élevée, le plus souvent entre 4 et 10 mUI/l.
- Si la FT4 est basse, il s'agit d'une hypothyroïdie patente ; la TSH est alors plus élevée, supérieure à 10 mUI/l (13)

Dosage des anticorps antithyroïdiens :

Les anticorps antithyroïdiens aident au diagnostic de maladie auto-immune thyroïdienne. Les anticorps antithyropéroxydase (TPOAb) constituent un test biologique plus sensible que les anticorps antithyroglobuline (TgAb).

d. Iode :

L'iodémie ou l'iodurie permettent d'évoquer le diagnostic d'hypothyroïdie par surcharge iodée.

e. Échographie thyroïdienne / scintigraphie :

Aide au diagnostic étiologique de l'hypothyroïdie. En cas de maladie auto-immune thyroïdienne, le parenchyme est classiquement hétérogène, hypoéchogène, de vascularisation variable selon le stade évolutif de la thyroïdite. On décrit des zones pseudonodulaires. La thyroïde est augmentée de taille en cas de thyroïdite de Hashimoto et est au contraire de petite taille en cas de thyroïdite atrophique. (11)

La scintigraphie n'a pas d'indication en cas d'hypothyroïdie acquise de l'adulte alors qu'elle est nécessaire pour le diagnostic étiologique en cas d'hypothyroïdie congénitale.

4. Mécanismes étiopathogéniques

Il existe de nombreuses causes d'hypothyroïdie. La majorité est représentée par l'hypothyroïdie primaire, un dysfonctionnement au niveau de la glande thyroïde même.

Dans l'hypothyroïdie secondaire (centrale ou hypophysaire), la quantité de TSH ou « hormone stimulant la thyroïde » est insuffisamment sécrétée en raison d'un dysfonctionnement hypophysaire. Et enfin, cas très rare, l'hypothyroïdie peut être due à une résistance périphérique aux hormones thyroïdiennes .

À l'origine, l'hypothyroïdie était due essentiellement à une carence en iode. Depuis l'ajout de l'iode dans le sel de table, cette cause est devenue rare dans les pays industrialisés (mais reste fréquente dans les pays en voie de développement) (17)

Le tableau ci-dessous résume les principales causes d'hypothyroïdie avec leurs mécanismes de survenue :

Cause d'hypothyroïdie	Mécanisme
Hypothyroïdie primaire	<ul style="list-style-type: none"> • Carence chronique en iode. • Thyroïdite qu'elle soit auto-immune (thyroïdite de Hashimoto) ou infectieuse (thyroïdite de De Quervain). • Cause iatrogène (thyroïdectomie au radio-iode, effets secondaires de certains médicaments comme l'amiodarone, l'hypothyroïdie pouvant être transitoire, cédant à l'arrêt du traitement, ou définitive). • Maladie infiltrative (sarcoïdose, amyloïdose, hémochromatose...). • Trouble enzymatique de la thyroïde (génétique). • Dysgénésie thyroïdienne congénitale. • Consommation d'aliments goitrogènes.
Hypothyroïdie secondaire	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance hypophysaire. • Lésion hypothalamique. • Déficit en TSH.
Hypothyroïdie par résistance périphérique	Anomalies des récepteurs tissulaires des hormones thyroïdiennes qui altèrent la liaison entre l'hormone et sa cible.

Tableau II: Les mécanismes de survenue d'hypothyroïdie

5. Étiologies de l'hypothyroïdie primaire

a. Thyroïdites auto-immunes ou thyroïdites chroniques lymphocytaires

Le terme de thyroïdite fait référence à une série **d'affections inflammatoires, infectieuses ou auto-immunes qui surviennent** dans la glande thyroïde. La thyroïdite de Hashimoto est la plus connue des thyroïdites auto-immunes. (18)

✓ Thyroïdite de Hashimoto

La thyroïdite de Hashimoto se caractérise par un goitre irrégulier diffus, indolore, très dur (de la consistance d'un pneu en caoutchouc), et par la présence d'anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) circulants, Cela peut être très élevé (19).

Dans de très rares cas, si l'anticorps anti-TPO est négatif, la présence d'anticorps anti-thyroglobuline (anti-Tg) peut confirmer le diagnostic. Elle est due à une infiltration lymphocytaire du parenchyme thyroïdien secondaire à une réaction auto-immune survenant sur un terrain génétique particulier et est probablement favorisée par des facteurs environnementaux (mal connus).

La thyroïdite évolue au cours du temps vers l'hypothyroïdie par destruction progressive des thyrocytes (élévation progressive de la TSH).

Elle peut s'associer à d'autres troubles auto immunes personnelles ou familiales : vitiligo, diabète de type 1, insuffisance surrénalienne ou ovarienne, polyarthrite rhumatoïde, anémie de Biermer, maladie coeliaque, etc.

Au cours de l'évolution d'une thyroïdite, la croissance rapide du goitre ou de zone pseudonodulaire doit faire évoquer un lymphome qui complique moins de 1 % des thyroïdites auto-immunes (20).

- Une échographie thyroïdienne doit être effectuée systématiquement. Ceci permet en effet une évaluation morphologique initiale et un diagnostic de thyroïdite si l'anticorps est négatif, mais il s'agit d'une situation rare.

Elle montre un goitre hypoéchogène et hétérogène ou qui contient des zones hyperplasiques pseudonodulaires hyperéchogènes. La vascularisation est hétérogène avec accentuation de la lobulation, visible par des incisures créant une rétraction du parenchyme prédominant à la face postérieure des lobes.

- La scintigraphie thyroïdienne ne doit pas être réalisée, la fixation serait hétérogène, associée souvent à des images de pseudo-nodules hyperfixants trompeuses. Cependant, elle peut être utile si la TSH est basse. Cela peut être le cas de rares épisodes de thyrotoxicoses survenant à la phase initiale de la thyroïdite d'Hashimoto.

Dans ce cas, la scintigraphie permet d'écartier une maladie de Basedow qui se traduirait par une fixation globale et intense alors qu'en cas de thyroïdite, la fixation du radiotracer est faible et hétérogène.

Les anticorps dirigés contre les récepteurs de la TSH sont généralement négatifs.

✓ **Thyroïdite atrophique (myxœdème primaire)**

La thyroïdite atrophique est aussi d'origine autoimmune mais il n'y a pas de goitre et les anticorps antithyroïdiens sont souvent moins élevés ou négatifs. Elle constitue souvent l'évolution d'une maladie de Hashimoto et survient plus tardivement volontiers après 50 ans, après la ménopause chez les femmes.

L'échographie montre une glande thyroïde de taille normale ou diminuée (selon le stade évolutif), une hypoéchogénicité diffuse (pauvreté en colloïde, infiltrats) et une hétérogénéité.

✓ **Thyroïdite auto-immune du post-partum**

Elle présente les mêmes mécanismes auto-immuns avec souvent un petit goitre. Elle se traduit par une phase de thyrotoxicose initiale transitoire (vers les 2 mois du postpartum), qui peut passer inaperçue, puis l'évolution se fait vers l'hypothyroïdie (3e au 6e mois post-partum).

L'hypothyroïdie est habituellement transitoire et résolutive dans l'année, mais peut être définitive. La thyroïdite du post-partum est souvent non diagnostiquée, les symptômes qu'elle occasionne étant attribués aux conséquences de la grossesse et au manque de sommeil. Elle concerne 5 % des grossesses

b. Thyroïdites non auto-immunes

✓ **Thyroïdite subaiguë de De Quervain**

Il s'agit d'une inflammation du parenchyme thyroïdien qui conduit à des douleurs cervicales intenses.

L'examen histologique montre une destruction des follicules thyroïdiens, ce qui explique la phase de thyrotoxicose initiale par libération dans la circulation des hormones thyroïdiennes stockées dans le colloïde, puis la survenue secondaire (environ 1 à 3 mois) d'une hypothyroïdie, transitoire le plus souvent.

✓ **Thyroïdites sans anticorps**

Le tableau est comparable à la thyroïdite auto-immune mais les anticorps antithyroïdiens sont négatifs.

✓ **Thyroïdites iatrogènes**

La physiopathologie et la clinique (thyrotoxicose puis hypothyroïdie) les rapprochent de la thyroïdite de De Quervain. Elles sont souvent « silencieuses » mais peuvent être douloureuses.

Elles sont secondaires à une réaction inflammatoire induite par des antécédents anciens de radiothérapie cervicale ou surtout la prise de certains médicaments comme : (13)

B. L'hyperthyroïdie:

1. Définition :

L'hyperthyroïdie est caractérisée par l'hyperfonctionnement de la glande thyroïde qui produit en excès les hormones thyroïdiennes (syndrome de thyrotoxicose).

On distingue :

- L'hyperthyroïdie clinique (encore appelée patente ou avérée) correspondant à l'association de signes cliniques francs et d'une biologie perturbée (TSH basse, T4 et/ou T3 élevées). (21)
- L'hyperthyroïdie infraclinique (encore appelée fruste ou asymptomatique) correspondant aux cas où la symptomatologie est fruste et où la biologie est perturbée (le taux de TSH est bas, les taux de T4 et/ou de T3 sont normaux ou à la limite supérieure de la normale) (22)

2. Clinique :

La symptomatologie est éloquent :

- Un amaigrissement rapide contrastant avec un appétit conservé pouvant conduire à une véritable cachexie, une asthénie générale .
- Signes musculaires : asthénie musculaire avec amyotrophie, notamment des ceintures, responsable dans les formes sévères d'un handicap moteur (signe du tabouret de Froment) .
- Signes de dysrégulation thermique : thermophobie, hypersudation, élévation thermique discrète, polydipsie. L'aspect de la « main basedowienne » chaude et moite, avec chaleur irradiée, est très évocateur.
- Signes cardiaques : tachycardie permanente, avec pouls vibrant, palpitations, dyspnée d'effort est un signe d'effort traduisant l'inadaptation cardiaque à l'effort, augmentation de la pression artérielle systolique et des constantes cardio-artérielles (vitesse circulatoire, débit cardiaque), éréthisme cardiovasculaire, Tachyarythmie par fibrillation auriculaire.
- Diarrhée motrice ou disparition d'une constipation ancienne.
- Signes neuropsychiques : nervosité, agitation, instabilité de l'humeur, troubles du sommeil, tremblement fin, rapide, régulier des extrémités .
- Signes oculaires : rétraction de la paupière supérieure avec asynergie oculo-palpébrale.
- Parfois on note une spanio-voire une aménorrhée secondaire, une gynécomastie et une ostéoporose et de fractures.

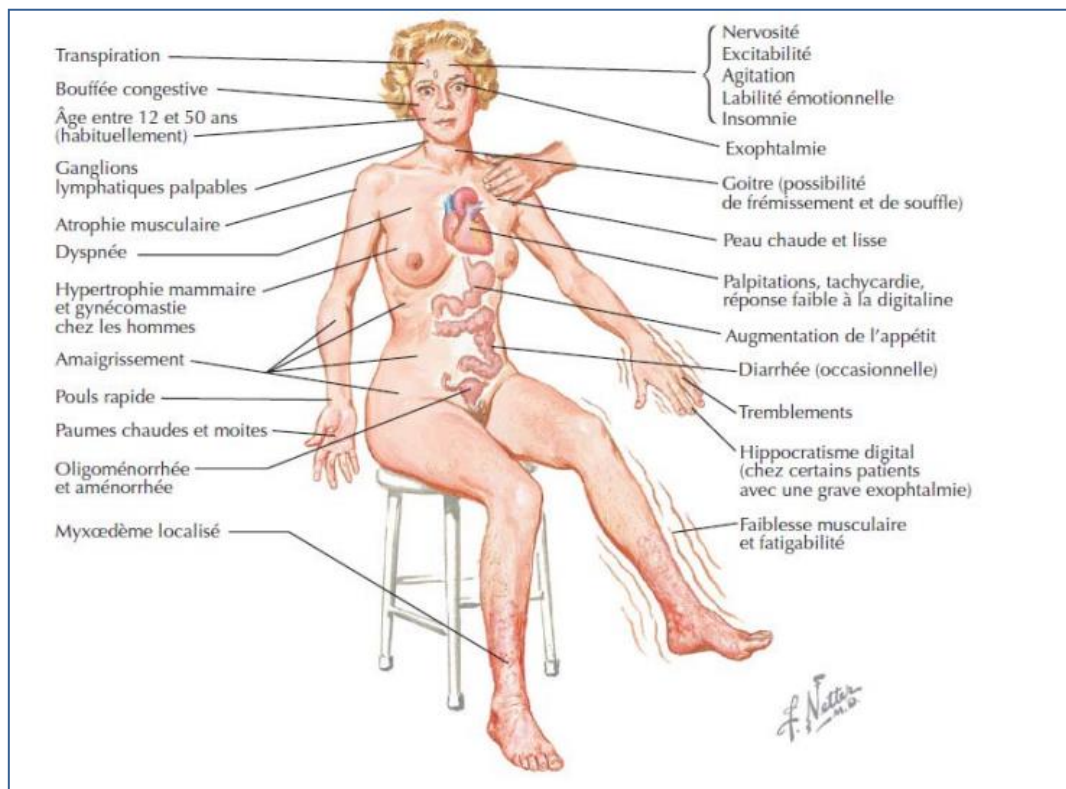


Figure 4 : Signes cliniques de l'hyperthyroïdie. (23)

3. Examens complémentaires :

a. Anomalies hématologiques :

Perturbations non spécifiques et non constantes, mais peut révéler la maladie :

- Anémie, pseudo polyglobulie (augmentation de la masse sanguine), leuco neutropénie avec lymphocytose relative
- Augmentation des enzymes hépatiques et diminution du cholestérol et des triglycérides.
- Une hyperglycémie discrète, particulièrement aggravation d'un diabète associé.

b. Confirmation de la thyrotoxicose

b.1. Le dosage de la TSH sérique :

Il est à réaliser en 1^{ère} intention : dans les formes typiques de l'hyperthyroïdie, les taux de TSH sont souvent réduits, Elle constitue le test le plus sensible et le plus spécifique des dysfonctions thyroïdiens.

Le dosage de la TSH méconnaît les hyperthyroïdies d'origine centrale (adénome thyroïdienne, résistance aux hormones thyroïdiennes) qui sont exceptionnelles, avec des taux de TSH normaux ou légèrement élevés, inapproprié à l'hyperthyroïdie mais dans ce cas les signes cliniques d'hyperthyroïdie avec une TSH normale voir légèrement augmentée conduisent à demander le dosage de FT4 libre et FT3 libre.

* De plus, la baisse de la TSH est non spécifique, et est observée au cours des premier et deuxième trimestres de la grossesse, en raison de l'activité thyroïdienne de l'hormone chorionique placentaire (hCG).

La TSH peut être également réduite dans les pathologies hypothalamo-hypophysaires.

* Une TSH basse seul, sans augmentation des fractions libres des hormones thyroïdiennes, peut refléter une situation appelée hyperthyroïdie subclinique.

b.2- Dosage de la T4 libre et/ou de la T3 libre :

L'élévation permet d'apprécier l'importance de la thyrotoxicose. Ces dosages sont demandés en 2^{ème} intention en fonction du résultat de la TSH et du contexte clinique.(24)

4. Formes étiologiques :

Les formes cliniques sont dominées par les causes primitives d'hyperthyroïdie

a. Hyperthyroïdies d'origine auto-immune :

✓ **Maladie de Basedow** (25)

Il s'agit de la plus fréquente des causes d'hyperthyroïdie. Elle touche surtout la femme jeune. Elle évolue spontanément par poussées, suivies de rémissions. Les caractéristiques de cette maladie sont les suivantes :

- Présence d'anticorps stimulant le récepteur de la TSH de la thyroïde
- Survient sur un terrain génétiquement prédisposé
- Souvent augmentation diffuse et indolore du volume de la thyroïde
- Orbitopathie chez 30% des patients : Exophtalmie : Il s'agit d'une pathologie qui touche initialement les muscles orbitaires, qui sont épaissis, et la graisse rétro-orbitaire dont la prolifération est stimulée (26)
- Parfois déficit oculomoteur et visuel par compression du nerf optique



Figure 5: maladie de basedow

Volumineux goitre prédominant au lobe droit

✓ **Thyroïdite du post-partum :**

Il s'agit d'une variété de thyroïdite auto-immune (« thyroïdite silencieuse », rarement observée en dehors du post-partum) ou d'un traitement par interféron. Elle touche environ 5 % des femmes dans les semaines suivant l'accouchement, mais passe souvent inaperçue.

Elle se manifeste par une hyperthyroïdie transitoire, suivie d'une hypothyroïdie transitoire (parfois définitive). Elle s'accompagne d'anticorps anti-TPO très positifs.(27)

✓ **Thyroïdite de Hashimoto :**

Elle peut être responsable dans sa phase initiale d'une hyperthyroïdie, ou « hashi toxique » avant d'installation de l'hypothyroïdie. (25)

b. Nodules thyroïdiens hypersécrétants :

Ces nodules apparaissent à un âge plus avancé que la maladie de Basedow (patients plus vulnérables ; les nodules toxiques peuvent être révélés Par une complication cardiaque). Ils se traduisent par un syndrome de thyrotoxicose pur, sans atteinte oculaire, On distingue :

Adénome toxique et goitre multi-nodulaire toxique qui sont caractérisés par :

- Sécrétion autonome des hormones thyroïdiennes, Autonomie évoluant au fil des années vers une hyperthyroïdie (favorisée par l'iode exogène)
- Nodule ou goitre palpables lors de l'examen clinique de la thyroïde cervicale

Diagnostic :

- En cas de goitre multi nodulaire est confirmé par L'échographie, la scintigraphie : montre une alternance de plages chaudes et froides (en « damier »)
- En cas d'adénome toxique la scintigraphie est nécessaire au diagnostic et montre une hyperfixation de l'isotope au niveau du nodule alors que le reste du parenchyme est hypofixant ou froid.

l'examen clinique permet de palper un nodule unique, tissulaire ou partiellement kystique à l'échographie(25)

c. Hyperthyroïdies iatrogènes :

- ✓ Iode : Les produits de contraste iodés et surtout certains médicaments (amiodarone, Cordarone) peuvent être responsables d'une thyrotoxicose
- ✓ Hormones thyroïdiennes : La prise d'hormones thyroïdiennes dans un but d'amaigrissement, non toujours révélée par le patient, peut entraîner une thyrotoxicose.
- ✓ Interféron : Les interférons sont des cytokines intervenant dans la régulation de l'immunité. Ils sont actuellement une cause importante de dysthyroïdie iatrogène. (25)

d. Thyroïdite subaiguë de De Quervain :

Est une affection banale d'origine virale (VS et CRP augmentées), atteignant généralement toute la glande mais pouvant aussi être localisée(27)

- Thyroïde douloureuse, d'Origine inflammatoire, Les manifestation clinique sont: Fièvre, douleurs aiguës irradiant dans les oreilles, la mâchoire ou la nuque .
- Tuméfaction thyroïdienne possible Initialement, 50% des patients ont des signes d'hyperthyroïdie
- Hypothyroïdie se développant parfois après un à deux mois
- Retour à une fonction normale chez presque tous les patients(21)

e. Hyperthyroïdie d'origine exogène :

- Souvent intentionnelle (cancer thyroïdien), iatrogène ou médicamenteux
- Caractérisée par une diminution de la thyroglobuline contrairement aux autres hyperthyroïdies(11)

V - ERYTHROPOÏÈSE

A. Définition:

L'érythropoïèse est un processus de différenciation par étapes des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (CSPH) pour la production des globules rouges (GR) (28)

B. Régulation de l'érythropoïèse:

C'est un processus finement régulé par l'effet combiné du microenvironnement médullaire au sein de structures appelées des îlots érythroblastiques au niveau de la moelle osseuse et par des facteurs de croissance. (29)

1. Régulation positive :

a) Facteurs de croissance (FC) : Régulation avec l'érythropoïétine

- **L'érythropoïétine (EPO):**

L'EPO est le facteur de croissance majeur de l'érythropoïèse. C'est une Hormone glycoprotéique Elle est sécrétée par des cellules endothéliales des capillaires des tubes proximaux rénaux.

