

**République Algérienne Démocratique et Populaire**

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche scientifique

Université Blida 1



Faculté Des Science De La Nature Et De La Vie

Département Sciences alimentaires

Laboratoire de Recherche Sciences, Technologies Alimentaires et  
Développement Durable

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de master en

Spécialité : **Nutrition et Diététique Humaine**

Filière : **Sciences Alimentaires**

Domaine : **Sciences de la Nature et de la Vie**

**Thème :**

**Prévalence de l'hypothyroïdie, facteurs de risque et relation avec  
le statut en magnésium (Cas de la région de Blida)**

**Présenté par :**

**BOUHADJAR Majda**

Devant le jury composé de :

<b>OUSSADOU Larbi</b>	<b>MAA</b>	<b>U. Blida 1</b>	<b>Président</b>
<b>BOULKOUR Soraya</b>	<b>MCB</b>	<b>U. Blida 1</b>	<b>Examinatrice</b>
<b>DJERDJAR Louiza</b>	<b>MAB</b>	<b>U. Blida 1</b>	<b>Promotrice</b>

Promotion 2021-2022

## **Remerciements**

*Au terme de ce travail, je tiens à remercier Dieu le tout puissant de m'avoir donné le courage, la volonté et la patience pour achever ce travail.*

*Ma très chère promotrice **Dr. Djerdjar. L** qui m'a honoré de m'encadrer, je tiens à vous exprimer mes remerciements les plus sincères pour m'avoir choisi et confié ce travail. Votre dévouement, votre disponibilité, votre aide inestimable, votre soutien moral durant toute la période du déroulement de mon travail, votre compréhension ainsi que vos hautes qualités humaines m'ont profondément touchée j'espère que ce petit travail témoigne ma profonde reconnaissance et ma haute considération.*

*Ma sincère gratitude à **Dr. Oussadou. L** je vous remercie monsieur pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider mon travail et d'apporter votre regard critique à ce travail, je suis ravie que vous ayez accepté d'intégrer ce jury, soyez sûr de ma respectueuse admiration.*

*Mes profonds respectueux remerciements s'adressent à **Dr. Boulkour. S** qui a accepté d'examiner mon travail, merci pour le temps que vous m'aviez consacré. Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté d'évaluer ce mémoire.*

*Je tiens à remercier vivement **Dr Guermi. A**, d'avoir accepté de m'accueillir dans son laboratoire privé, pour ses orientations et à tous les membres du personnel qui ont mis tout en œuvre pour que cette étude se déroule dans les meilleures conditions possibles.*



## ***Dédicaces***

*Je dédie mon travail à ma mère qui a toujours été là pour moi, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études et qui m'a donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance et pour son dévouement et pour avoir réussi à être encore mon modèle. J'espère qu'elle trouvera dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour.*

*A mon père pour sa présence et pour son soutien indéfectible et son encouragement interminable.*

*A mon très cher frère et ma chère sœur pour avoir atténué mes inquiétudes et prolongé mes joies durant ces derniers mois.*

*A mon amie Ourabah Nassiba pour son soutien moral et pour son temps et ses efforts fournis et pour nos moments de joie inoubliables. J'ai eu la chance de te rencontrer merci d'être au petit soin.*

*A mes enseignants qui ont contribué à mon soutien scolaire.*

***Celui qui veut réussir doit apprendre à combattre, persévérer et souffrir.***

***Majda***

## **RESUME :**

L'hypothyroïdie est l'une des maladies les plus fréquentes dans le monde. Afin de déterminer la prévalence, les facteurs de risques de cette affection et analyser sa relation avec le statut en magnésium, nous avons mené une étude épidémiologique descriptive transversale prospective et multicentrique portant sur 103 sujets appartenant à la région de Blida durant la période entre le 15 janvier et le 03 avril 2022. Un dosage de la TSH a été effectué pour l'ensemble de la population. Cependant, 86 sujets seulement ont bénéficié d'un dosage de la T3, T4 et de magnésium. Notre étude comporte également un questionnaire permettant l'identification des facteurs de risque.