Sa production est stimulée par l'hypoxie rénale. Le taux circulant normal est de 10 à 20 U/L de sérum, et peut augmenter de plus de 30 fois en cas d'anémie.

Il stimule la synthèse des globules rouges au niveau de la moelle osseuse afin de permettre à l'organisme de s'adapter à différentes situations physiologiques, en régulant le stock des globules rouges et de l'hémoglobine sanguine (Hb) .(30)

- **Les récepteurs de l'EPO.**

- ils sont présents sur les BFU-E tardives et leur nombre est maximal aux stades CFU-E, proérythroblastes, et érythroblastes basophiles

- **Rôle de L'EPO**

EPO permet la différenciation et la prolifération des BFU-E tardifs en CFU-E.

Mais surtout permet cette différenciation : CFU-E >>> PE >>> EB.

(31)(32)

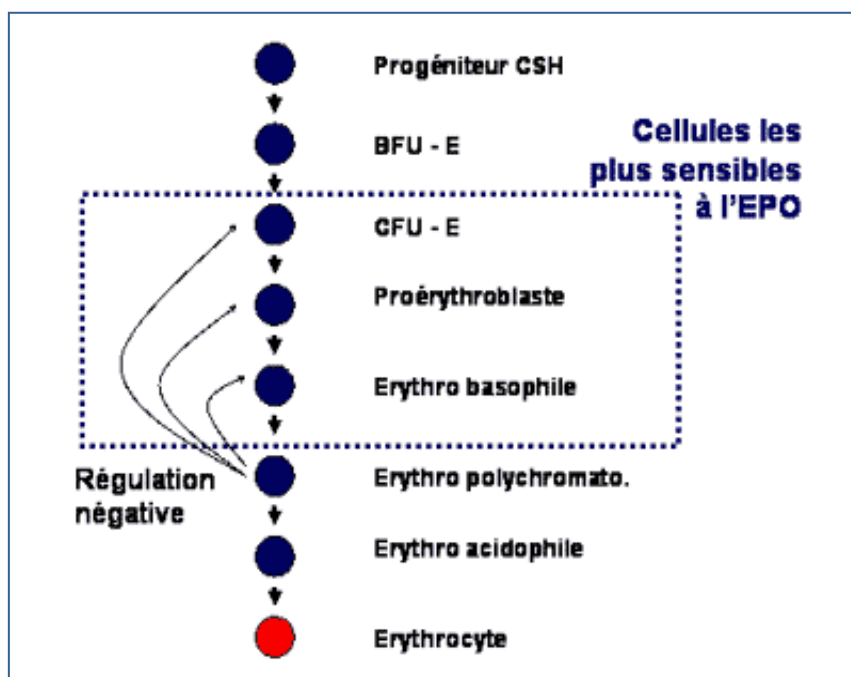


Figure 6: niveau d'action de l'érythropoïétine.

b. Eléments nécessaires à l'érythropoïèse :

Des hormones : notamment thyroïdiennes et androgènes, l'insuline.

Des vitamines : la vitamine B12 et les folates pour la synthèse de l'ADN, et également les vitamines vit B6, C, et B2.

Des protéines : nécessaire à la synthèse de la globine et l'hème (synthèse de la protéine d'hémoglobine)

Des métaux : le fer est essentiel à la synthèse de l'hémoglobine;

- Le cuivre: favorise l'absorption intestinale du Fer,
- le cobalt et le zinc. (33)

Cytokines : (33)

- Interleukine 3
- GM-CSF (Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor).
- SCF (Stem Cell Factor).
- Interleukine 9.
- Interleukine 11.

2- Régulation négative :

Pour éviter une trop forte production de globules rouges, l'érythropoïèse doit être régulée de façon négative comme suit :

Cytokines inhibitrices : TNF alpha et interféron gamma libérés par les macrophages ont une action négative sur la prolifération des CFU-E et des proérythroblastes.

Ce système de régulation, se traduit par une parfaite corrélation entre les niveaux d'EPO et les niveaux de globules rouges (31) (29)

Comprendre l'érythropoïèse permet de comprendre la physiopathologie des anémies (32)

C. Le processus de l'érythropoïèse:

La différenciation des érythrocytes est un phénomène complexe se fait en plusieurs étapes, décrites ci-dessous. (34)

1. Les cellules souches totipotente : (les souches primitives)

Caractérisés par :

- De durée de vie longue
- Capacité d'auto-renouvellement
- Capacité de différenciation
- Différenciation irréversible vers plusieurs ou une lignée
- Localisées dans la moelle osseuse
- Elles sont en G0 et présentant CD34+ (34)

2. Les progéniteurs :

✓ CFU-GEMM: (Colony Forming Unit Granulocytes, Erythrocytes, Monocytes et Mégacaryocyte : CFU GEMM)

Ou progéniteur myéloïde commun, est le plus primitif, il a des propriétés physiques et fonctionnelles communes aux cellules souches pluripotentes et aux cellules progénitrices engagées dans des lignées non érythroïdes. Cette cellule est capable de former des colonies de grande taille comprenant des

érythroblastes, des macrophages, des granulocytes, des mastocytes et des mégacaryocytes. (29)

✓ les Burst Forming Unit Erythrocytes (BFU E) et les Colony Forming Unit Erythrocytes (CFU E).

ils perdent progressivement la capacité d'auto-renouvellement, Ces cellules sont habituellement déterminées vers un seul lignage cellulaire (34) pour devenir des cellules unipotentes engagées de façon irréversible vers la lignée érythroïde:

• CSH >>> CS myéloïde >>>> CFU-GEMM. CFU-GEMM >>> BFU-E >>>> CFU-E.

Les BFU E aboutissent à la formation terminale d'hématies en 10 à 20 jours, les CFU E en 5 à 8 jours.

3. Les précurseurs : les proérythroblastes (Futurs hématies).

A la suite de 4 mitoses successives, un proérythroblaste, donne en moyenne 16 hématies (cellule mature). En passant par les stades de l'érythroblaste basophile, l'érythroblaste acidophile qui expulse son noyau pour devenir un réticulocyte en 5 à 7 jours puis une hématie mature en 3 jours après l'expulsion des ribosomes et des mitochondries. Le passage d'une étape à une autre est sous influence de signaux (cytokines et autres).

Ces proérythroblastes sont les premières cellules morphologiquement identifiables, ils ont perdus toute capacité d'auto-renouvellement. (33) (35)

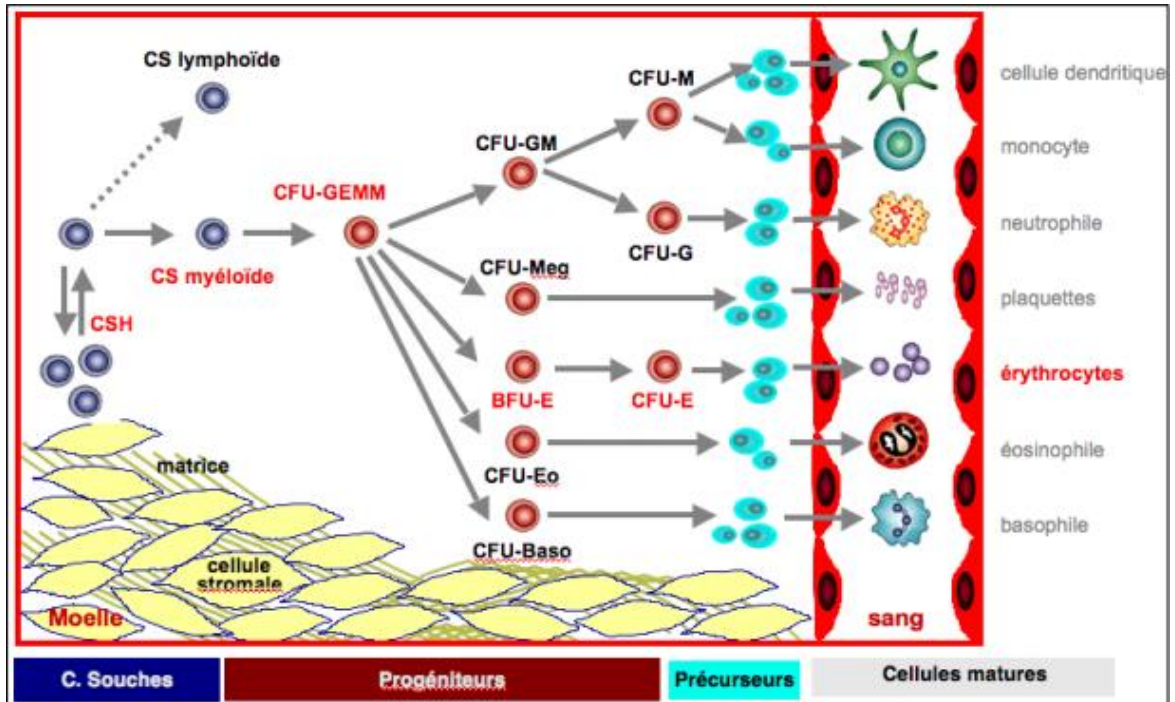


Figure 7: processus de l'érythropoïèse

4. Au cours du développement embryonnaire :

L'érythropoïèse se produit en trois vagues distinctes comprenant d'abord les GR primitifs dérivés du sac vitellin, suivis successivement par le progéniteur érythro-myéloïde (EMP) et les GR définitifs dérivés des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques (CSPH)

À partir du 6ème mois, les cavités des os longs deviennent compétentes pour soutenir le développement des globules rouges. Peu de temps après la naissance, toutes les cavités osseuses participent activement à la production érythroïde et la phase hépatique (foétale) de l'érythropoïèse prend fin, car la phase finale de l'érythropoïèse se déroule exclusivement dans la moelle osseuse.(29)

VI - EFFET DES HORMONES THYROÏDIENNES SUR L'ÉRYTHROPOÏÈSE :

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle crucial dans l'hématopoïèse, en particulier dans l'érythropoïèse. (36)

Des travaux menés dans les années 50 (4), ont montré que l'augmentation ou la diminution des hormones thyroïdiennes est susceptible d'augmenter ou de diminuer la cellularité de la moelle osseuse et le nombre de GR circulants.

Chez des chiens normaux placés sous extrait thyroïdien. On a observé que l'hématocrite du sang périphérique, le volume total des globules rouges et le taux de synthèse des globules rouges sont augmentés .

Aussi des expérimentations sur des animaux ont montré que la réduction du volume total des globules rouges résulte de la thyroïdectomie. Chez les chiens, et est corrigée par des doses de remplacement de thyroxine. (37)

toutes ces données indiquent que les hormones thyroïdiennes ont un effet sur les paramètres sanguins, cet effet se réalise de façon direct en stimulant les précurseurs des érythrocytes et indirectement en favorisant la production d'érythropoïétine (38)

A- Action des hormones thyroïdiennes sur les facteurs de

Croissance :

Les hormones thyroïdiennes favorisent l'érythropoïèse en agissant sur la production d'érythropoïétine, par augmentation de l'expression de son gène codant. et en augmentant également la réplétion du facteur 1 inductible à l'hypoxie (HIF-1), par leur effet stimulant du métabolisme de base qui favorise

la consommation d'oxygène des tissus périphériques, entraînant une hypoxie relative dans la circulation rénale.(37)

Ce facteur a un rôle majeur dans la réponse physiologique à l'hypoxie par l'augmentation de la synthèse de l'érythropoïétine dans les reins.

Les hormones thyroïdiennes motivent ensuite la croissance des colonies érythroïdes (BFU-E, CFU-E). En induisant la transcription des facteurs de croissance de ces cellules souches pluripotentes « Erythroid Burst Forming Unit (BFU-E) » et « Erythroid Colony Forming Unit (CFU-E) ». (39)

ces facteurs de croissance inductibles par le L-T3 sont spécifiques de la lignée érythroïde Sans aucune activité apparente sur la différenciation et/ou la croissance des granulocytes et les monocytes (35) (40)

Également, les HT ont une action sur l'augmentation de la concentration érythrocytaire de 2,3-diphosphoglycérate, qui améliore l'apport d'oxygène aux tissus : fonction majeure de l'érythrocyte. (35) (41) (36)

B- Action par stimulation des précurseurs érythroïdes :

Le rôle des TH sur l'érythropoïèse a été postulé comme étant indirect et impliquant l'action modulante d'autres facteurs. (42) Cependant, Il existe un effet stimulant direct sur la prolifération des précurseurs érythrocytaires. (43)

Des études indiquent que les hormones thyroïdiennes peuvent stimuler l'érythropoïèse dans des systèmes où les effets hormonaux sur la production d'érythropoïétine sont éliminés. (41) comme Gau werky et Golde qui ont trouvé que L-T3 induisait la formation de colonies en l'absence totale d'érythropoïétine et d'autres facteurs de différenciation .(40)

Ces observations suggèrent que la cellule progénitrice érythroïde possède des récepteurs thyroïdiens qui, lorsqu'ils sont activés, entraînent une réponse accrue à l'hormone thyroïdienne / érythropoïétine. (41)

Ce qui a été révélé par une étude qui indique l'expression des gènes *TR1a* et *TR1b* au niveau de l'ARNm et des protéines dans les cellules souches/progénitrices hématopoïétiques humaines. (42)

Les hormones thyroïdiennes ont une action trophique directe médiée par ses récepteurs érythroblastiques. Ils favorisent les divisions mitotiques, et la prolifération des cellules érythroblastiques.

Par conséquent, l'augmentation ou la diminution des hormones thyroïdiennes est susceptible d'augmenter ou de diminuer la cellularité de la moelle osseuse et le nombre de GR circulants.

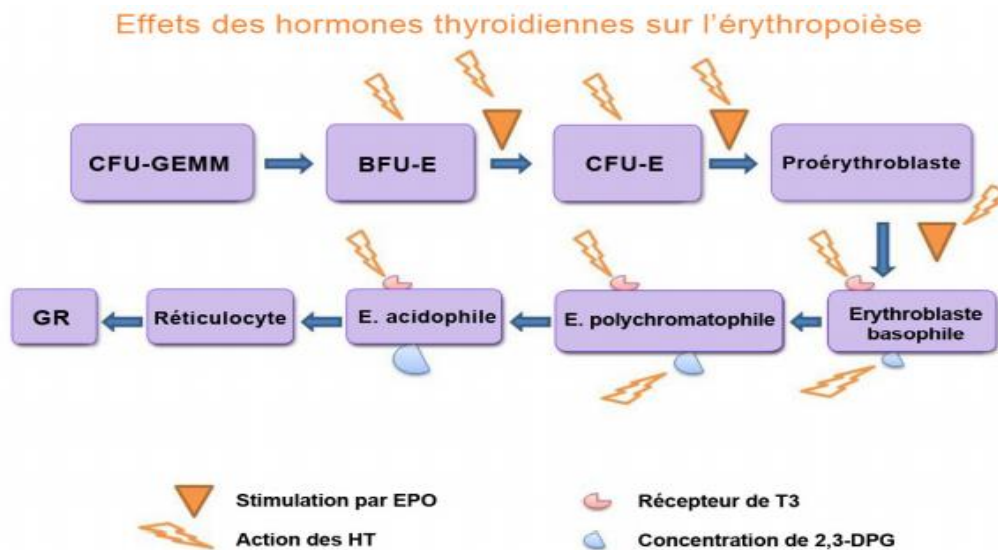


Figure 8: présentation schématique montrant les sites d'action des hormones thyroïdiennes sur les étapes de l'érythropoïèse



Chapitre 2 :
Hypothyroïdie et anémie

I. NOTIONS IMPORTANTES :

A. Définition :

Selon les données de l'OMS (Organisation mondiale de la santé), l'anémie est un important problème de santé publique. (44) elle est définie comme une réduction du nombre de globules rouges (GR) ou de taux d'hémoglobine (Hb) qu'elles contiennent, c'est un état pathologique dans lequel la capacité du sang à transporter l'oxygène jusqu'aux tissus de l'organisme sera diminuée et insuffisante pour répondre aux besoins physiologiques de l'organisme

Qui varient selon l'âge, le sexe, l'altitude du lieu de résidence, les habitudes en matière de tabagisme et le statut vis à vis de la grossesse (45) elle est diagnostiquée lorsque le taux d'Hb est < 12,0 g/dL pour les femmes et < 13,0 g/L pour les hommes. (46)

Tableau III: taux d'hémoglobine pour diagnostiquer l'anémie en g/l selon l'OMS (47).

Population	Pas d'anémie	Anémie		
		Légère	Modéré	sévère
Enfant de 12 à 14 ans	120 ou plus	110-119	80-90	Inférieur à 80
Femmes	120 ou plus	110-119	80-109	Inférieur à 80
Femmes enceintes	110 ou plus	100-102	70-99	Inférieur à 70
Hommes	130 ou plus	100-129	80-109	Inférieur à 80

Les HT exercent de façon générale une action positive sur l'érythropoïèse, en favorisant la prolifération et la différenciation terminale des cellules.

Il existe une abondante littérature sur l'association entre le statut thyroïdien et l'anémie. En raison de leur prévalence élevée et de leur étroite interrelation. (43) (37)

L'hypothyroïdie s'accompagne d'un ralentissement du métabolisme de base de l'organisme. Qui affecte tous les systèmes organiques. Et dont les symptômes et résultats présentent des caractéristiques différentes selon l'âge de survenue de l'hypothyroïdie et le degré de déficience en hormones thyroïdiennes.

Le système hématopoïétique est le principal de ces systèmes affectés et l'anémie est la manifestation la plus importante. (44) du fait un rôle crucial des hormones thyroïdiennes sur l'hématopoïèse, en particulier l'érythropoïèse(48)

L'anémie peut être de trois types principaux :

- a) normochrome, normocytaire ;
- b) hypochrome, microcytaire, comme dans la simple carence en fer ;
- c) macrocytaire, souvent mégaloblastique.

B.Épidémiologie

Selon les données de l'OMS, la prévalence de l'anémie est de 24,8% dans le monde et elle est plus fréquente dans les pays sous-développés. La prévalence de l'anémie est de 14% en Europe (44)

Incidence de l'anémie dans la population générale peut atteindre jusqu'à 10% dans certaines parties du monde et elle est plus fréquente chez les femmes en âge de procréer et chez les personnes âgées. (46)

L'incidence globale de l'anémie dans l'hypothyroïdie a varié de 23 à 60 %, et sa présence n'est pas nécessairement liée à la durée ou à la gravité de l'insuffisance thyroïdienne. (37)

La fréquence de l'anémie dans l'hypothyroïdie n'est pas surprenante si on considère les effets stimulants des hormones thyroïdiennes sur l'érythropoïèse.

C. Mécanismes et Étiopathogénie générale :

L'étiopathogénie de l'anémie dans l'hypothyroïdie est complexe et peut être liée

- À une dépression de la stimulation de la moelle osseuse due à la carence en hormones thyroïdiennes, en plus, d'une transformation gélatineuse de la substance fondamentale de la moelle, caractérisée par une accumulation de mucopolysaccharides, observée chez un patient souffrant d'hypothyroïdie profonde.
- À une diminution de la production d'érythropoïétine résultant de la réduction des besoins en O₂,
- À une carence en nutriments (notamment en fer, en vitamine B12 ou en folates),
- Des maladies concomitantes. Chez les patients atteints d'une maladie thyroïdienne auto-immune (MTAI), telle que l'anémie pernicieuse et la gastrite atrophique la maladie cœliaque, le syndrome hémolytique auto-immune ou les troubles rhumatismaux des tissus mous. (43) (44)

Il est important de reconnaître que l'anémie peut se développer avant que les autres manifestations des maladies thyroïdiennes ne soient apparentes, ou qu'elle peut se développer tardivement au cours de la maladie.

En plus, plusieurs des symptômes de l'hypothyroïdie et de l'anémie sont similaires, et le diagnostic de la première condition est souvent obscurci par la présence de la seconde.(37)

D. Survie des érythrocytes dans les maladies thyroïdiennes :

Les hormones thyroïdiennes augmentent les niveaux de 2-3 DPG (diphosphoglycérate), contribuant ainsi à la transmission de l'oxygène dans les tissus.

chez les patients hypothyroïdiens, la durée moyenne de survie des érythrocytes est significativement réduite selon des chercheurs(49). En revanche, dans un certain nombre de rapports, (50), les temps de survie des globules rouges dans l'hypothyroïdie ont été uniformément rapportés comme normaux.

Dans l'hypothyroïdie, l'activité moyenne de l'enzyme érythrocytaire glucose-6-phosphate déhydrogénase (G-6-PD) est légèrement réduite. Une déficience grave de cette enzyme sur une base héréditaire est une cause bien connue d'anémie hémolytique d'origine médicamenteuse.(51)

L'ampleur de la dépression de l'activité enzymatique dans l'hypothyroïdie ne semble pas suffisante pour influencer de façon significative la survie des globules rouges. Alors Le cycle de vie des érythrocytes dans l'hypothyroïdie est normal, par contre il y a une érythropoïèse hypoproliférante.

5-concentration de 2,3-DPG érythrocyte dans les maladies thyroïdiennes :

L'**acide** 2,3-DiphosphoGlycérate (2,3-DPG) régule l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène.(52)

Sa liaison à l'hémoglobine favorise le passage de ce dernier de la forme *oxy* la forme désoxygénée.(53) avec libération d'oxygène. À la suite de dérèglements de la fonction thyroïdienne. Un grand nombre de processus métaboliques dans l'érythrocyte sont modifiés.

▪ Dans l'hyperthyroïdie :

La concentration le 2,3, diphosphoglycérate est augmentée. Il se lie de manière réversible à la désoxyhémoglobine et déplace ainsi la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine vers la droite, favorisant le déchargement de l'oxygène de l'hémoglobine dans les tissus périphériques.

La diminution de l'affinité pour l'oxygène qui a été constatée dans les érythrocytes de patients atteints d'hyperthyroïdie peut être due en grande partie à l'augmentation des concentrations de 2,3-DPG.

Une augmentation des niveaux de 2,3-DPG a été détectée dans les 5 minutes suivant l'ajout de T4 au système d'enzymage isolé in vitro, et l'effet maximal s'est produit dans les 40 minutes.

Le traitement de l'hyperthyroïdie ramène la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine et les concentrations de 2,3-DPG des érythrocytes à la normale.

Ces altérations des taux de 2,3-DPG peuvent représenter des mécanismes compensatoires en réponse à l'augmentation de la fonction thyroïdienne.et à l'augmentation du besoin en oxygène aux niveaux des tissus périphériques. Une concentration érythrocytaire élevé de 2,3-DPG entraîne une plus grande décharge d'oxygène dans les tissus. (37)

▪ **Inversement, en cas d'hypothyroïdie :**

Les taux de 2,3-DPG érythrocytaires sont réduits au-dessous de la normale, ce qui entraîne un déplacement de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine vers la gauche et réduit par conséquent la libération d'oxygène dans les tissus périphériques.

Le traitement des patients hypothyroïdiens avec des hormones thyroïdiennes corrige à la fois la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine et les concentrations de 2,3-DPG dans les érythrocytes. (37)

II. ANÉMIE NORMOCHROME NORMOCYTAIRE :

A. Définition / rappel :

C'est une anémie Normocytaires : VGM entre 80 et 98 μ^3 , normochrome(il n'y a jamais d'hyperchromie), d'origine centrale qui est due à des troubles de la production de la lignée érythroïde où les Réticulocytes < 120 000/mm³ : Arégénératives (54) (55)

Cette variété d'anémies et également appelée anémie "non compliquée" légère de l'hypothyroïdie, où le nombre de globules rouges et la concentration d'hémoglobine ne diminuant généralement pas de plus de 25 % par rapport aux valeurs normales. (37)

Elle se produit quelle que soit l'étiologie de la dépression de la fonction thyroïdienne et se retrouve dans pratiquement toutes les études sur l'hypothyroïdie expérimentale. (56)

B. Incidence :

L'anémie normocytaire ou macrocytaire est très fréquente son incidence dans l'hypothyroïdie est d'environ 25 % (37)

▪ Les mécanismes physiopathologiques :

L'anémie normocytaire est due à un déficit en hormones thyroïdiennes lui-même non suivi d'un déficit nutritionnel.

L'absence de stimulation du développement des colonies érythroïdes par les hormones thyroïdiennes, la réduction de la distribution d'oxygène aux tissus à la suite du ralentissement général du métabolisme, et la diminution du taux d'érythropoïétine et du 2,3-diphosphoglycerate érythrocytaire en l'absence

d'hormones thyroïdiennes, sont tous des mécanismes qui conduisent à cette anémie normocytaire. (56) (57)

L'anémie normocytaire est caractérisée par

- Une dépression de la moelle osseuse principalement une hypoplasie de la lignée érythroïde.
- Une réticulopénie.
- Une diminution du taux d'érythropoïétine.
- Et une survie régulière des érythrocytes.
- Avec le fer sérique et les concentrations sériques de vitamine B12 et d'acide folique sont normaux. (58) (56) (37)

C. Traitement et évolution

La correction de l'anémie normochrome, normocytaire ne peut se faire qu'avec l'aide d'un médecin.

Elle se fait avec l'hormonothérapie thyroïdienne qui vise à restaurer l'état d'euthyroïdie qui contribue au retour des paramètres sanguins à la fourchette normale.

En effet, Le fer supplémentaire n'accélère généralement pas la récupération de cette forme d'anémie. (37)

L'anémie est généralement lente. Souvent, peut sembler s'aggraver au cours des premières semaines du traitement parce que le volume plasmatique augmente rapidement.

Pendant cette période, une réticulocytose de 5 à 10 % peut se développer, mais elle diminue pour atteindre des niveaux presque normaux peu de temps après. Le nombre de globules rouges et les concentrations d'hémoglobine augmentent lentement et peuvent n'atteindre des niveaux normaux qu'après 3 à 9 mois de traitement, la diminution du taux de renouvellement du fer et la consommation basale d'oxygène reviennent rapidement à la normale. (37)

III. ANÉMIE HYPOCHROME MICROCYTAIRE :

A. Rappel / définition :

Une anémie est dite microcytaire lorsque

Le VGM est : - < 80 fl chez l'adulte

- < 75 fl chez le grand enfant

- < 70 fl chez le nourrisson

Elle est hypochrome lorsque :

TCMH est : - < 27 pg chez l'adulte

- < 25 pg chez l'enfant.

C'est une anémie centrale par diminution de synthèse de l'hème dans les érythroblastes de la moelle osseuse par défaut du fer. ceci entraîne un excès de mitose afin d'atteindre une concentration en hémoglobine normale dans la cellule et donc une microcytose (55) les patients hypothyroïdiens présentent une forme classique d'anémie ferriprive. (37)

B. Incidence :

Elles constituent l'anémie la plus fréquente dans le monde. Elles intéressent jusqu'à 30% voire 50% dans certaines populations (femmes enceintes, population ayant un niveau socio-économique bas...)

Aussi Cette variété d'anémie se produit chez environ 4 à 15 % des patients hypothyroïdiens.

Elle est généralement plus prononcée que la forme normocytaire et normochrome (13). (58)

C. Mécanismes physiopathologiques :

Il y a une forte corrélation entre les cas d'hypothyroïdie et de carence en fer, l'hypothyroïdie peut entraîner des taux de fer faibles en raison d'une mauvaise absorption intestinale ou des pertes sanguines répétées en cas d'une forte menses observée chez certaines patientes. (59)

1. Modification de l'absorption digestive de fer

Le métabolisme du fer est un cycle fermé. Son absorption se fait essentiellement dans le duodénum et la partie haute du jéjunum. Elle concerne globalement 10% du fer apporté, soit 1-2 mg/j.

Pour être absorbé le fer doit être libéré des protéines alimentaires par l'acidité gastrique. Puis fixé dans un complexe protéique pour rester soluble à pH neutre intestinal ce qui facilite son absorption.

En cas de concentration d'acide gastrique insuffisante, le fer subit une polymérisation et une précipitation qui réduisent son absorption. (37)

Ce qui se produit en cas d'achlorhydrie - L'absence d'acide gastrique- qui est une manifestation digestive de l'hypothyroïdie et apparaît chez environ la moitié des patients hypothyroïdiens, sans être liée à la gravité ou à la durée de la maladie thyroïdienne.

2. Augmentation des pertes de fer par la ménorragie chez la femme

La majorité de fer est localisée dans l'hémoglobine (60%) et dans les réserves (ferritine 15%).

En cas d'hypothyroïdie l'équilibre du système en circuit fermé de métabolisme de fer peut être rompu par les pertes sanguines accrues. Il s'agit le plus souvent de pertes de fer hémoglobinique par hémorragies génitales chez la femme. (55)

La patho- genèse des saignements utérins

La patho- genèse des saignements utérins liés à l'hypothyroïdisme est multifactorielle

La TSH peut dans une certaine mesure exercer des effets similaires à ceux des hormones folliculo-stimulantes et lutéinisantes, puisqu'elles partagent une sous-unité α commune. Elle réduit la sécrétion de l'hormone lutéinisante, entraînant ainsi une diminution du taux de progestérone et des saignements de percée œstrogénique, secondaires à l'anovulation.

De plus, une concentration plus faible de globuline liant les hormones sexuelles est observée en cas d'hypothyroïdie.

Il en résulte une augmentation des taux d'œstrogènes libres circulants, qui exercent

- Un effet prolifératif sur l'endomètre.
- Des modifications myxoédémateuses de la matrice extracellulaire entourant les vaisseaux sanguins superficiels
- Des altérations de la production et du métabolisme des prostaglandines des plaquettes et de la paroi artérielle
- Ainsi qu'une diminution de la sécrétion du facteur de von Willebrand

Ce qui peut entraîner un dysfonctionnement des plaquettes et une perturbation de l'hémostase primaire.

Ainsi une hypothyroïdie sévère peut entraîner une ménorragie aiguë provoquant une anémie profonde et potentiellement mortelle. (43)

En plus, les patients hypothyroïdiens des deux sexes peuvent présenter des concentrations réduites de plusieurs facteurs de coagulation ainsi qu'une mauvaise adhésion plaquettaire. (37)

D. Le tableau sanguin :

Présence de toutes les caractéristiques de l'anémie ferriprive avec :

- Des érythrocytes hypochromes et microcytaires et une moelle osseuse normoblastique.
- Le fer sérique et la saturation de la transferrine sont faibles. Des taux de Fe sériques inférieurs à 40 mcg/dL,
- Une capacité de fixation du fer supérieure à 428 mcg/dL,
- Des taux de ferritine inférieurs à 10 ng/dL
- et une microcytose et une hypochromie dans le frottis du sang périphérique (44) (58)

E. Traitement :

Les défauts de l'anémie ferriprive consécutive de l'hypothyroïdie peuvent être corrigés par un traitement aux hormones thyroïdiennes. Contrairement à l'anémie normochrome et normocytaire, c'est un groupe de patients hypothyroïdiens anémiques qui peuvent être grandement aidé par un traitement par fer.

L'anémie ferriprive répond généralement rapidement (dans les 5 à 8 semaines) à l'administration de fer par voie orale ou parentérale, souvent en l'absence de doses de remplacement des médicaments thyroïdiens. (37)

Parfois, la correction de l'anémie ferriprive sans administration d'hormones thyroïdiennes entraîne l'apparition d'une anémie normocytaire. (60)

Le suivi des patients souffrant de troubles thyroïdiens doit inclure la numération globulaire complète. Et tous les patients diagnostiqués pour une anémie doivent être évalués pour des troubles thyroïdiens avant de commencer un traitement par fer.(46)

IV.EFFET DE DEFICIT EN FER SUR MÉTABOLISME DES HT :

L'anémie, en particulier la variante déficiente en fer, peut avoir un effet négatif sur le statut hormonal de la thyroïde.

En fait, le fer est vital pour l'activation de la peroxydase thyroïdienne, un enzyme contenant du fer qui est crucial dans les premières étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes.

Des études expérimentales ont démontré que la carence en fer diminue l'activité de la peroxydase thyroïdienne et peut donc contribuer à la dépression de la fonction thyroïdienne.

En effet, il a été démontré que le fer administré aux femmes qui présentent une carence entraîne également une diminution des taux sanguins d'hormones thyroïdiennes. (59)

Par conséquent, il existe une relation bilatérale entre l'anémie et le statut thyroïdien et métabolique. (43)

Parfois, l'anémie ferriprive peut être le premier symptôme menant au diagnostic d'hypothyroïdie, ce qui constitue ce que l'on appelle le masque hématologique de l'hypothyroïdie(43) tous les patients diagnostiqués pour une anémie doivent être évalués pour des troubles thyroïdiens avant de commencer un traitement par fer.(46)

V. ANÉMIE MACROCYTAIRE :

▪ Définition :

Une anémie macrocytaire se définit par une valeur inférieure aux normales du taux d'Hb circulante et par volume globulaire moyen :

- (VGM) > 100 fL chez l'adulte
- Et > 95 fL chez l'enfant (2 mois - 12 ans)

Il existe une macrocytose physiologique chez le nouveau-né (105-125 fL) elle se normalise progressivement pour atteindre 100 fL après 3 - 6 semaines.(32)

L'anémie par carence en acide folique est définie par des taux d'acide folique inférieurs à 3 ng/mL et une macrocytose dans le frottis de sang périphérique.

L'anémie par carence en vitamine B12 est définie par des taux de B12 inférieurs à 189 pg/mL avec des taux de VCM élevés et une macrocytose dans le frottis de sang périphérique.(44)

Les anémies macrocytaires se répartissent principalement entre :

Celles dont la cause est une altération de la synthèse de l'ADN dans la moelle osseuse, entraînant des modifications mégaloblastiques des précurseurs des globules rouges.

Celles dont la macrocytose provient de plusieurs mécanismes. Dont l'hypothyroïdie, l'abus d'alcool, les maladies du foie, l'hémolyse ou l'hémorragie qui entraîne la libération de globules rouges immatures et hypertrophiés (61) (62)

Les anémies mégaloblastiques terme restreint aux anémies qui résultent d'une carence en acide folique ou en vitamine B12 ou bien dues à des médicaments qui altèrent la synthèse de l'ADN, qui provoquent l'apparition de mégaloblastes dans la moelle osseuse (MO) à la suite d'une altération de la maturation et la division nucléaire, avec une croissance cytoplasmique (hémoglobinisée) qui se poursuit sans relâche. Le décalage de la maturation entre le noyau et le cytoplasme est appelé asynchronisme nucléo-cytoplasmique, qui conduit à une érythropoïèse inefficace. (12)

au cours d'une hypothyroïdie, l'anémie macrocytaire hypochrome est de sévérité modérée(12) elle se caractérise par un VCM peu augmenté et dépasse rarement 114 fl (44) .