Notre population comportait 32 hommes (31.07%) et 71 femmes (68.93%), une prédominance féminine a été constatée ( $P < 0.05$ ), l'âge moyen de l'échantillon est de  $35,5 \pm 11,22$  ans avec un IMC moyen de  $21,03 \pm 3,53$  Kg/ m<sup>2</sup>. La concentration moyenne de la TSH oscille autour d'une valeur moyenne de  $5,9 \pm 3,6$   $\mu$ UI/ml. La prévalence de l'hypothyroïdie est de 45,63%, elle était significativement élevée chez le sexe féminin ( $P = 0.000$ ). La forme subclinique représentait 29.8% des cas. Le seul facteur de risque identifié en analyse multivariée étant le milieu rural (OR ajusté = 3.86 ;  $p = 0,039$ ).

L'hypomagnésémie touche environ 21% de la population incluse avec une concentration moyenne de  $18.4 \pm 2.72$  mg/l. Une corrélation négative hautement significative a été observée entre la concentration en TSH et la magnésémie ( $R = -0.790$  ;  $P = 0.000$ ).

Une corrélation positive hautement significative a été démontrée entre la concentration de la T3, T4 et le statut en magnésium avec ( $R = 0.765$  ;  $P = 0.000$ ), ( $R = 0.746$  ;  $P = 0.000$ ) respectivement. Cependant, aucun lien significatif n'a été établie entre la TSH et l'âge ( $R = 0.067$  ;  $P = 0.54$ ), de même pour la TSH et l'IMC ( $R = 0.303$  ;  $P = 0.05$ ).

L'hypothyroïdie est une affection fréquente dans la population de Blida, il s'avère que La magnésémie est un facteur déterminant qui affecte la fonction thyroïdienne. Il conviendrait en urgence de tracer un programme de dépistage de l'hypothyroïdie qui prend en compte le statut en magnésium de l'organisme.

**Mots clés :** Hypothyroïdie, TSH, prévalence, hormones thyroïdiennes, Mg, Blida.

## **ABSTRACT:**

Hypothyroidism is one of the most common diseases in the world. In order to determine the prevalence, risk factors of this affection and analyze the existing association between hypothyroidism and the status of magnesium, we have conducted a prospective, multicenter, cross-sectional, descriptive epidemiological study of 103 subjects from Blida region during the period from January 15 to April 3, 2022. A TSH test was performed for the entire population. However, only 86 subjects had T3, T4 and magnesium measurements. Our study also included a questionnaire permitting the identification of risk factors (risk factors identification).

Our population was composed of 32 men (31.07%) and 71 women (68.93%), a female predominance was noticed ( $P < 0.05$ ), the median age of the population was  $35.5 \pm 11.22$  years with a median BMI of  $21.03 \pm 3.53$  kg/m<sup>2</sup>. The mean TSH concentration oscillates around a median value of  $5.9 \pm 3.6$   $\mu$ IU/ml. The prevalence of hypothyroidism was 45.63%, it was significantly high for women group ( $P = 0.000$ ). The subclinical form represented 29.8% of cases. The only risk factor identified in multi-variate analysis was rural residence (adjusted OR = 3.86;  $P = 0.039$ ).

Hypomagnesemia affects about 21% of the included patients with a mean concentration of  $18.4 \pm 2.72$  mg/l. A highly significant negative correlation was observed between TSH concentration and magnesium ( $R = -0.790$ ;  $P = 0.000$ ).

A highly significant positive correlation was demonstrated between T3, T4 concentration and magnesium status with ( $R = 0.765$ ;  $P = 0.000$ ), ( $R = 0.746$ ;  $P = 0.000$ ) respectively. However, no significant relationship was found between TSH and age ( $R = 0.067$ ;  $P = 0.54$ ), nor for TSH and BMI ( $R = 0.303$ ;  $P = 0.05$ ).

Hypothyroidism is a frequent affection in the population of Blida, it appears that Magneseemia is a determinant factor affecting thyroid function. A screening programme for hypothyroidism that takes into account the body's magnesium status should be developed as a matter of urgency.