Au début de l'évolution de la maladie, la seule observation dans le sang périphérique peut être une macrocytose légère (généralement de l'ordre de 1,5 mm). >110 fl). Au fur et à mesure que l'anémie apparaît, d'autres anomalies deviennent apparentes sur le frottis de sang périphérique, notamment l'anisocytose, la poikilocytose, les cellules en goutte d'eau, les schistocytes et les pointillés basophiles(12)

L'anémie macrocytaire s'explique par 3 situations :

1 - Présence simultanée d'une maladie de Biermer chez les patients atteints de thyroïdite chronique Hashimoto :

a. Définition / Physiopathologie

La maladie d'Addison-Biermer ou l'anémie pernicieuse est une maladie auto-immunitaire fortement associée à l'hypothyroïdie, la thyroïdite et

l'hyperthyroïdie. (35)

Elle est actuellement répertoriée comme un facteur de risque de dysfonctionnement thyroïdien (43) et peut accompagner l'hypothyroïdie dans le cadre de l'endocrinopathie polyglandulaire auto-immune. (35)

Le mécanisme auto-immun de la maladie de Biermer conduit à l'atrophie des cellules pariétales gastriques, ce qui entraîne un manque de facteur intrinsèque et une altération de la sécrétion d'acide chlorhydrique. Ceci, à son tour, entraîne une malabsorption de la vitamine B12 et par conséquent une anémie macrocytaire ainsi la carence en vit B12 peut être provoquée par :

- Une modification de l'absorption due à un ralentissement de la motilité intestinale
- Un apport insuffisant,
- Un œdème de la paroi intestinale
- ou une infiltration bactérienne (44)

Il convient de noter aussi que l'anémie pernicieuse au cours de l'hypothyroïdie peut survenir à tout âge. Elle pourrait être l'une des manifestations cliniques de l'hypothyroïdie congénitale chez les enfants et devrait impliquer une évaluation plus poussée de la fonction thyroïdienne. (43)

b. Incidence

L'anémie macrocytaire est 20 fois plus fréquente chez les patients atteints d'hypothyroïdie que la population générale.

L'incidence globale de l'anémie pernicieuse classique en cas d'hypothyroïdie est d'environ 8 %

Ainsi l'association de ces 2 anomalies a été décrite dans plusieurs études :

Dans une étude de Gerenova et al, les auto-anticorps contre les cellules pariétales étaient positifs chez un tiers des patients atteints de TCAI (thyroïdite chronique auto immune).

Centani et al⁴⁹ ont fait état d'une gastrite atrophique chez 35 % des patients atteints de TCAI, avec la présence d'une anémie pernicieuse chez 16 % des patients.

Dans l'étude menée par R. Carnel et ses collègues, une anomalie thyroïdienne et une hypothyroïdie ont été constatées respectivement chez 24,1 % et 11,7 % des patients atteints d'anémie pernicieuse. (44)

c. Le traitement :

Le remplacement de la vitamine B12 entraîne une amélioration des symptômes, bien qu'un effet placebo ne puisse être exclu, car un certain nombre de patients sans déficit en vitamine B12 semblaient également répondre à l'administration de B12.(63)

Le traitement par les hormones thyroïdiennes ne corrige pas le défaut d'absorption chez les patients atteints d'anémie pernicieuse latente ou classique.

Cette observation est en contradiction avec les études menées sur des rats thyroïdectomisés qui suggéraient que les hormones thyroïdiennes favorisent l'absorption de la vitamine B12 à partir de l'intestin et mobilisent les réserves hépatiques de cette vitamine.

Dans une étude clinique sur l'anémie pernicieuse et le myxoedème, il a été observé que l'absorption intestinale de la vitamine B12 restait faible malgré l'ajout de facteur intrinsèque, même après le retour à l'état euthyroïdien.

Il est possible que des changements mégalo-blastiques dans les cellules villositaires de l'intestin soient responsables de l'incapacité à absorber la vitamine B 12 après l'administration d'hormones thyroïdiennes.

Une réponse hématologique complète nécessite habituellement la production d'un état euthyroïdien, mais certains patients répondent à la vitamine B 12 parentérale seule. De même, une réponse satisfaisante au traitement par la vitamine B 12 n'exclut pas une hypothyroïdie, présente ou future.(37)

2 - Carence en vitamine B12 due à un trouble de l'absorption indépendant du facteur intrinsèque :

Il existe une prévalence élevée (environ 40%) de carence en vitamine B12 chez les patients hypothyroïdiens. Mais Elles restent moins fréquentes par rapport aux carences en folates.

a. Métabolisme des cobalamines :

Les cobalamines ou Vit B12 ne peuvent pas être synthétisées par l'organisme et par conséquent, elles doivent être apportées par l'alimentation. La principale source alimentaire est d'origine animale.

Physiologiquement, les besoins en vitamine B12 sont largement assurés car : les apports quotidiens représentent en moyenne 50µg/j, les pertes sont très faibles et les réserves totales sont très importantes.

Les réserves de vitamine B12 (3 à 4 mg) sont essentiellement hépatiques.

Absorption digestive et transport :

Les cobalamines sont libérées des protéines alimentaires par la sécrétion gastrique acidopéptique, pour se lier aussitôt à un ligand protéique présent dans l'estomac.

Puis véhiculé vers le grêle où il est dissocié de son transporteur (TC) I avec fixation des cobalamines (B12) au facteur intrinsèque (FI).

Le complexe vit B12 – FI parvient à l'iléon distal, se fixe sur l'entérocyte, où la vit B12 traverse l'entérocyte et passe dans le sang portal.

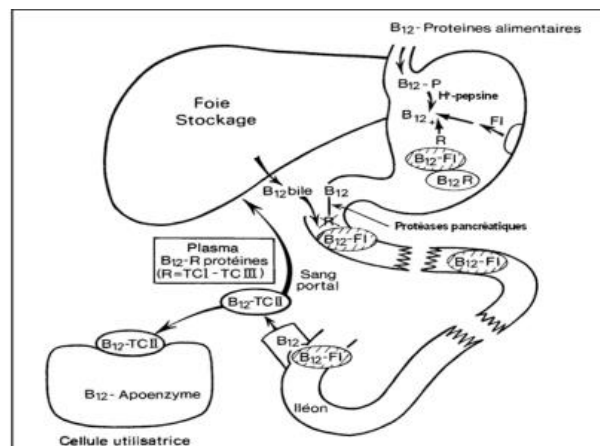


Figure 9: schéma de l'absorption digestive de la vit B12
FI : facteur intrinsèque, R : protéine R , TC : cobalamine

b. Signes cliniques de la carence en vitamine B12

Les patients souffrant d'hypothyroïdie et de carence en vitamine B12 présentent une grande variété de signes et de symptômes, avec souvent des symptômes communs de faiblesse, de léthargie, de troubles de la mémoire, d'engourdissement et de picotements.

Des changements comportementaux et émotionnels tels que la dépression, l'irritabilité et la psychose. Des sensations anormales, des changements dans les réflexes et une mauvaise fonction musculaire peuvent également se produire, tout comme une inflammation de la langue, une diminution du goût, une réduction de la fonction cardiaque et une baisse de la fertilité.

Chez les jeunes enfants, les symptômes comprennent une mauvaise croissance, un mauvais développement et des difficultés de mouvement (12)

Le dépistage des taux de vitamine B12 doit être effectué chez tous les patients hypothyroïdiens, quel que soit leur statut en anticorps thyroïdiens. (63) et sans facteur de risque (64).

c. Etiopathogénie :

Les carences en vitamine B12 au cours de l'hypothyroïdie survient à la suite d'une malabsorption, d'une malnutrition ou de l'utilisation de médicaments, notamment les inhibiteurs de la pompe à protons, les antagonistes des récepteurs H2 ou la metformine.

- La metformine peut provoquer une malabsorption secondaire à son effet sur la muqueuse iléale ou les récepteurs membranaires.
- Les inhibiteurs de la pompe à protons et les antagonistes des récepteurs H2 provoquent une hypochlorhydrie gastrique et une malabsorption de la vitamine B12. (12)

Par ailleurs, la macrocytose peut être en rapport avec un enrichissement des membranes des érythroblastes en cholestérol et en phospholipides, majorant leur superficie. (57)

Aussi Une infection par helicobacter pylori non traitée est parfois associée à une carence en B12 (12)

3 - Carence en acide folique :

En relation avec l'hypothyroïdie, on observe une anémie macrocytaire avec carence en acide folique, et non seulement une véritable anémie pernicieuse. (58)

a. Métabolisme des folates :

Le terme folates désigne globalement l'acide folique et ses dérivés.

✓ Besoins et réserves :

Les folates ou Vit B9 ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme et par conséquent, ils doivent être apportés par l'alimentation

Les besoins quotidiens sont de 100 à 200 µg, environ, et les réserves sont de l'ordre de 10 mg (Hépatocyte).

✓ Absorption digestive et métabolisme cellulaire :

Ils sont absorbés au niveau de l'intestin grêle (jéjunum) par un phénomène actif, saturable, Ph dépendant.

Les formes biologiquement actives sont des formes clivés en monoglutamates et réduites dans l'entérocyte par l'enzyme folate réductase en: acide dihydrofolique (DHF ou H₂ Folates) et acide tétrahydrofolique (THF ou H₄folates) qui seront absorbés dans le sang et amenés aux cellules utilisatrices à l'intérieur desquelles ils assureront le transport d'unités monocarbonées impliquées dans les différentes voies métaboliques de synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

b. Mécanisme physiopathologique

La carence en acide folique, se produit à la suite d'une malabsorption intestinale.

Où l'hypothyroïdie ruine le mécanisme des folates en diminuant le niveau hépatique de la dihydrofolate réductase (comme la méthylène-tétrahydrofolate réductase) . Qui est une enzyme hépatique qui transforme l'acide folique en sa forme biologiquement active qui est acide dihydrofolique et acide tétrahydrofolique. (44)

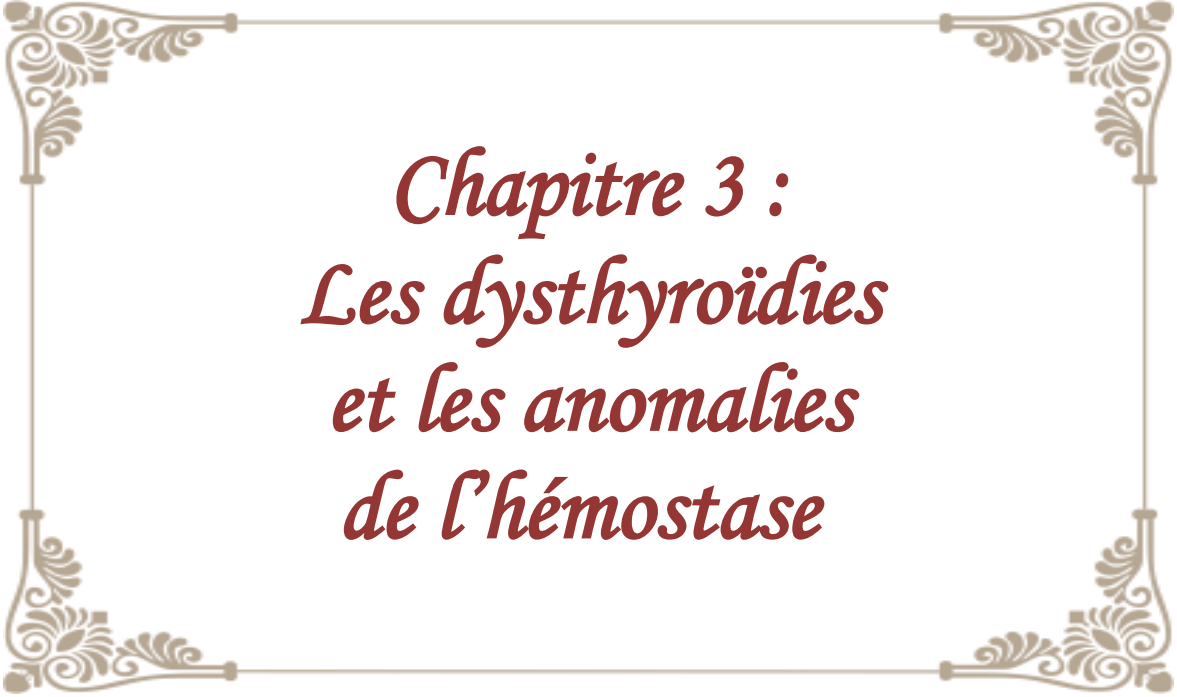
Ce qui entraîne une mauvaise absorption digestive de l'acide folique, et une anémie macrocytaire.

c. Traitement

Comme la substitution de la thyroxine seule n'a entraîné aucune modification des paramètres hématologiques chez six des patients étudiés, mais que seule la supplémentation en acide folique a amélioré l'anémie.

Il a été conclu que la thyroxine n'a probablement aucune influence directe sur l'absorption et le métabolisme de l'acide folique

Le traitement est une substitution per os en acide folique à 5 mg/jour, jusqu'à correction des troubles hématologiques(64)



*Chapitre 3 :
Les dysthyroïdies
et les anomalies
de l'hémostase*

INTRODUCTION :

Selon la littérature récente, la plupart des anomalies hémostatiques associées aux dysfonctionnements thyroïdiens sont les conséquences des effets directs des hormones thyroïdiennes sur la synthèse de divers paramètres hémostatiques, principalement médiée par l'interaction de l'hormone avec ses récepteurs(66).

La relation étroite entre les hormones thyroïdiennes et le système de coagulation est connue depuis le début du siècle dernier. (67) La première association clinique a été décrite en 1913, lorsque Kaliebe a signalé un épisode de thrombose de la veine cérébrale chez un patient thyrotoxic. (68)

Les anomalies de système de coagulation/fibrinolyse impliquent une hémostase primaire et secondaire et vont d'anomalies subcliniques de laboratoire à des hémorragies ou des événements thrombotiques mettant la vie en danger(67)

L'auto-immunité thyroïdienne peut également modifier les processus d'hémostase primaire et secondaire.

En effet, l'hyperthyroïdie est généralement associée à une hypercoagulabilité et à une hypofibrinolyse, (69) De ce fait, les médecins doivent être conscients de la possibilité que l'hyperthyroïdie soit un facteur de risque sous-jacent de thromboembolie veineuse(70) tandis que le profil hémostatique dans l'hypothyroïdie dépend de la gravité de la maladie .

Allant de la tendance thrombotique chez les patients atteints d'une hypothyroïdie subclinique au risque hémorragique associé à une hypothyroïdie

manifeste. Ce dernier peut être important pour les patients subissant des procédures invasives. (70)

Selon les connaissances récentes, la relation entre Les maladies thyroïdiennes et l'hémostase sont plus complexes qu'on ne le pense. (69) les mécanismes pathogènes sous-jacents exacts n'ont pas encore été élucidés. (67)

I. PHYSIOLOGIE DE L'HÉMOSTASE

L'hémostase est un processus essentiel qui maintient l'intégrité du flux sanguin dans le corps humain.

Les hormones thyroïdiennes sont de puissants médiateurs de nombreux processus physiologiques et métaboliques, dont la coagulation sanguine, et leurs anomalies peuvent avoir un effet négatif sur diverses étapes de la cascade de coagulation (66)

A. Hémostase primaire :

Première étape d'urgence du contrôle hémorragique, conduisant au thrombus plaquettaire en une durée de 3 à 5 minutes .

Toute rupture de l'intégrité de la couche endothéliale met ainsi à nu les structures sous endothéliales qui, en contact direct avec le sang circulant, induisent les phénomènes de l'hémostase primaire et de la coagulation à l'origine d'un thrombus.

La cellule endothéliale sont hautement thrombogènes, une fois activée, elle exprime des protéines prothrombotiques (phospholipides, facteur tissulaire...) à sa surface membranaire, déclenchant ainsi les phénomènes d'adhésion/ agrégation plaquettaire ou les réactions de la coagulation.

La cellule endothéliale est par ailleurs le siège d'une activité métabolique intense conduisant notamment à la production de nombreuses molécules impliquées dans les phénomènes d'hémostase.

- Le collagène : une des principales protéines prothrombogène .
- Le facteur de von willbrand : protéine d'adhésion plaquettaire, stocké sous la forme de multimères de haut poids moléculaire.
- Le facteur tissulaire : récepteur du facteur VII, initiant la voie extrinsèque de la coagulation.
- La thrombomoduline : en présence de thrombine elle active la protéine C, facteur inhibiteur de la coagulation.
- Les protéines vasoactives : telles que le monoxyde d'azote (NO) vasodilatateur ou l'endothéline vasoconstrictrice.
- Les protéines modulant à la fois l'activité plaquettaire et la vasomotricité telles la prostacycline (PGI₂), antiagrégante et vasodilatatrice ou la thromboxane A₂ (TXA₂), proagrégante et vasoconstrictrice.

Les cellules musculaires lisses : Elles assurent le tonus vasomoteur, par le biais du système nerveux autonome et de médiateurs chimiques vasoactifs synthétisés par la cellule endothéliale

Les plaquettes : Il s'agit de cellules anucléées, produites dans la moelle osseuse par le biais d'une fragmentation cytoplasmique de leurs précurseurs mégacaryocytaires. Le taux de plaquettes sanguines varie de 150 à 400 10⁹ /l.

À l'état d'activation plaquettaire, les phospholipides sont exposés sur le versant externe de la membrane, au contact des composants plasmatiques, assurant ainsi leur fonction procoagulante.

Les glycoprotéines ancrées dans la membrane jouent un rôle de récepteur. Par exemple :

Le complexe gpIb/IX : récepteur de VWF impliqué dans l'adhésion plaquettaire à l'endothélium,

Le complexe gpIIb/IIIa : récepteur du fibrinogène impliqué dans le processus d'agrégation plaquettaire.

Facteur von Willebrand Il s'agit d'une protéine synthétisée à la fois par les cellules endothéliales vasculaires pour 70 % et par les mégacaryocytes pour 30 % (8) (71).

Son rôle est double. Il permet l'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales activées, ou au sous-endothélium, via son récepteur plaquettaire gpIb/IX. Et il représente en outre la protéine transporteuse du facteur VIII coagulant, ou facteur antihémophilique A(72)

Le fibrinogène II est de synthèse hépatique, et joue un rôle important dans l'hémostase primaire par sa fixation sur les GPIIbIIIa et la formation d'un pont interplaquettaire. Sous l'action de la thrombine il se transforme en fibrine et libère les fibrinopeptides A et B. (73)

Différentes étapes de l'hémostase primaire :

- La vasoconstriction
- L'adhésion des plaquettes au sous-endothélium

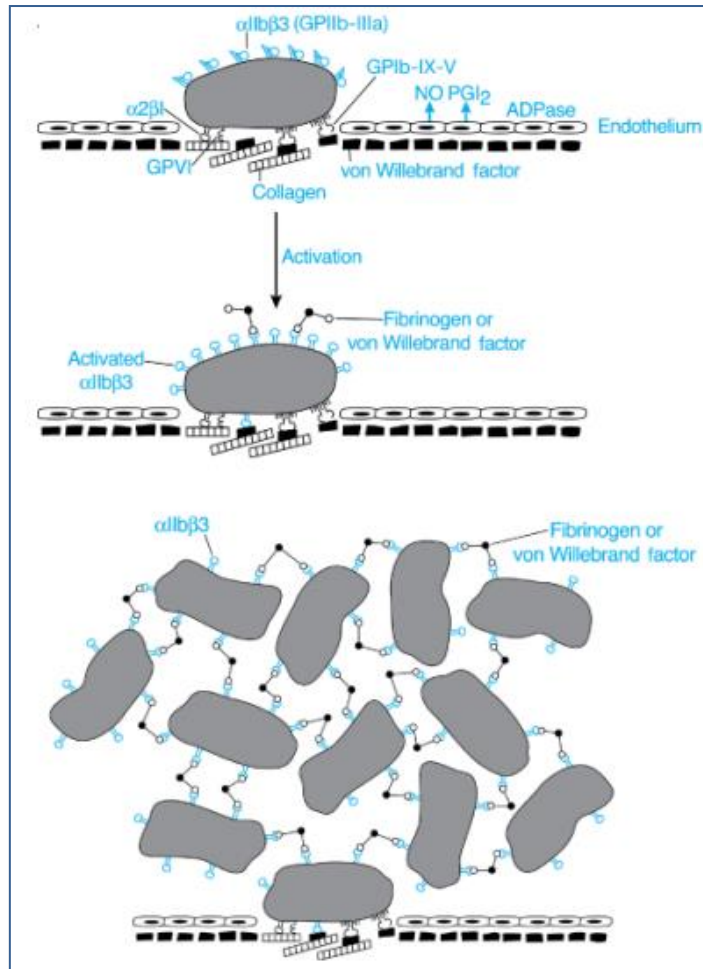


Figure 10: Les étapes de l'hémostase primaire.

- L'activation et la sécrétion plaquettaire : Ce phénomène libère de nombreuses substances proagrégantes (ADP, fibrinogène, sérotonine), procoagulantes (facteur V, VWF, fibrinogène) ou vasomotrices (sérotonine, NO, TXA2) contribuant à l'amplification du processus d'hémostase primaire et créant les conditions favorables à la coagulation plasmatique.
- L'agrégation des plaquettes entre elles aboutissant au clou plaquettaire.

B. Hémostase secondaire et fibrinolyse :

Le processus central de la coagulation est la génération de la molécule de thrombine, enzyme clé de la coagulation, permettant la transformation du fibrinogène en fibrine, ce qui permet de consolider le thrombus plaquettaire.

1. Facteurs de la coagulation

Sont des protéines plasmatiques participant au processus de la coagulation, et dont on distingue trois groupes différents :

- Les protéines à activité enzymatique : Les facteurs vitamine K-dépendants II, VII, IX, X, et les facteurs contacts XI, XII, prékallicroéine.

- Les protéines dénuées d'activité enzymatique mais servant de cofacteurs : facteurs V et VIII

- Les protéines jouant un rôle de substrat : le fibrinogène substrat final de la coagulation, hydrolysé par la thrombine qui le transforme en chaînes insolubles de fibrine.

2. Le déroulement de la coagulation :

- Voie intrinsèque :

Elle est dénommée intrinsèque car toutes les protéines nécessaires à cette voie se trouvent dans le plasma.

La première étape est appelée phase contact, elle fait appel à 3 facteurs :

- ✓ XII (Hageman).
- ✓ KHPM (Kininogène de Haut Poids Moléculaire).
- ✓ PK (Prékallicroéine).

Elle est initiée par le contact du facteur XII avec une surface électronégative (Verre, Kaolin...), Après ce contact il y a activation du facteur

XII, formation de Kallikréine et libération de peptide vasoactif (Bradykinine) à partir du KHPM.

Le facteur XIIa active alors le facteur XI. Celui-ci active le facteur IX en présence de Calcium. Le facteur IXa forme un complexe avec le facteur VIIIa, en présence de Calcium et une surface membranaire chargée négativement. Ce complexe va activer le facteur X.

- Voie extrinsèque :

‘Le facteur tissulaire’ est une protéine membranaire exprimé par la plupart des tissus. Ce facteur induit l’activation du facteur VII qui va à son tour activer le facteur X.

- Voie commune :

Cette voie correspond aux réactions enzymatiques conduisant à la formation de fibrine à partir du fibrinogène.

Dans un premier temps il y a une activation de la prothrombine en thrombine par le complexe formé par le facteur Xa, le facteur Va, le Calcium et les phospholipides plaquettaires.

La thrombine convertira le fibrinogène en monomères de fibrines qui vont former le caillot de fibrine.

Ce caillot reste soluble. Le facteur XIII activé par la thrombine va agir sur le caillot pour le rendre insoluble par la transformation des liaisons entre les monomères de fibrine en liaisons covalentes

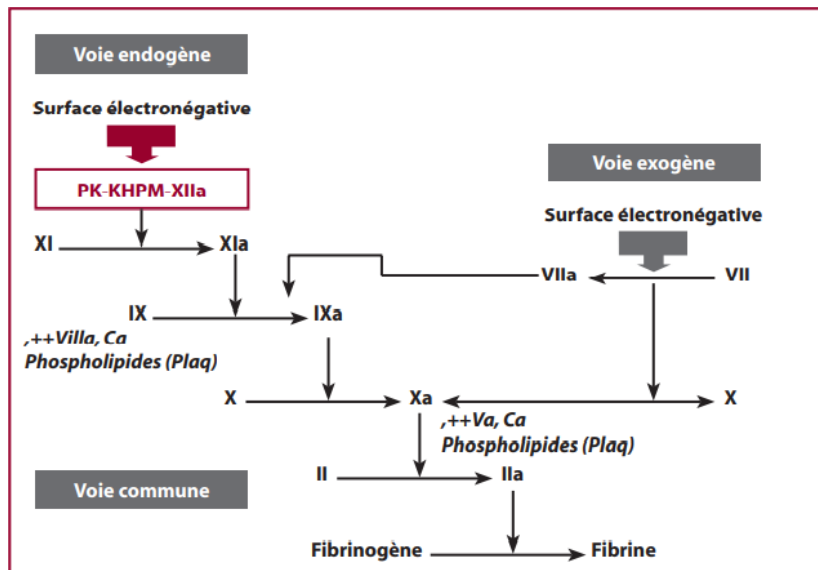


Figure 11: Les phases de la coagulation (73)

3. Régulation de la coagulation

L'antithrombine est l'un des principaux inhibiteurs physiologiques de la coagulation. Elle neutralise préférentiellement l'activité de la thrombine (IIa) mais aussi celle des autres facteurs de la coagulation à activité enzymatique (VIIa, IXa, Xa).

Le système protéine C-protéine S Il s'agit de deux protéines synthétisées par le foie sous la dépendance de la vitamine K.

La protéine C est activée par la thrombine après liaison à la thrombomoduline exprimée par la membrane endothéliale. La protéine C activée (PCa) en présence de protéine S neutralise les cofacteurs Va et VIIIa, ce qui ralenti considérablement la vitesse de génération de la thrombine.

4. Fibrinolyse physiologique

La fibrinolyse est un processus physiologique permettant la dissolution du caillot de fibrine

L'enzyme centrale de la fibrinolyse est la plasmine qui dérive du plasminogène qui possède une grande affinité pour la fibrine

La plasmine protéolyse le fibrinogène et la fibrine en divers fragments de tailles variables, identifiés comme les produits de dégradation de la fibrine (PDF) qui sont quantifiables dans le plasma. Le taux de PDF plasmatiques est ainsi un reflet de l'activité de la plasmine et donc de l'activation de la coagulation

Les activateurs principaux du plasminogène sont le t-PA (activateur tissulaire du plasminogène) et la pro-urokinase.

Les inhibiteurs de la fibrinolyse comportent des inhibiteurs de la plasmine proprement dits et des inhibiteurs de l'activité du plasminogène. L' α -2-antiplasmine est la principale protéine à activité antiplasmine ; il s'agit d'une glycoprotéine qui neutralise la plasmine plasmatique circulante non liée à la fibrine

Le PAI de type 1 (PAI-1) est le principal inhibiteur des activateurs du plasminogène (PAI) ; il inhibe le t-PA et l'u-PA .

Le PAI de type 2 (PAI-2) est un autre inhibiteur synthétisé par le placenta au cours de la grossesse.

Le rôle de fibrinolyse réside en effet dans la lyse progressive du caillot après la cicatrisation de la brèche vasculaire, mais aussi dans la prévention de son extension évitant par-là l'occlusion de la lumière vasculaire.

II. L'HÉMOSTASE DANS L'HYPERTHYROÏDIE.

A. Hémostase primaire :

1 - FvW :

Au cours de l'hyperthyroïdie on observe une synthèse endothéliale accrue influencée par les hormones thyroïdiennes. conduisant à des niveaux élevés de la plupart des protéines associées à l'endothélium(74) parmi eux le FvW .

Ainsi, dans une étude, il a été observé que les taux de facteur Willebrand-antigène VWF:Ag et de VWF:RCo sont plus élevés chez 95 % des patients atteints d'hyperthyroïdie nouvellement diagnostiquée et non traitée (67) (75) ses niveaux plasmatiques élevés sont considérés comme un indicateur important de dysfonctionnement endothélial (69).

Cependant, une autre possibilité est que l'élévation du VWF est due à la sensibilisation de sa sécrétion induite par les catécholamines. (76) étant donné que l'hormone T3 améliore plusieurs réponses biologiques aux catécholamines et que la libération de VWF est régulée par ces derniers (agissant via les récepteurs *b2-adrénergiques*).

2 – Thrombocytes

Chez les patients atteints de thyrotoxicose la numération plaquettaire peut être normale ou diminuée, une Thrombocytopenie cliniquement importante (plq inférieur à 100 000/mm³) est observée chez les patients atteints de la maladie de Basedow et de goitre toxique multinodulaire, (69) (77)

Cependant, les signes cliniques de thrombocytopenie et d'autres troubles de la coagulation se manifestent rarement. (69)

La diminution du nombre de plaquettes peut être due à un effet métabolique des hormones thyroïdiennes dans la plupart des cas d'hyperthyroïdie, (78) bien que des mécanismes auto-immuns peuvent aussi être impliqués(77)

a- Influence des hormones thyroïdiennes par voie métabolique :

Une diminution de nombre de plaquettes et de leur durée de vie, ainsi qu'une augmentation de leur volume moyen (VMP) a été rapporté à plusieurs reprises, et dans différentes études chez les malades hyperthyroïdiens (79) (16) (79)

En effet, une étude récente in vitro a rapporté que l'élévation des hormones thyroïdiennes est un facteur qui contribue à la thrombocytopénie, par une action directe sur leurs récepteurs au niveau des plaquettes. (9)

Les HT agissent sur le plan métabolique par une élévation de la puissance de séquestration et de l'activité phagocytaire du système réticulo endothéliale(RES) (69). Ce qui augmente la clairance des thrombocytes du plasma par dégradation.

Pour équilibrer cette situation, se produit une augmentation de la production de thrombocytes dans la moelle osseuse, qui génère des thrombocytes jeunes ayant un plus grand volume que les thrombocytes matures , ce qui occasionne une augmentation du VPM (80)

Par ailleurs, la thyrotoxicose peut également modifier la fonction du thrombocyte, par une diminution de leur agrégation.

Ces changements pourraient être liés à l'inhibition de la kinase de la chaîne légère de la myosine, qui stimule les protéines contractiles dans le thrombocyte. Ces anomalies s'améliorent également après un traitement antithyroïdien (69)

b- Voie auto-immune :association au purpura thrombopénique immunologique.

❖ Mécanisme physiopathologique :

Le purpura thrombocytopénique immunologique (PTI ou purpura thrombopénique auto-immun PTAI) peut compliquer l'évolution de l'hyperthyroïdie (83) Cette affection a été décrite chez des patients atteints de la maladie de Graves sporadique, de la thyroïdite de hashimoto, ainsi que dans des formes familiales de cette association (77)

Ainsi, des auto-anticorps plaquettaires ont été mis en évidence chez 83% des patients atteints d'hyperthyroïdie et de thrombocytopénie. (84)

Il s'agit d'une maladie auto-immune bénigne (non cancéreuse) du sang, caractérisée par une destruction périphérique des plaquettes qui sont éliminées par les macrophages du système réticulo-endothélial, ce qui se traduit par une baisse anormale du nombre des plaquettes dans le sang (thrombopénie ou thrombocytopénie) et un risque accru de saignements (hémorragies). Leur nombre est normalement compris, chez l'adulte, entre 150 000 et 400 000 par mm³ de sang.

Au cours du PTI, le taux de plaquettes est inférieur à 100 000/mm³ mais celui-ci peut baisser de façon plus ou moins rapide et importante jusqu'à moins de 10 000/mm³ .(81) et entraîner une thrombocytopénie sévère.

Sa physiopathologie est complexe, faisant intervenir la réponse immunitaire humorale et cellulaire, ainsi qu'un défaut de production médullaire. (82)

❖ Traitement :

Lorsque le PTI s'ajoute à l'évolution de la maladie de Basedow, la prise en charge des patients présentant une thrombocytopenie sévère nécessite une attention particulière. (77)

Après un traitement antithyroïdien, on observe généralement une augmentation du nombre de thrombocytes et une diminution de leurs dimensions, ainsi qu'une baisse du taux d'IgG associées aux plaquettes.

Chez les patients présentant une thrombocytopenie sévère, une thérapie glucocorticoïde associée à des médicaments antithyroïdiens a également été appliquée. (69)

B. Facteurs de coagulation et fibrinolyse :

1. Hyperthyroïdie et hypercoagulabilité :

Les facteurs suivants contribuent à l'hypercoagulabilité observée dans l'hyperthyroïdie :

1. Augmentation du volume sanguin (conséquence d'une production accrue d'érythropoïétine en réponse à des besoins accrus en oxygène).
2. Une augmentation de la synthèse des protéines hépatiques et une augmentation des niveaux de réactifs en phase aiguë.
3. Une glande thyroïdienne hyperfonctionnelle peut produire de grandes quantités de « facteur tissulaire », ce qui est le principal déclencheur de la voie extrinsèque de la coagulation.
4. Une augmentation de l'activité de la thrombine et de la plasmine (taux de fibrinopeptide plasmatique A, indicateur sensible de l'activité de la thrombine, et taux de peptide Bb 15-42, indicateur sensible de l'activité de la plasmine).
5. Les hormones thyroïdiennes augmentent les indicateurs de damage endothélial en affectant les fonctions endothéliales (des taux élevés d'hormones thyroïdiennes entraînent un passage à l'état procoagulant, qui est l'une des propriétés antithrombotiques physiologiques de l'endothélium).

6. L'hypermétabolisme entraîne une perte excessive de liquide en raison d'une augmentation du rythme respiratoire et de la transpiration. (L'hyperthyroïdie entraîne une augmentation du volume sanguin, malgré cette perte excessive de liquide, en raison d'une élévation de la masse des globules rouges chez ces patients.) (85)

2. L'hyperthyroïdie et la fonction endothéliale :

La fonction endothéliale est endommagée au cours de l'hyperthyroïdie, et est marquée par la constatation d'une "endothéliopathie " qui correspond à un état procoagulant résultant de l'activation endothéliale dans les situations d'excès d'hormones thyroïdiennes.

La présence d'un dysfonctionnement endothélial vasculaire a été confirmée dans des études sur des patients hyperthyroïdiens. Comparés aux témoins euthyroïdiens, les patients hyperthyroïdiens présentaient des taux significativement plus élevés de fibrinogène, de facteur IX, de VWF, d'antithrombin III et de PAI-1 et des taux plus faibles de facteur X et de t- PA, ce qui suggère une capacité fibrinolytique réduite.

3. Résultats des études analysant l'influence de l'hyperthyroïdie sur la coagulation et le système fibrinolytique :

L'effet de l'hyperthyroïdie sur les facteurs procoagulants, anticoagulants et fibrinolytiques a été décrit dans plusieurs études au cours des dernières décennies. Une revue systématique et une méta-analyse récentes ont rapporté l'influence de l'hyperthyroïdie sur la coagulation et le système fibrinolytique *in vivo* (86).

ETUDE	RESULTAT
Études observationnelles transversales de qualité moyenne (sujets hyperthyroïdiens et témoins euthyroïdiens).	-les taux de VWF, de fibrinogène et de D-dimères étaient significativement plus élevés chez les personnes souffrant d'hyperthyroïdie subclinique que chez les sujets euthyroïdiens (87) (88) Chez les patients atteints d'hyperthyroïdie manifeste, seuls les taux de fibrinogène ont été mesurés, et ils étaient légèrement augmentés (89)
Dans les études d'intervention de qualité moyenne (avant et après traitement chez des patients hyperthyroïdiens).	une augmentation des taux plasmatiques de fibrinonectine, de VWF, de thrombomoduline et de PAI-1, et une diminution des taux de t-PA, ont été observées au cours de l'hyperthyroïdie par rapport à un état euthyroïdien après traitement antithyroïdien (90).
Études expérimentales (avant et après utilisation d'hormones thyroïdiennes chez des sujets euthyroïdiens)	ont porté à des thyrotoxicose exogène a entraîné une augmentation des taux plasmatiques de facteur tissulaire, de FVIII, de FIX, de FX, de VWF, de fibrinogène, de D-dimère et de PAI-1, ainsi qu'une prolongation du temps de lyse du caillot et un raccourcissement du TCA (91)
Des volontaires sains qui ont été randomisés pour recevoir de la lévothyroxine ou aucun médicament pendant 14 jours selon un plan croisé.	L'effet de l'hyperthyroïdie exogène sur le TAFI a été étudié L'excès d'hormones thyroïdiennes a entraîné une condition hypofibrinolytique et une prolongation de la lyse des caillots dépendant du TAFIa. En outre, une tendance à la diminution des taux plasmatiques de TAFI a été observée
Etude de Hooper <i>et al.</i> L'étude de Horacek <i>et al.</i>	les sujets hyperthyroïdiens présentaient une absorbance maximale du caillot plus élevée que les témoins et un temps de lyse du caillot plus long, ce qui était corrélé avec les taux de FT4 -Les taux plasmatiques de fibrinogène et de PAI-1 étaient significativement plus élevés chez les patients que chez les témoins.
Lippi <i>et al.</i> ont signalé que dans un échantillon de 1329 patients externes adultes non sélectionnés :	Les patients atteints d'hyperthyroïdie présentaient un temps de thromboplastine partielle activée raccourci (aPTT) et une augmentation des taux de fibrinogène, deux marqueurs de l'hypercoagulabilité, par rapport aux patients euthyroïdes. (On a récemment reconnu que les valeurs raccourcies du PTT étaient un facteur de risque de thrombose veineuse.) (85)
Rogers et ses collègues	ont constaté que 21 des 22 (95 %) patients hyperthyroïdiens non traités présentaient des taux accrus de FVIII:C, VWF:Ag et VWF:RCo, qui sont devenus normaux chez les 10 patients traités par des antithyroïdiens (76)

La méta-analyse a conclu que l'hyperthyroïdie modifie l'équilibre hémostatique vers un état d'hypercoagulabilité et d'hypofibrinolyse, ce qui a été observé dans l'hyperthyroïdie endogène et exogène, ainsi que dans l'hyperthyroïdie subclinique et manifeste.(70)

C. Les risques associés à l'hyperthyroïdie :

1 - Thromboembolie artérielle :

Malgré les modifications plaquettaires, de nombreux auteurs ont constaté que les patients hyperthyroïdiens présentent un risque accru de développer des complications thromboemboliques, en raison de facteurs non hémostatiques (augmentation des taux d'érythropoïétine avec augmentation consécutive de la masse érythrocytaire et arythmie cardiaque) et hémostatiques .(84)

L'incidence de la thromboembolie artérielle chez les patients atteints d'hyperthyroïdie est d'environ 8-40%. (69) y compris des embolies majeures qui représentent 18% des décès associés à la thyrotoxicose. (85)

Le risque de thromboembolie cérébrale est accru en présence de facteurs de risque associés, tels que l'âge, la fibrillation auriculaire, l'insuffisance cardiaque, la dilatation de l'oreillette gauche et le dysfonctionnement (préexistant) de la valve mitrale. Cependant, le risque thromboembolique indépendant de ces facteurs de risque est également accru.