**Key words:** Hypothyroidism, TSH, prevalence, thyroid hormones, Mg, Blida.

## الملخص

يعد قصور الغدة الدرقية احد اكثر الامراض شيوعا في العالم. بغرض تقدير معدل انتشار وعوامل الخطر المتعلقة بهذا المرض وتحديد علاقته بمعدلات المغنزيوم في الجسم، أجرينا تحقيقا وبأيا وصفا استطلاعيا متعدد المراكز على 103 شخص ينتمون الى ولاية البليدة. تم اجراء فحص الهرمون المنشط للدرقية لجميع المشاركين في هذه الدراسة، بينما استقاد 86 منهم فقط من فحص هرمونات الغدة الدرقية والمغنزيوم. تتضمن دراستنا ايضا استبياننا يسمح بتحديد عوامل الخطر.

شملت العينة التي اجريت عليها الدراسة 32 رجل (31,03%) و71 امراة (68,93%) لوحظت غلبة الاناث (نسبة الأرجحية اقل من 0,05) يبلغ متوسط العمر  $35,5 \pm 11,22$  سنة، متوسط مؤشر كتلة الجسم يقارب  $21,03 \pm 3,53$  كغ/متر<sup>2</sup>، معدل تركيز الهرمون المنشط للدرقية كان بقيمة  $5,9 \pm 3,6$  ميكرو وحدة دولية. بلغت نسبة انتشار قصور الغدة الدرقية 45,63% كانت عالية بشكل ملحوظ عند النساء (قيمة الإحتمالية = 0,000)، 29,8% من الحالات كانت بدون اعراض. عامل الخطر الوحيد الذي تم تم تعيينه في التحليل متعدد المتغيرات هو البيئة الريفية (نسبة الأرجحية = 3,86 وقيمة الإحتمالية = 0,039).

نقص المغنزيوم مس 21% من العينة المدروسة مع معدل تركيز يصل الى  $18,4 \pm 2,72$  مغ/ل. لوحظ وجود علاقة عكسية ذات دلالة احصائية بين تركيز الهرمون المحفز للغدة الدرقية و مستويات المغنزيوم في الدم (معامل الارتباط = -0,790 وقيمة الاحتمالية = 0,000).

تم اثبات وجود علاقة طردية ذات دلالة احصائية عالية بين تراكيز هرمونات الغدة الدرقية ثلاثي يود الثيرونين والثيروكسين مع معدلات المغنزيوم (معامل الارتباط = 0,765 وقيمة الاحتمالية = 0,000)، (معامل الارتباط = 0,746 وقيمة الاحتمالية = 0,000) على التوالي.

بينما لم يلاحظ أي رابط ذات دلالة احصائية بين الهرمون المنشط للدرقية و العمر، (معامل الارتباط = 0,06 وقيمة الاحتمالية = 0,54) نفس الامر بين تركيز الهرمون المنشط للدرقية و مؤشر كتلة الجسم (معامل الارتباط = 0,303 وقيمة الاحتمالية = 0,05)

قصور الغدة الدرقية هو مرض منتشر لدى سكان ولاية البليدة، اتضح كذلك من خلال هذه الدراسة ان المغنزيوم هو عامل محدد يؤثر على و وظيفة الغدة الدرقية. سيكون من الملح وضع برنامج لتشخيص قصور الغدة الدرقية ياخذ بعين الاعتبار مستويات المغنيزيوم في الجسم.

**الكلمات المفتاحية:** قصور الغدة الدرقية، الهرمون المنشط للدرقية، معدل انتشار، هرمونات الغدة الدرقية، المغنزيوم، البليدة.