Plusieurs études ont examiné le risque de TEV chez les patients atteints d'hyperthyroïdie déclarée. Ces études sont résumées dans le tableau 2.

l'incidence rapportée dans la littérature de l'association de la CVT et de la thyrotoxicose est déjà significativement plus élevée que celle attendue par le seul hasard(92)

ce qui suggère que la thyrotoxicose, peut-être par le biais d'un facteur L'hypercoagulabilité médiée par le facteur VIII est un facteur prédisposant au développement de la CVT . (93)

Tableau IV: Études sur les paramètres cliniques dans l'hyperthyroïdie :

Auteur, année	Plan de l'étude	Cohorte ; objectif	Echantillon	Critères d'évaluation clinique	Résultats	Conclusions
Danescu, 2009	Cohorte	Enquête nationale sur les sorties d'hôpital ; pour étudier l'incidence de la TEV chez les patients sortant des hôpitaux de court séjour aux États-Unis entre 1979 et 2005 avec ou sans hyperthyroïdie	Exposés : 633 000 patients atteints d'hyperthyroïdie*. Non exposés : 908 172 patients sans dysfonctionnement de la thyroïde	PE et TVP	Risque relatif 0,98, IC 95 0.96–1.01	L'hyperthyroïdie n'est pas associée à un risque accru de TEV
Lin, 2010	Cohorte	L'enquête longitudinale sur la santé de Taiwan Base de données des assurances ; pour estimer le risque de l'EP chez les patients hyperthyroïdiens par rapport aux patients non-hyperthyroïdiens	Exposés : 8903 patients avec l'hyperthyroïdie* Non exposés : 44 515 patients sans dysfonctionnement de la thyroïde	PE	Risque relatif 2,31, IC 95 1.20–4.45	Patients présentant l'hyperthyroïdie sont à risque accru d'EP
Ramagopalan, 2011	Cohorte	Trois bases de données de statistiques liées les dossiers d'admission à l'hôpital en Angleterre ; étudier le risque de TEV dans patients admis à l'hôpital avec maladies à médiation immunitaire	Exposés : 101 402 individus avec l'hyperthyroïdie* Non exposés : 313 716 personnes sans hyperthyroïdie	PE et TVP	Rapport de taux 1,56, IC 95 %. 1.23–1.95	La maladie de Graves est associé à un risque accru de TEV
Kootte, 2012	Cohorte	Dossiers hospitaliers de trois hôpitaux dans le Pays-Bas entre 2003 et 2009 ; à déterminer le risque de TEV chez tous les patients présentant une hyperthyroïdie manifeste	Exposés : 587 patients avec une exposition hyperthyroïdie†	PE et TVP	5/587 ont eu une TEV, résultant dans un taux d'incidence de 8,7 pour 1000 personnes-années, IC 95 % 2,8-20,2	L'incidence de la TEV chez les patients présentant l'hyperthyroïdie est plus élevée que prévu

Zoëller, 2012	Cohorte	La sortie de l'hôpital suédois Registre ; étudier le risque de TEV après admission à l'hôpital pour une maladie auto-immune	Exposés : 50 954 personnes avec La maladie de Graves* Non exposé : population totale de Suède	PE	Incidence normalisée ratio 6,50, IC 95 % 5,84- 7.23	La maladie de Graves est associée à un fort risque d'EP au cours de la première année après l'admission à l'hôpital
Kim, 2013	Cohorte	Des patients ambulatoires consécutifs se présentant au clinique d'endocrinologie à deux districts hôpitaux en Nouvelle-Zélande de 2006 à 2008 ; pour identifier toutes les occurrences de TEV symptomatique objectivement prouvée dans les 6 mois suivant le diagnostic d'hyperthyroïdie	Exposés : 428 patients présentant une hyperthyroïdie	PE et TVP et CVT	3/428 (0,7%) ont eu une TEV	Le risque absolu de TEV dans l'hyperthyroïdie aiguë est faible
Dekkers	Cohorte	Le système d'état civil danois et le patient national danois Registre ; pour comparer le taux de la mortalité de première cause survenue d'une TEV, d'un accident myocardique aigu infarctus, ischémique et non ischémique accident vasculaire cérébral, embolie artérielle, atrial de la fibrillation et de l'insuffisance coronarienne percutanée. intervention dans les deux cohortes	Exposés : 85 856 patients diagnostiqués comme souffrant d'hyperthyroïdie*. Non exposé : 847 057 général cohorte de comparaison de la population	PE et TVP	Rapport des risques 3,28, IC 95 2.71-3.97, dans 3 mois après le diagnostic d'hyperthyroïdie	Patients présentant l'hyperthyroïdie sont à risque accru de TEV

TEV, thromboembolie veineuse ; EP, embolie pulmonaire ; TVP, thrombose veineuse profonde ; IC, intervalle de confiance ; TVC, thrombose veineuse cérébrale. *Selon les codes de diagnostic. †Biochimiquement confirmé

Sur les sept articles publiés sur ce sujet présentés sur le tableau 2, six études ont montré un risque accru de TEV chez les patients atteints d'hyperthyroïdie. Et une n'a pas trouvé une telle association.

les maladies thyroïdiennes étaient le troisième facteur de risque de TVC (94)

2 - Thyrotoxicose, fibrillation auriculaire (FA) et traitement anticoagulant

La fibrillation auriculaire (FA) est une complication reconnue chez les patients hyperthyroïdiens.

Entre 10% et 15% des patients hyperthyroïdiens développent une FA,(95) qui prédispose aux événements thromboemboliques, La plupart des embolies cliniquement évidentes dans la FA thyrotoxique touchent le système nerveux central et surviennent le plus souvent au début de l'hyperthyroïdie(85)

Aussi le risque cardio-embolique augmente chez ces patients. Des événements cardioemboliques ont été rencontrés chez 40 % des patients thyrotoxicos atteints de FA.

Cependant, chez 60 % des patients présentant une FA associée à l'hyperthyroïdie, le rythme cardiaque revient au rythme sinusal sans traitement antiarythmique spécifique en 8 à 10 semaines, après qu'ils aient atteint l'état d'euthyroïdie grâce au traitement antithyroïdien. Pour cette raison, le traitement anticoagulant reste controversé chez ces patients.

Si un traitement anticoagulant est prévu, les anticoagulants oraux concomitants doivent être mis en place avec traitement antithyroïdien et poursuivi pendant au moins trois mois supplémentaires après le retour du patient

au rythme sinusal. La dose initiale de warfarine est de 2,5 mg/jour. Et la sensibilité aux effets anticoagulants de la warfarine augmente chez les patients thyrotoxiques .(85) (69) Ceci est probablement lié à la clairance rapide des facteurs de coagulation et à la diminution de la liaison du médicament aux protéines plasmatiques. Pour cette raison, des doses plus faibles peuvent être nécessaires chez les patients thyrotoxiques traités par warfarine (69)

3 - Maladie de Basedow et syndrome des antiphospholipides :

Bien que des anticorps antiphospholipides aient été trouvés positifs chez jusqu'à 30 % des patients atteints de la maladie de Basedow, un syndrome antiphospholipide (une condition caractérisée par la présence concomitante d'anticorps antiphospholipides et de thrombose artérielle et/ou veineuse) n'a été que rarement rapporté chez les patients hyperthyroïdiens .(76)

Ces anticorps sont présents surtout sous forme d'IgG, et peuvent être liés à des états d'hypercoagulabilité. (69)

Une réactivité croisée entre le b2-glycoprotein I et les épitopes du récepteur de la TSH a été présumée comme un mécanisme pathogène expliquant la relation entre la maladie de Graves et l'APS.

La présence de ces anticorps peut être un indicateur non spécifique de l'activation du système immunitaire.

Fait intéressant, il a été constaté que la présence d'antigènes HLA DR4 et DR7 pouvait prédisposer les patients atteints d'hyperthyroïdie de Graves et augmenter les taux des anticorps antiphospholipides pour développer le tableau clinique complet de l'APS avec des thromboses artérielles et veineuses récurrentes.(85)

D - Hyperthyroïdie subclinique :

L'hyperthyroïdie subclinique se caractérise par une concentration sérique de thyrotropine (TSH) clairement basse et l'absence de symptômes évidents d'hyperthyroïdie.

TSH : inférieure à 0.3 mUI/L et FT4 : 10-22 pmol/L

Il n'est pas certain que toutes les personnes présentant une faible valeur de TSH sérique puissent être considérées comme des hyperthyroïdiens infracliniques, mais la faible TSH sérique est en soi un facteur de risque de fibrillation auriculaire et peut-être d'autres maladies cardiovasculaires (96)

La prévalence de l'hyperthyroïdie subclinique dans la population est de 0,7 à 12 %, et le taux de progression vers une hyperthyroïdie manifeste est de 5 % par an . (97)

Une étude de la littérature sur les changements hémostatiques dans l'hyperthyroïdie subclinique par rapport à l'état euthyroïdien a montré que seule une augmentation de l'activité FX chez les patients atteints d'hyperthyroïdie subclinique a été observée. Cette augmentation pourrait être liée à l'augmentation de l'expression du gène FX par les hormones thyroïdiennes. (98) Par exemple, la T3 in vitro induit l'expression du gène de la FX. (99)

Le risque de maladie cardio-vasculaire est accru, et le risque de FA est multiplié par 3 à 5 chez les patients atteints d'hyperthyroïdie subclinique. Le risque de FA pendant une période de suivi de 10 ans est d'environ 10 % chez ces patients. Par rapport aux sujets normaux, ce risque est 3,1 fois plus élevé chez les patients présentant une TSH sérique faible (0,1 mUI/l), et 1,6 fois plus élevée chez les patients présentant une TSH légèrement faible (0,1-0,4 mU/l) (69)

III. HÉMOSTASE DANS L'HYPOTHYROÏDIE :

Il existe des résultats contradictoires concernant l'effet de l'hypothyroïdie sur les modifications de l'hémostase(66)

Une hypocoagulation et une hypercoagulation ont été rapportées dans l'hypothyroïdie ; cependant, les résultats semblent dépendre de la sévérité de l'hypothyroïdie, car l'hypothyroïdie sévère s'accompagne d'une tendance aux saignements. Alors que l'hypothyroïdie modérée présente un statut prothrombotique. (66)

A- Hémostase primaire :

L'hypothyroïdie primaire est un trouble courant, présent chez 0,3 % de la population américaine (100).

Chez les patients atteints d'hypothyroïdie déclarée les troubles de la coagulation les plus fréquemment observés sont les anomalies de l'hémostase primaire ressemblant à la maladie de von Willebrand acquise (VWD). (67) qui se manifestent par une tendance aux saignements souvent bénigne (69).

Habituellement, la manifestation clinique est représentée par des saignements légers, tels que des ecchymoses faciles, des saignements nasaux ou gingivaux et des ménorragies, et rarement des saignements graves après un traumatisme ou une intervention chirurgicale qui peut présenter l'élément révélateur(101).

Le plus souvent l'hypothyroïdie a un début insidieux avec des signes et symptômes cliniques subtils, et la pathogénèse de la tendance aux saignements chez les patients atteints d'hypothyroïdie n'est pas encore comprise.

1 - La maladie de von Willebrand acquise :

a -Définitions :

le syndrome de Willebrand acquis est un syndrome hémorragique rare, dont l'expression clinico-biologique est comparable à celle de la maladie de Willebrand héréditaire(102) (103) qui est une Coagulopathie héréditaire rare, d'origine génétique, se caractérise par un défaut d'adhésion des plaquettes et un défaut d'hémostase secondaire, se manifestant par des saignements anormaux de gravité variable survenant soit spontanément, soit en association avec des gestes invasifs.

On distingue trois sous-types principaux en fonction du type de défaut du facteur de von Willebrand : déficit partiel (type 1) ou total (type 3), et anomalies qualitatives/fonctionnelles (type 2).(104)

Pa contre, les patients atteints de syndrome de Willebrand acquis n'ont pas d'antécédents hémorragiques, personnels ou familiaux. Il s'agit le plus souvent de personnes âgées et ce sont les saignements cutanéomuqueux qui sont les plus fréquents.

b -Mécanisme physiopathologique :

Il y a plusieurs affections à l'origine de ce syndrome en plus de l'hypothyroïdie, La plus fréquente c'est les gammopathies monoclonales, Les désordres lymphoprolifératifs et les maladies auto-immunes.

Le rétrécissement aortique, l'insuffisance rénale chronique et certains médicaments peuvent être en cause.

La pathogenèse de la maladie de von Willebrand associée à l'hypothyroïdie n'est pas encore claire mais elle est différente de celle des hémopathies malignes caractérisées par le développement d'un anticorps anti-VWF spécifique qui se lie au VWF, formant ainsi un complexe immun qui est éliminé de la circulation par le système réticulo-endothélial.

En cas d'hypothyroïdie, la maladie de von Willebrand est associée à la diminution de la synthèse des protéines du FVW en l'absence de niveaux adéquats de thyroxine. Ou à la diminution de la réponse à la stimulation adrénergique, qui stimule la libération de l'activité du FVIII par les cellules endothéliales, en raison d'une déficience en hormones thyroïdiennes. (76)

Dans d'autres cas l'apparition du syndrome est liée soit à une protéolyse augmentée, soit à une destruction mécanique en présence de forces de cisaillement élevées, soit à une adsorption sur des cellules tumorales ou des plaquettes activées.

c- L'expression clinico-biologique :

La sévérité des saignements est très variable d'un patient à l'autre, elle semble plus importante chez les patients qui ont des auto-anticorps anti-VWF.

Chez les patients atteints d'hypothyroïdie et présentant une maladie de von Willebrand acquise, on observe comme manifestations cliniques :

Des saignements prolongés, des saignements nasaux ou un saignement des muqueuses, une formation facile d'ecchymoses après des interventions dentaires.

Et comme l'évolution de l'hypothyroïdie est assez lente et insidieuse, une tendance à l'hémorragie apparaît sous la forme d'une hémorragie majeure après un traumatisme ou une intervention chirurgicale. (69)

Les données hémostatiques chez les patients atteints d'hypothyroïdie montrent

- Un temps de saignement prolongé.
- Une diminution de l'activité coagulante (C) du FVIII plasmatique.
- Une diminution de l'activité antigène du facteur von Willebrand (VWF:Ag) .
- La diminution des taux du cofacteur de la ristocétine (VWF:RCo).

Cependant, le diagnostic de cette coagulopathie est très difficile car elle ne peut être évaluée par des analyses de laboratoire de routine (67) (69)

d- Traitement :

Deux effets de l'hormonothérapie thyroïdienne sur la maladie de von Willebrand acquise :

[1] L'augmentation de la libération du FvW par les cellules endothéliales en raison de l'augmentation de la sensibilité à l'épinéphrine après une hormonothérapie thyroïdienne .

[2] La stimulation non spécifique de la synthèse des protéines dans le foie par l'hormone thyroïdienne. (105)

On observe une amélioration significative des paramètres hémostatiques après rétablissement de l'euthyroïdie par l'hormonothérapie thyroïdienne :

- Du vWF:Ag de 44 %,
- Du VWF:RCo de 36 %
- Du facteur VIII de 39 %
- Et du potentiel de thrombine endogène de 10 %

Le soulagement complet du vWF par le traitement de l'hypothyroïdie par la thyroxine est compatible avec une relation de cause à effet (66)

2 - Thrombocytes

la numération plaquettaire chez les patients atteints d'hypothyroïdie est diminuée (106), augmentée (107) ou normale sans modification (107) (108)

Des anomalies qualitatives des thrombocytes sont aussi présents chez des patients présentant un déficit en hormones thyroïdiennes.

L'hypothyroïdie modifie la fonction thrombocytaire par une altération de la réactivité plaquettaire au collagène, à l'épinéphrine, et à la ristocétine (qui induit l'agrégation plaquettaire en facilitant l'interaction entre le FVIII et le thrombocyte.)(76) (67)

ce qui aboutit à une diminution de l'agrégation (106)et de l'agglutination des plaquettes. (66)

D'autres indices et fonctions plaquettaires dans l'hypothyroïdie sont altérés, tels que la réponse anormale à l'aspirine, de la production anormale de prostaglandines (66) et le temps de saignement augmenté chez la majorité des patients.

B - Facteurs de coagulation/ fibrinolyse

Les anomalies les plus évidentes observées chez les patients atteints d'hypothyroïdie sont une augmentation du temps de prothrombine (PT), du temps de thromboplastine partielle activée (aPTT) et du temps de coagulation. (66) ainsi qu'une légère diminution du FVIII:C et une diminution significative de l'antigène lié au facteur VIII et de l'activité du cofacteur de la ristocétine. Comme observé en cas de maladie de von Willbrand acquise (76)

Aussi l'hypothyroïdie peut être associée à une diminution des taux de FVIII, FIX et FXI, à une augmentation de l'activité fibrinolytique, à une augmentation du plasminogène, à une diminution de l'inhibition de l'activateur du plasminogène. (66) et à une structure de fibrine moins compacte (48).