## **SOMMAIRE**

## SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE .....	1
I- REVUE DE LA LITTERATURE.....	4
CHAPITRE 1 : LA THYROIDE : GENERALITES ET ASPECTS PHYSIOLOGIQUE	
.....	5
1. Anatomie .....	6
2. Physiologie .....	7
3. Thyroid Stimulating-Hormone.....	11
4. Iode .....	11
5. Régulation des hormones thyroïdienne .....	12
6. Transport des hormones thyroïdiennes .....	13
7. Rôles des hormones thyroïdiennes .....	13
CHAPITRE 2 : DYSTHYROIDIES .....	16
1. Définition de dysthyroïdies .....	17
2. Types de dysthyroïdies .....	17
3. Formes d'hypothyroïdie .....	21
4. Diagnostic.....	22
5. Symptômes .....	23
6. Traitement .....	24
7. Données épidémiologiques .....	24
CHAPITRE 3 : GENERALITES SUR LE MAGNESIUM .....	29
1. Définition et structure .....	30
2. Homéostasie du Magnésium .....	30
3. Propriétés biochimiques du magnésium.....	31
4. Sources alimentaires du magnésium.....	32
5. Statut en magnésium .....	33
6. Épidémiologie de la carence en Magnésium.....	34



7. Magnésium et santé humaine .....	35
II - SUJETS, MATERIEL ET METHODES .....	38
1. Type, région et période de l'étude .....	39
2. Considérations éthiques.....	39
3. Echantillonnage.....	39
4. Prélèvements sanguins et traitement des échantillons.....	40
5. Recueil des données.....	40
6. Dosages biologiques .....	41
7. Analyses statistiques .....	45
III – RESULTATS ET INTERPRETATIONS .....	48
2. Caractéristiques de la population incluse .....	49
3. Résultats du bilan thyroïdien .....	53
4. Manifestations cliniques .....	56
5. Statut en Mg .....	56
6. Relations entre la magnésémie et hormones thyroïdiennes.....	57
7. Résultats de l'analyse bi-variée par régression logistique simple .....	59
8. Analyse multi –variée.....	60
IV- DISCUSSION GENERALE.....	61
1. Biais et limites de l'étude .....	62
2. Prévalence de l'hypothyroïdie.....	62
3. Manifestations cliniques .....	64
4. Facteurs de risque de l'hypothyroïdie.....	65
5. Statut en Mg .....	69
6. Magnésium et bilan thyroïdien .....	70
V- CONCLUSIONS, RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES .....	72

**LISTE DES TABLEAUX :**

<b>Tableau 1</b> : Propriétés biochimiques du magnésium .....	31
<b>Tableau 2</b> : Valeurs de référence de la TSH .....	43
<b>Tableau 3</b> : Répartition des sujets selon le milieu d'habitat et le tabagisme .....	51
<b>Tableau 4</b> : Répartition de l'effectif selon les facteurs pathologiques .....	52
<b>Tableau 5</b> : Répartition selon des facteurs médicamenteux et chirurgicaux .....	52
<b>Tableau 6</b> : Répartition de l'effectif selon la fréquence de consommation des aliments contenant l'iode .....	53
<b>Tableau 7</b> : Comparaison de la concentration moyenne de la TSH entre les groupes d'âge .....	54
<b>Tableau 8</b> : Comparaison de la concentration moyenne de la TSH entre les deux sexes .....	55
<b>Tableau 9</b> : Résultats de l'analyse descriptive du bilan thyroïdien des sujets ....	56
<b>Tableau 10</b> : Manifestations cliniques de la population incluse .....	56
<b>Tableau 11</b> : Corrélations de Spearman entre la TSH et variables quantitative ...	59
<b>Tableau 12</b> : Résultats de l'analyse bi-variée.....	60