Chez les rats hypothyroïdiens l'activité du FVII était significativement diminuée, l'hypothyroïdie entraînait une diminution de 50 % des taux métaboliques des facteurs II, VII, et X par rapport aux rats euthyroïdiens traités à la thyroxine. (66)

Les faibles niveaux des facteurs suscités sont attribués à la diminution du taux de synthèse de la fraction protéique des facteurs de coagulation dans le foie. Et sont en faveur d'un état d'hypo coagulation dans l'hypothyroïdie.

C - Hypothyroïdie subcliniques

1 - Définition :

Est un état d'insuffisance thyroïdienne légère (TSH de 4,5 mUI/l– 10 mUI/l) ou modérée (TSH > 10 mUI/l) caractérisé par une TSH plus élevée que la limite supérieure établie et des concentrations normales d'hormones thyroïdiennes. (109)

2 - Prévalence et évolution :

Sa prévalence est de 1 % à 10 % dans la population adulte, et peut atteindre jusqu'à 20 % dans certains sous-groupes, tels que les femmes et les gens de plus de 60 ans.

L'évolution vers une hypothyroïdie avérée est de 2 % à 5 % des cas d'hypothyroïdie subclinique chaque année.

Ce taux de progression est proportionnel à la concentration initiale de TSH, et est plus important en présence d'anticorps antithyroïdiens (majoritairement les anticorps antithyroperoxydase qui sont plus sensibles et plus spécifiques à la thyroïdite de Hashimoto).(110)

3 - Les causes :

La plus fréquente cause de l'hypothyroïdie subclinique demeure la thyroïdite lymphocytaire chronique (dite de Hashimoto). Il y a d'autres causes, comme la supplémentation inadéquate en lévothyroxine d'un patient hypothyroïdien, la prise de certains médicaments (amiodarone, lithium, etc.), la radiothérapie et la rémission d'un syndrome de T3 basse.

En fait, les causes d'hypothyroïdie avérée peuvent toutes s'appliquer à l'hypothyroïdie subclinique. Et les patients n'ont pour la plupart aucun symptôme.

On peut espérer un retour à une TSH normale sans traitement chez de 30 % à 60 % de la population souffrant d'hypothyroïdie subclinique après quelques années d'observation. (109)

4 - Risque d'hypercoagulabilité au cours d'hypothyroïdie subclinique :

l'hypothyroïdie subclinique entraîne une augmentation du risque de thrombose, (66) causée par un état hypofibrinolytique et une augmentation des taux plasmatiques de fibrinogène, d'antithrombine III et de PAI-1 (111)

différentes études ont confirmé cette constatation : Une capacité fibrinolytique globale réduite a été constatée chez 15 patients atteints d'hypothyroïdie subclinique (112) (76)

Dans une autre étude, il a été signalé que les patients atteints d'hypothyroïdie modérée présentent une activité fibrinolytique réduite (taux d'*a2-antiplasmine*, de t-PA et de PAI-1 plus élevés et taux de D-dimères plus faibles), ce qui les expose à un risque plus élevé de développer des maladies cardiovasculaires. (69)

L'hypothyroïdie subclinique est un facteur de risque indépendant d'athérosclérose de l'aorte, de maladie coronarienne et d'infarctus du myocarde. En outre, il a été démontré qu'une TSH élevée est associée à une cardiopathie ischémique et à une augmentation de la mortalité . (69)

Tableau V: Résumé des modifications des paramètres hémostatiques attribuées à l'hypocoagulabilité dans l'hypothyroïdie subclinique.

Changements	
Hypothyroïdie subclinique	
-Augmentation du	taux de fibrinogène (21, 86)
Augmentation du	FVII, FVII:C, rapport du FVII:C au FVII Ag [reflétant une augmentation du FVII activé] (69).
Augmentation du	PAI-1 (86)
-Augmentation du	TAFI Ag (62, 88)
-Augmentation du	TAFI:C (62)
-Diminution de l'	antithrombine-III:C (86)
-Diminution de la	capacité (89) ou de l'activité fibrinolytique globale (18)
Troubles thyroïdiens auto-immuns	
-Augmentation du	taux de fibrinogène (90)
Augmentation du	fibrinopeptide A et du fibrinopeptide B β 15-42 (91)
-Augmentation du	volume moyen des plaquettes (12)

Abréviations : Ag, antigène ; aPTT, temps de thromboplastine partielle activée ; BT, temps de saignement ; C, activité ; CADP-CT, temps de fermeture collagène/ADP ; CEPI-CT, temps de fermeture collagène/épinéphrine ; CT, temps de coagulation ; F, facteur ; PT, temps de prothrombine ; vW, von Willebrand.

(66)

D - Hypothyroïdie et hémophilie acquise :

Hémophilie acquise est une condition inhabituelle associée à l'auto-immunité de la thyroïde, caractérisée par des auto-anticorps contre le FVIII ou, plus rarement, contre le facteur IX (FIX). (77)

L'association entre l'hémophilie acquise et l'hypothyroïdie est très rare.

Les tests de coagulation chez les patients atteints d'une déficience en hormones thyroïdiennes montrent généralement une prolongation du temps de thromboplastine partiel (TTT) et un temps de prothrombine (TP) normal ou légèrement raccourci, ce qui reflète les anomalies des facteurs de coagulation associés .

Par ailleurs, il est recommandé d'envisager le diagnostic d'hémophilie acquise lorsque, chez un patient sans antécédents de troubles hémorragiques, des épisodes de saignement spontané aigu ou récents sont accompagnés d'un TCA prolongé qui n'est pas corrigé par l'ajout de 50 % de plasma normal.

La deuxième étape doit consister à demander la mesure du FVIII:C ou de l'exécution de tests de coagulation dédiés à la détection de l'anticoagulant lupique, que des saignements soient présents ou non dans l'histoire clinique du patient.(77)



Conclusion

Les perturbations du bilan thyroïdien sont assez fréquentes dans la pratique médicale, et sont responsables de plusieurs anomalies érythrocytaires et hémostatique, la plupart de ces anomalies sont les conséquences des effets directs des hormones thyroïdiennes sur la synthèse de divers paramètres hémostatiques. L'auto-immunité thyroïdienne peut également en faire partie.

Parmi les anomalies érythrocytaire, l'anémie est la plus commune. Elle peut être de tout type, et est essentiellement normocytaire.

Les troubles de l'hémostase se manifestent généralement par une hypercoagulabilité et hypo fibrinolyse au cours de L'hyperthyroïdie, alors que le profil hémostatique de l'hypothyroïdie dépend de la gravité de la maladie. Des états hypercoagulables et hypo coagulables, y compris une activité fibrinolytique accrue, ont été signalés dans l'hypothyroïdie.

Alors que, peu de données sont disponibles sur l'hémostase dans les maladies thyroïdiennes subcliniques.

En conclusion, il est remarquable que les implications cliniques des effets de l'hormone thyroïdienne sur le système hémostatique aient reçu relativement peu d'attention. D'autres études cliniques adéquates, y compris une grande série de patients, sont nécessaires pour expliquer le degré et le type d'anomalies hématologiques chez les patients atteints de maladies de la thyroïde.



RÉSUMÉ :

Titre : Les Manifestations Hématologiques Des Dysthyroïdies

Auteur : Najoua EL GHAYOUBI

Directeur de thèse : Professeur Azlarab MASRAR

Mots clés : Hypothyroïdie, Hyperthyroïdie, Anémie, Hémostase, Coagulopathie .

Les pathologies thyroïdiennes sont assez fréquentes dans la pratique médicale, et sont responsables de plusieurs anomalies érythrocytaires et hémostatique, Les hormones thyroïdiennes affectent l'hématopoïèse en agissant par un double mécanisme :

- elle favorisent les divisions mitotiques, et la prolifération des progéniteurs érythroïdes immatures par une action trophique directe sur des récepteurs érythroblastiques pour les hormones thyroïdiennes.

- et elle stimulent la sécrétion d'érythropoïétine en induisant l'expression du gène de l'érythropoïétine en réponse à une consommation accrue de l'oxygène.

L'hypothyroïdie peut provoquer diverses formes d'anémie, normochromique-normocytaire, hypochromique-microcytaire ou macrocytaire.

L'anémie normocytaire est due à l'absence de stimulation du développement des colonies érythroïdes par les hormones thyroïdiennes et la diminution du taux d'érythropoïétine et du 2,3-diphosphoglycerate érythrocytaire.

Tandis que, l'anémie microcytaire est généralement attribuée à la malabsorption du fer suite à sa polymérisation en cas d'achlorydrie observée chez les patients hypothyroïdiens, ou à la perte de fer par ménorragies chez les femmes.

L'anémie macrocytaire, par son tours s'explique par 3 situations : une malabsorption de la vitamine B12, des folates, ou une anémie pernicieuse associée .

Concernant les troubles de la coagulation, les plus fréquemment observés en cas d'hypothyroïdie manifeste sont les anomalies de l'hémostase primaire ressemblant à la maladie de von Willebrand acquise (VWD). qui se manifeste par une tendance hémorragique . Tandis qu'une tendance hypercoagulative a été observée plus fréquemment chez les patients atteints d'hypothyroïdie subclinique et d'hyperthyroïdie manifeste. Cette dernière est marquée par une activation endothéliale qui correspond à un état procoagulant.

Le traitement est basé essentiellement sur l'hormonothérapie thyroïdienne qui exerce un effet très important sur la normalisation des paramètres hématologiques en cas d'anémie, en plus des traitements étiologiques. Aussi, la plupart des anomalies de l'hémostase ont été décrit comme réversibles au maintien d'un état d'euthyroïdie.

En outre, le dysfonctionnement de la thyroïde est associer à un risque cardiovasculaires élevé, ainsi, il a été démontré que l'hyperthyroïdie augmente le risque de fibrillation auriculaire et de thrombose artérielle, bien que l'hypothyroïdie contribue à l'élévation de risque de maladie cardiovasculaire et de mortalité.

ABSTRACT :

Title : HAEMATOLOGICAL MANIFESTATIONS OF DYSTHYROIDISM

Author : Najoua EL GHAYOUBI

Thesis Director: Professor Azlarab MASRAR

Keywords : Hypothyroidism, Hyperthyroidism, Anemia, Hemostasis, Coagulopathy.

Thyroid pathologies are quite common in medical practice, and are responsible for several erythrocyte and hemostatic abnormalities.

Thyroid hormones affect hematopoiesis by acting through a dual mechanism:

- they promote mitotic divisions, and proliferation of immature erythroid progenitors through a direct trophic action on erythroblast receptors for thyroid hormones.
- and stimulate erythropoietin secretion by inducing erythropoietin gene expression in response to increased oxygen consumption.

Hypothyroidism can cause various forms of anemia, normochromic-normocytic, hypochromic-microcytic or macrocytic.

Normocytic anemia is due to the lack of stimulation of erythroid colony development by thyroid hormones and the decrease in erythropoietin and erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate levels.

Whereas, microcytic anemia is generally attributed to iron malabsorption following its polymerization in the case of achlorhydria observed in hypothyroid patients, or to iron loss through menorrhagia in women.

Macrocytic anemia can be explained by 3 situations: malabsorption of vitamin B12, folates, or associated pernicious anemia .

Regarding coagulation disorders, the most frequently observed in overt hypothyroidism are primary hemostasis abnormalities resembling acquired von Willebrand disease (VWD). which is manifested by a hemorrhagic tendency . Whereas a hypercoagulative tendency has been observed more frequently in patients with subclinical hypothyroidism and manifest hyperthyroidism. The latter is marked by endothelial activation corresponding to a procoagulant state.

Treatment is based mainly on thyroid hormone therapy, which has a very important effect on the normalization of hematological parameters in case of anemia, in addition to etiological treatments. Also, most of the abnormalities of hemostasis have been described as reversible when maintaining a state of euthyroidism.

In addition, thyroid dysfunction is associated with elevated cardiovascular risk, thus, hyperthyroidism has been shown to increase the risk of atrial fibrillation and arterial thrombosis, although hypothyroidism contributes to the elevated risk of cardiovascular disease and mortality.

ملخص :

العنوان : المظاهر الدموية لاضطراب الغدة الدرقية.

المؤلف : الغيوي نجوى

المشرف على الرسالة : الأستاذ عز العرب مسرار.

الكلمات الأساسية : فرط نشاط الغدة الدرقية، قصور الغدة الدرقية، فقر الدم، التخثر، تجلط الدم .

تعتبر أمراض الغدة الدرقية شائعة جداً في الممارسة الطبية ، وهي مسؤولة عن العديد من تشوهات كريات الدم الحمراء ومرفق .

تؤثر هرمونات الغدة الدرقية على تكون الدم من خلال العمل من خلال آلية مزدوجة:

- أنها تعزز الانقسامات الانقسامية ، وتكاثر أسلاف الكريات الحمر غير الناضجة من خلال تأثير مباشر على مستقبلات خلايا الدم الحمراء لهرمونات الغدة الدرقية.

- وتحفيز إفراز إريثروبويتين عن طريق تحفيز التعبير الجيني للإريثروبويتين استجابة لزيادة استهلاك الأكسجين.

يمكن أن يسبب قصور الغدة الدرقية أشكالاً مختلفة من فقر الدم، مثل فقر الدم سوي الصبغية ، أو فقر الدم صغير الخلايا ، أو ذو الخلايا الكبيرة.

يرجع فقر الدم سوي الصبغية إلى نقص تحفيز نمو مستعمرة الكريات الحمر بواسطة هرمونات الغدة الدرقية وانخفاض مستويات إريثروبويتين و 2،3-ثنائي فوسفوجليسيرات لكريات الدم الحمراء.

في حين أن فقر الدم صغير الخلايا يُعزى عمومًا إلى سوء امتصاص الحديد الذي لوحظ لدى مرضى قصور الغدة الدرقية ، أو إلى فقدان الحديد من خلال غزارة الطمث لدى النساء.

يمكن تفسير فقر الدم كبير الخلايا بثلاث حالات: سوء امتصاص فيتامين ب 12 ، وحمض الفوليك ، أو فقر الدم الخبيث المرتبط به.

فيما يتعلق باضطرابات التخثر ، فإن أكثر ما يُلاحظ في قصور الغدة الدرقية الاكلينيكي هو تشوهات الإرقاء الأولية التي تشبه مرض فون ويلبراند المكتسب (VWD). والذي يتجلى في النزعة النزفية. في حين لوحظ وجود ميل لفرط تخثر الدم بشكل متكرر في المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية تحت الإكلينيكي وفرط نشاط الغدة الدرقية. هذا الأخير يتميز بتنشيط بطاني يتوافق مع حالة محفز للتخثر.

يعتمد العلاج بشكل أساسي على العلاج بهرمونات الغدة الدرقية ، والذي له تأثير مهم جدًا على تطبيع المعلمات الدموية في حالة فقر الدم ، بالإضافة إلى علاج الحالة المسببة. أيضًا ، تم وصف معظم تشوهات الإرقاء على أنها قابلة للعكس عند العودة الى الحالة الطبيعية للغدة الدرقية.

بالإضافة إلى ذلك ، يرتبط ضعف الغدة الدرقية بارتفاع مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية ، وبالتالي ، فقد ثبت أن فرط نشاط الغدة الدرقية يزيد من خطر الإصابة بالرجفان الأذيني والتخثر الشرياني ، كما أن قصور الغدة الدرقية يساهم في ارتفاع مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية والوفيات.



Références

- [1] PCEM2 – MI6 – Régulation hormonale et Chronobiologie – Physiologie des hormones – Physiologie de la glande thyroïde Année 2006-2007. A. PÉREZ-MARTIN . Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes .
- [2] Ingrand J., À propos de l’exploration fonctionnelle thyroïdienne About thyroïd assays. *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 17 (2002) 165–171.
- [3] Pocock G, *Physiologie Humaine : les fondements de la médecine*, 2004 .
- [4] Lamia MAJDOUB, *LES DYSTHYROIDIES CHEZ L’ENFANT : LA PLACE DE LA CHIRURGIE*, 2012
- [5] Masson E. Structure et physiologie de la thyroïde [Internet]. EM-Consulte. [cité 1 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1303049/structure-et-physiologie-de-la-thyroide>
- [6] 4-Cours Endocrinologie et régulation des systèmes Chapitre 3 M1 TOXICOLOGIE 2020-2021 BOUBEKRI.pdf.
- [7] Pérez-Martin A. *Physiologie de la glande thyroïde*. 2007;9.
- [8] Vinzio S, Morel O, Schlienger J-L, Goichot B. Mécanismes d’action cellulaire des hormones thyroïdiennes. *La Presse Médicale* [Internet]. sept 2005 [cité 28 juill 2021];34(16):1147-52. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0755498205841417>
- [9] Jaeger M, Sloot YJE, Horst RT, Chu X, Koenen HJPM, Koeken VACM, et al. Thyrotrophin and thyroxine support immune homeostasis in humans. *Immunology* [Internet]. juin 2021 [cité 21 sept 2021];163(2):155-68. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imm.13306>

- [10] Physiologie2an-thyroide.pdf.
- [11] Mohamed mahmoud ely, PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE DES THYROIDITES MEDICAMENTEUSES CHU FES.2016
- [12] Bhuta DPP. THE STUDY OF ANEMIA IN HYPOTHYROIDISM WITH REFERENCE TO VITAMIN B12 DEFICIENCY. :113.
- [13] Kacem FH, Gargouri L, Ghorbel D, Mahfoudh A, Mnif M, Abid EM. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE D'UNE HYPOTHYROIDIE PRIMAIRE DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH OF PRIMARY HYPOTHYROIDISM. :9.
- [14] Martin C, Vallet B, Riou B. Physiologie humaine appliquée (2e édition). Arnette - John Libbey Eurotext; 2017. 914 p.
- [15] Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM), Item 248 : Hypothyroïdie. :2010-2011.
- [16] 16. S. Laboureau-Soares Barbosa, F. Boux de Casson, and V. Rohmer, "Exploration fonctionnelle de la glande thyroïde (en dehors de l'imagerie)," EMC - Endocrinol. - Nutr2007 (4):1–11
- [17] Joly M, Kuhn JM. Thyroïdites. De causes multiples, elles atteignent préférentiellement la femme. Rev Prat MG 1996; 10: 29-34.
- [19] Dolan JG.Panzer RJ, Black ER, Griner PF, editors. Hyperthyroidism and hypothyroidism .Diagnostic strategies for common medical problems. Philadelphia: American College of Physicians; 1991. p. 375-84.