## **LISTE DES FIGURES :**

<b>Figure 1 :</b> Vue macroscopique postérieure de la thyroïde .....	6
<b>Figure 2 :</b> Histologie de la thyroïde .....	7
<b>Figure 3 :</b> Structures de la T4 et de la T3, avec les positions de l'iode.....	9
<b>Figure 4 :</b> Représentation schématique des étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes.....	10
<b>Figure 5 :</b> Schéma de la régulation de la sécrétion thyroïdienne .....	13
<b>Figure 6 :</b> Statut mondial de l'iode et iodation obligatoire du sel.....	21
<b>Figure 7 :</b> Carte de la prévalence de l'hypothyroïdie dans différentes régions du globe .....	26
<b>Figure 8 :</b> Prévalence de l'hypothyroïdie rapportée dans certains pays .....	28
<b>Figure 9 :</b> Homéostasie du Mg dans le corps humain.....	31
<b>Figure 10 :</b> Sources alimentaires du Mg.....	32
<b>Figure 11 :</b> Impact de l'hypomagnésémie .....	34
<b>Figure 12 :</b> Représentation schématique du rôle du Mg dans différentes activités biologiques de l'organisme y compris la fonction thyroïdienne .....	37
<b>Figure 13 :</b> Echantillon prélevé dans un tube sec après une centrifugation .....	40
<b>Figure 14 :</b> Appareil utilisé pour la centrifugation.....	41
<b>Figure 15 :</b> Automate Bechman Coulter utilisé pour le dosage du TSH .....	42
<b>Figure 16 :</b> Automate mini vidas utilisée pour le bilan hormonal .....	44
<b>Figure 17 :</b> Automate Mindray utilisé pour le dosage du Mg .....	45
<b>Figure 18 :</b> Diagramme décrivant le déroulement de notre étude.....	47
<b>Figure 19 :</b> Répartition de la population selon le sexe.....	49
<b>Figure 20 :</b> Répartition de la population selon les catégories d'âges .....	50

<b>Figure 21</b> : Distribution de la population selon l'IMC .....	51
<b>Figure 22</b> : Répartition selon les niveaux de la TSH .....	54
<b>Figure 23</b> : Statut en TSH et sexe .....	55
<b>Figure 24</b> : Répartition de l'effectif (%) selon le statut en Mg .....	57
<b>Figure 25</b> : Relation entre la concentration en TSH et magnésium .....	57
<b>Figure 26</b> : Relation entre le statut en Mg et la T3 sérique .....	58
<b>Figure 27</b> : Corrélation entre la T4 sérique et la magnésémie.....	58

## **LISTE DES ABREVIATIONS :**

### ***A***

**AFMT** : Antécédents familiaux de maladie de la thyroïde

**AIT** : Apical Iodide Transporter

**ATPO** : Anticorps anti-ThyroPeroxidase

### ***B***

**BLAH** : La branche large ascendante de l'anse de Henlé

### ***D***

**D1** : La déiodinase de type 1

**D2** : La déiodinase de type 2

**D3** : La déiodinase de type 3

**DIT** : La di-iodotyrosine

**DS** : Différence significative

**DNS** : Différence non significative

### ***E***

**ELFA**: Enzyme Linked Fluorescent Assay

**EGTA** : Ethylène glycol tetra acétique acide

### ***H***

**HPA- axis**: Hypothalamic pituitary adrenal-axis

**HT** : Hormones thyroïdiennes

### ***I***

**IMC** : Indice de masse corporelle

### ***M***

**MAI** : Maladie auto-immune

**MIT** : La mono-iodotyrosine

*N*

**NMDA:** N-methyl-D-aspartate.

*O*

**OR :** Odds-ratio

*S*

**Symporteurs NIS :** symporteurs sodium/iodure

*T*

**T3 :** Tri-iodothyronine.

**T4 :** Tétr-iodothyronine.

**TSH :** Thyroid Stimulating Hormon

**TG :** Thyroglobuline.

**TPO :** L'enzyme thyroïde peroxydase

**TRH :** Thyrotropine Releasing Hormone

**TBG :** La Thyroxine Binding Globulin.

**TCD :** Le tube contourné distal

## **Glossaire**

## **GLOSSAIRE**

**Aliquote :** L'aliquote est une partie qui est prélevée d'un volume (aliquote liquide) ou d'une masse initiale (aliquote solide), à utiliser dans un essai de laboratoire, dont les propriétés physiques et chimiques.

**Aménorrhée :** C'est l'absence de menstruation. Une aménorrhée primaire correspond à l'absence de règles à l'âge de 15 ans chez des patientes qui ont une croissance normale et des caractères sexuels secondaires.

**Amorphe :** Provient du grec amorphos qui signifie sans forme.

**Athérosclérose :** Une maladie se caractérise par le dépôt d'une plaque essentiellement composée de lipides (on parle d'athérome) sur la paroi des artères.