- [20] Surks MI, Ocampo E. Subclinical thyroid disease. Am J Med 1996; 100: 217-23.
- [21] Profil immHajar MSELLEK, unobiologique des dysthyroïdies au CHU de Marrakech, 2016
- [22] American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology. AACE clinical practice guidelines for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. AACE ; 1996.
- [23] Kante Fanta, Frequence Des Dysthyroidies Dans Le Service De Medecine Et D'endocrinologie De L'hospital Du Mali 2016
- [24] 39Hyperthyroïdie.pdf [Internet]. [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.medecinesfax.org/useruploads/files/39Hyperthyroi%CC%88die.pdf>
- [25] Collège des enseignants d'endocrinologie
http://www.s fendocrino.org/article/246/polycopie-des-enseignants-en_endocrinologie-diabete-et-maladies-metaboliques-2eme-edition-2011
- [26] Hyperthyroïdie (246) Professeur Olivier CHABRE Faculté de Médecine de Grenoble, Janvier 2003 (Mise à jour février 2005)
- [27] Wémeau JL., Les maladies de la thyroïde, Elsevier Masson Paris (2010), 186 pages, passim.

- [28] Nandakumar SK, Ulirsch JC, Sankaran VG. Advances in understanding erythropoiesis: evolving perspectives. Br J Haematol [Internet]. avr 2016 [cité 3 août 2021];173(2):206-18. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.13938>
- [29] Lekehal PB. Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines. :136.
- [30] Hématologie, Médecine Sorbonne Université.:<http://www.chups.jussieu.fr/polys/hemato/POLY.Chp.10.html>
- [31] Gompel A. Ménopause précoce et risque vasculaire. :2.
- [32] Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: <https://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/20-erythropoiese>
- [33] Cours_2_IAP_tf. L'HEMATOPOÏÈSE.
- [34] Hematopoiese normale.pdf.
- [35] Hassani IE-. Anémies des dysthyroïdies. REVUE DE SYNTHÈSE. 2015;4:5.
- [36] Effect of Thyroid Dysfunctions on Blood Cell Count and Red Blood Cell.pdf.

- [37] Fein HG, Rivlin RS. Anemia in Thyroid Diseases. *Medical Clinics of North America* [Internet]. sept 1975 [cité 6 août 2021];59(5):1133-45. Disponible sur:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025712516319630>
- [38] Ahmed SS, Mohammed AA. Effects of thyroid dysfunction on hematological parameters: Case controlled study. *Annals of Medicine and Surgery* [Internet]. sept 2020 [cité 29 juill 2021];57:52-5. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2049080120301825>
- [39] Omar S, Taieb SH, Kanoun F, Hamami MB, Kamoun S, Romdhane NB, et al. Les Anomalies Erythrocytaires au cours des Dysthyroïdies. *LA TUNISIE MEDICALE*. 2010;88:6.
- [40] Nicholas Dainiak, David Sutter, and Sandra Kreczk , L-Triiodothyronine Augments Erythropoietic Growth Factor Release From Peripheral Blood and Bone Marrow Leukocyte.1986
- [41] D. W. GOLDE, N. BERSCH, I. J. CHOPRA AND M. J. CLIN. Thyroid Hormones Stimulate Erythropoiesis in Vitro.1977
- [42] Grymuła K, Paczkowska E, Dziedziejko V, Baśkiewicz-Masiuk M, Kawa M, Baumert B, et al. The influence of 3,3',5-triiodo-l-thyronine on human haematopoiesis. *Cell Prolif* [Internet]. juin 2007 [cité 6 juin 2021];40(3):302-15. Disponible sur:
<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2184.2007.00435.x>
- [43] Szczepanek-Parulska E, Hernik A, Ruchała M. Anemia in thyroid diseases. *Polish Archives of Internal Medicine* [Internet]. 28 mars 2017 [cité 5 août 2021]; Disponible sur: <http://pamw.pl/en/node/3985>

- [44] Mehmet E, Aybike K, Ganidagli S, Mustafa K. Characteristics of anemia in subclinical and overt hypothyroid patients. *Endocr J* [Internet]. 2012 [cité 11 août 2021];59(3):213-20. Disponible sur: https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/59/3/59_EJ11-0096/_article
- [45] Anémie [Internet]. [cité 13 août 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/health-systems-governance>
- [46] Ahmed SS, Mohammed AA. Effects of thyroid dysfunction on hematological parameters: Case controlled study. *Annals of Medicine and Surgery* [Internet]. sept 2020 [cité 2 sept 2021];57:52-5. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2049080120301825>
- [47] RIOUCH Btihal, LES ANEMIES CHEZ LES PATIENTS HYPOTHYROÏDIENS 2019.
- [48] Iddah MA, Macharia BN, Ng'wena AG, Keter A, Ofulla AVO. Thyroid Hormones and Hematological Indices Levels in Thyroid Disorders Patients at Moi Teaching and Referral Hospital, Western Kenya. *ISRN Endocrinology* [Internet]. 15 avr 2013 [cité 2 sept 2021];2013:1-6. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/385940/>
- [49] Allison, R. J., and Curtis, A. C.: Vitiligo and pernicious anemia. *Arch. Dermatol.*, 72:407, 1955.
- [50] Kiely, J. M., Purnell, D. C., and Owen, C. A.: Erythrokinetics in myxedema. *Ann. Intern. Med.*, 67:533,1967.
- [51] Wintrobe, M. M., Lee, G. R., Boggs, D. R., et al.: *Clinical Hematology*. Philadelphia, Lea and Febiger, 7th ed., 1974

- [52] Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cité 10 sept 2021]. Disponible sur:
<https://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/26-physiologie-du-globule-rouge>
- [53] FMPMC-PS - Structures fonctions - Objectifs au cours de Révisions Biochimie PCEM2 Révisions Biochimie métabolique [Internet]. [cité 10 sept 2021]. Disponible sur:
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/SFbioch/POLY.Chp.3.3.html>
- [54] Item 297 : Orientation diagnostique devant une anémie. :21.
- [55] 3 anemias.pdf [Internet]. [cité 2 sept 2021]. Disponible sur:
<https://www.medecinesfax.org/useruploads/files/3%20anemias.pdf>
- [56] Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M, Wagdy M, Soliman N. Chronic anemia and thyroid function. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis* [Internet]. 28 avr 2017 [cité 25 août 2021];88(1). Disponible sur:
<https://doi.org/10.23750/abm.v88i1.6048>
- [57] Omar S, Taieb SH, Kanoun F, Hamami MB, Kamoun S, Romdhane NB, et al. Les Anomalies Erythrocytaires au cours des Dysthyroïdies. *LA TUNISIE MEDICALE*. 2010;88:6.
- [58] Streuli R, Rhyner K. Makrozytäre Anämie mit Folsäuremangel bei Hypothyreose. *Dtsch med Wochenschr* [Internet]. juin 1978 [cité 25 août 2021];103(22):936-9. Disponible sur: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0028-1104802>

- [59] Bashboosh NN. CORRELATION BETWEEN HYPOTHYROIDISM AND IRON DEFICIENCY ANEMIA IN FEMALE PATIENTS. WJPPS [Internet]. 1 juill 2017 [cité 12 août 2021];80-9. Disponible sur: http://wjpps.com/wjpps_controller/abstract_id/7280
- [60] 60. Gogoi M, Sen AK, Baruah SM. Clinical study of anemia in rheumatoid arthritis. J Assoc Physicians India. 2016; 64: 151
- [62] 3 anemias.pdf [Internet]. [cité 4 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.medecinesfax.org/useruploads/files/3%20anemias.pdf>
- [63] Jabbar A, Yawar A, Waseem S, Wasim S, Islam N, Ul Haque N, et al. Vitamin B12 deficiency common in primary hypothyroidism. J Pak Med Assoc. mai 2008;58(5):258-61.
- [64] Dr J. Barro (DMCPRU), Dr A. Casini (Service d'hématologie), Dr K. Samii (Service d'hématologie), anemie_ HUG, 2013
- [65] Vescovi PP, Favalaro E, Lippi G, Garofano M, Montagnana M, Manzato F, et al. The Spectrum of Coagulation Abnormalities in Thyroid Disorders. Semin Thromb Hemost [Internet]. févr 2011 [cité 7 juin 2021];37(01):007-10. Disponible sur: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0030-1270065>
- [66] Ordookhani A, Burman KD. Hemostasis in Hypothyroidism and Autoimmune Thyroid Disorders. Int J Endocrinol Metab [Internet]. 9 mars 2017 [cité 18 sept 2021];In press(In press). Disponible sur: <https://sites.kowsarpub.com/ijem/articles/14628.html>

- [67] Franchini M, Montagnana M, Manzato F, Vescovi P. Thyroid Dysfunction and Hemostasis: An Issue Still Unresolved. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. avr 2009 [cité 16 sept 2021];35(03):288-94. Disponible sur: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0029-1222607>
- [68] Squizzato A, Romualdi E, Büller HR, Gerdes VEA. Thyroid Dysfunction and Effects on Coagulation and Fibrinolysis: A Systematic Review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1 juill 2007 [cité 16 sept 2021];92(7):2415-20. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jcem/article/92/7/2415/2597964>
- [69] Erem C. Coagulation and fibrinolysis in thyroid dysfunction. *Endocr* [Internet]. août 2009 [cité 16 sept 2021];36(1):110-8. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s12020-009-9185-z>
- [70] Elbers et al. - 2018 - The influence of thyroid function on the coagulati.pdf.
- [71] P0172009.pdf [Internet]. [cité 18 sept 2021]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/14296/P0172009.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- [72] de Revel T, Doghmi K. Physiologie de l'hémostase. *EMC - Dentisterie* [Internet]. 1 févr 2004 [cité 14 sept 2021];1(1):71-81. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1762566103000072>

- [73] Mhamed HARIF, Hemostase De la Physiologie à la Pathologie.
- [74] Burggraaf J, Lalezari S, Emeis JJ, et al. Endothelial function in patients with hyperthyroidism before and after treatment with propranolol and thiamazol. *Thyroid* 2001;2:153 - 160.
- [75] Franchini M, de Gironcoli M, Lippi G, et al. Efficacité de la desmopressine comme prophylaxie chirurgicale chez les patients atteints de la maladie de von Willebrand acquise subissant une chirurgie de la thyroïde. *Haemo-philia* 2002;8:142-144
- [76] Franchini M. Hemostatic changes in thyroid diseases. *Hematology* [Internet]. juin 2006 [cité 16 sept 2021];11(3):203-8. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10245330600667591>
- [77] Marongiu F, Barcellona D, Mameli A, Mariotti S. Thyroid Disorders and Hypocoagulability. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. févr 2011 [cité 21 sept 2021];37(01):011-6. Disponible sur: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0030-1270066>
- [78] Panzer S, Haubstock A, Minar E. Platelets in hyperthyroidism: studies on platelet counts, mean platelet volume, ¹¹¹-indium-labeled platelet kinetics, and platelet-associated immunoglobulins G and M. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 1990;70(2):491-6.
- [79] Kurata Y, Nishioeda Y, Tsubakio T, Kitani T. Thrombocytopenia in Graves' disease: effect of T3 on platelet kinetics. *Acta Haematol.* 1980;63(4):185-90.

- [80] Bizzaro N. Familial association of autoimmune thrombocytopenia and hyperthyroidism. *Am J Hematol* [Internet]. avr 1992 [cité 21 sept 2021];39(4):294-8. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.2830390411>
- [81] PurpuraThrombopeniqueImmunologique-FRfrPub784v01.pdf [Internet]. [cité 22 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/PurpuraThrombopeniqueImmunologique-FRfrPub784v01.pdf>
- [82] Audia S, Lorcerie B, Godeau B, Bonnotte B. Physiopathologie du purpura thrombopénique immunologique. *La Revue de Médecine Interne* [Internet]. 1 juin 2011 [cité 22 sept 2021];32(6):350-7. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866310007496>
- [83] Marshall JS, Weisberger AS, Levy RP. Coexistent idiopathic thrombocytopenic purpura and hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1967;67:411–414
- [84] Franchini M. Hemostasis and thyroid diseases revisited. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 1 oct 2004 [cité 22 sept 2021];27(9):886-92. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/BF03346287>
- [85] Erem C. Thyroid disorders and hypercoagulability. *Semin Thromb Hemost.* févr 2011;37(1):17-26.
- [86] Stuijver DJ, van Zaane B, Romualdi E, Brandjes DP, Gerdes VE, Squizzato A. The effect of hyperthyroidism on procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic factors: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2012; 108: 1077–88.

- [87] Dorr M, Robinson DM, Wallaschofski H, Schwahn C, John U, Felix SB, Volzke H. Low serum thyrotropin is associated with high plasma fibrinogen. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 530–4 .
- [88] Coban E, Aydemir M, Yazicioglu G, Ozdogan M. Endothelial dysfunction in subjects with subclinical hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 197–200.
- [89] Lippi G, Franchini M, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC, Favaloro EJ. Hyperthyroidism is associated with shortened APTT and increased fibrinogen values in a general population of unselected outpatients. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 28: 362–5.
- [90] Burggraaf J, Lalezari S, Emeis JJ, Vischer UM, de Meyer PH, Pijl H, Cohen AF. Endothelial function in patients with hyperthyroidism before and after treatment with propranolol and thiamazole. *Thyroid* 2001; 11: 153–60.
- [91] Akinci B, Demir T, Comlekci A, Yener S, Ozcan MA, Karaoglu O, Yuksel F, Secil M, Yesil S. Effect of levothyroxine suppression therapy on plasma thrombin activatable fibrinolysis inhibitor antigen levels in benign thyroid nodules. *Med Princ Pract* 2011; 20: 23–8.
- [92] Hieber M, von Kogeneck C, Weiller C, Lambeck J. Thyroid Diseases Are an Underestimated Risk Factor for Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *Front Neurol* [Internet]. 22 oct 2020 [cité 20 sept 2021];11:561656. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.561656/full>

- [93] Verberne HJ, Fliers E, Prummel MF, Stam J, Brandjes DP, Wiersinga WM. Thyrotoxicosis as a predisposing factor for cerebral venous thrombosis. *Thyroid* 2000; 10: 607–10.
- [94] Elbers LPB, Fliers E, Cannegieter SC. The influence of thyroid function on the coagulation system and its clinical consequences. *J Thromb Haemost* [Internet]. avr 2018 [cité 16 sept 2021];16(4):634-45. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jth.13970>
- [95] Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994;331(19):1249–1252
- [96] Sawin CT. Subclinical Hyperthyroidism and Atrial Fibrillation. *Thyroid* [Internet]. juin 2002 [cité 16 sept 2021];12(6):501-3. Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/105072502760143881>
- [97] 97. S. Guldiken, M. Demir, B. Turgut, B.U. Altun, E. Arıkan, M. Kara, Global fibrinolytic capacity in patients with subclinical hypothyroidism. *Endocr. J.* 52, 363–367 (2005)
- [98] C. Erem, Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity. *Clin. Endocrinol.* 64, 323–329 (2006)
- [99] C.H. Shih, S.L. Chen, C.C. Yen, Y.H. Huang, C.D. Chen, Y.S. Lee, K.H. Lin, Thyroid hormone receptor dependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins. *Endocrinology* 145, 2804–2814 (2004)

- [100] Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489–99. doi: 10.1210/jcem.87.2.8182. [PubMed: 11836274]
- [101] Franchini M, Zugni C, Veneri D, Gandini G, Lippi G, Manzato F, et al. High prevalence of acquired von Willebrand's syndrome in patients with thyroid diseases undergoing thyroid surgery. 2004;6.
- [102] Briat A, Tapon-Bretonnière J. Le syndrome de Willebrand acquis. *Hématologie* [Internet]. 1 mars 2005 [cité 18 sept 2021];11(2):111-6. Disponible sur: http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/le_syndrome_de_willebrand_acquis_265703/article.phtml?tab=text
- [103] Rauch A. Protéolyse du facteur Willebrand et cardiopathies à forces de cisaillement élevées: nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques. *santé publique*. 2014;257.
- [104] RESERVES IU-TD. Orphanet: Maladie de von Willebrand [Internet]. [cité 18 sept 2021]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=903
- [105] E. Marqusee, S.J. Mandel, The blood in hypothyroidism, in Werner & Ingbar's *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*, 8th edn., ed. by L.E. Braverman, R.D. Utiger (Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000), pp. 800–803

- [106] Sjoberg RJ, Kidd GS, Swanson EW, O'Barr TP, Corby DG, Hofeldt FD. Effects of hypothyroidism and short-term aging on whole blood thromboxane and arterial prostacyclin synthesis. *J Lab Clin Med.* nov 1987;110(5):576-82.
- [107] Gullu S, Sav H, Kamel N. Effects of levothyroxine treatment on biochemical and hemostasis parameters in patients with hypothyroidism. *eur j endocrinol* [Internet]. mars 2005 [cité 19 sept 2021];152(3):355-61. Disponible sur: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/152/3/1520355.xml>
- [108] Endo Y. Relationship between Thyroid Function and Platelet Counts. *Acta Haematol* [Internet]. 1985 [cité 19 sept 2021];74(1):58-9. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/206168>
- [109] Rondeau G. Dysthyroïdies subcliniques quand un peu devient assez. 2012;47:6.
- [110] Arnaout MA, Awidi AS, el-Najdawi AM, Khateeb MS, Ajlouni KM. Arginine-vasopressin and endothelium-associated proteins in thyroid disease. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1992;126(5):399–403. [PubMed: 1621482].
- [111] Kaliebe H. Autochthone Sinusthrombose bei einem Falle von Morbus Basedow und Tabes. *Med Klin.* 1913;2:1929.
- [112] Guldiken S, Demir M, Turgut B, Altun BU, Arikan E, Kara M. Global fibrinolytic capacity in patients with subclinical hypothyroidism. *Endocr J* 2005;52:363–367

Serment d'Hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,
je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- ❖ *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- ❖ *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- ❖ *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- ❖ *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- ❖ *Les médecins seront mes frères.*
- ❖ *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- ❖ *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- ❖ *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.





قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ❖ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ❖ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ❖ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضمير يهتدي وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- ❖ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ❖ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ❖ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ❖ وأن أقوم بواجبي نحو مرضائي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ❖ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ❖ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ❖ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.

والله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة

سنة : 2021

رقم: 387

المظاهر الدموية لاضطراب الغدة الدرقية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة نجوى الغيوي
المزادة في 20 شتنبر 1994

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : فرط نشاط الغدة الدرقية؛ قصور الغدة الدرقية؛ التخثر؛ تجلط الدم؛ فقر الدم.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيدة سعاد بنكيران أستاذة في علم الدم البيولوجي
مشرف	السيد عز العرب مسرار أستاذ في علم الدم البيولوجي
عضو	السيد عبد الله دامي أستاذ في الكيمياء الحيوية والكيمياء
عضو	السيد أنس جعايدي أستاذ في علم الدم البيولوجي