**Bradycardie :** On parle d'une bradycardie lorsque les battements du cœur ne dépassent pas les 60 battements par minute.

**Chondrocytes :** C'est des cellules résident le cartilage, elles sont arrondies et volumineuses, issues des chondroblastes, qui sont responsables de la synthèse d'une série de macromolécules collagéniques et non collagéniques de la matrice extracellulaire.

**Congénital :** Un terme qui définit ce qui existe, est présent à la naissance.

**Déplétion magnésienne :** C'est une diminution de la concentration du magnésium dans l'organisme, dite aussi hypomagnésémie.

**Dosage immuno-métrique :** Il est destiné à déterminer la présence d'antigènes carcino-embryonnaires (dits «CEA») dans un échantillon de sérum ou de plasma.

**Engourdissement :** L'engourdissement désigne une perte de sensation complète ou partielle et s'accompagne souvent de sensations anormales, comme des picotements.

**Etude de cohorte :** Une étude de cohorte consiste à comparer la survenue d'une pathologie dans plusieurs populations définies en fonction de leur exposition à un facteur présumé causal pour cette pathologie.

**Euthyroïdie clinique :** Un terme permet de désigner le fait que la glande thyroïde ait une activité normale, c'est-à-dire qu'elle assure ses fonctions de régulation du système hormonal de l'organisme.



**Excitabilité :** En physiologie ce terme correspond à une propriété de toute structure vivante de réagir spécifiquement aux excitations.

**Facteur iatrogène :** Manifestation pathologique due à un acte médical, spécialement à un médicament.

**Frilosité :** La frilosité correspond à une sensibilité au froid ou à une sensation de froid persistante même lorsque la température n'est pas particulièrement basse. Elle se manifeste par des frissons, une baisse de la température corporelle et un refroidissement des extrémités (mains, pieds).

**Galactorrhée :** Elle est définie par un écoulement lactescent par le mamelon en l'absence de grossesse et à distance de l'allaitement (> 6-12 mois).

**Goitre multinodulaire toxique :** Un terme utilisé par Minnich en 1904 pour désigner une tumeur bénigne, bien délimitée de la glande thyroïde, le plus souvent unique.

**Hémangiome infantile :** C'est la tumeur la plus fréquente du nourrisson, sa physiopathologie reste encore mal connue. L'hémangiome infantile se développe au cours des premières semaines de vie, il se constitue habituellement en 3 à 6 mois, puis régresse très lentement sur une durée de 3 à 7 ans.

**Hormones hypophysaires :** C'est l'ensemble des quatre hormones sécrétées par l'hypophyse (petite glande d'environ 8 mm qui se situe à la base du cerveau), la FSH (folliculine), la LH (hormone lutéinisante), l'ACTH (corticotrophine) et la TSH (thyrotrophine) qui agissent sur leurs organes cibles.

**Hypertrophie :** Augmentation anormale de volume d'un organe avec ou sans altération anatomique.

**Ictère :** L'ictère, appelé couramment "jaunisse", est une coloration jaune ou jaunâtre de la peau et du fond de l'œil due à une augmentation de la concentration de bilirubine (produit issu de la dégradation de l'hémoglobine) dans le sang.

**Lipogenèse :** C'est l'ensemble des processus biochimiques permettant la synthèse des lipides en général et des acides gras en particulier.

**Lipolyse :** C'est la dégradation des lipides qui conduit à la libération des acides gras estérifiant du glycérol par hydrolyse des glycérides (triglycérides, diglycérides et monoglycérides).

**Maladies de Basedow :** Maladie auto-immune de la thyroïde qui se manifeste par une hyperthyroïdie, un goitre homogène et parfois une ophtalmopathie.

**Maladie hypophysaire :** C'est une déficience de la production d'hormones produites par l'hypophyse (la glande endocrine du cerveau, responsable de la production de nombreuses hormones).

**Mortalité coronarienne :** Une mortalité due à une maladie qui se déclenche lorsque l'approvisionnement en sang du muscle cardiaque (appelé myocarde) est interrompu ou bloqué. La cause la plus courante est l'obstruction des artères coronaires par une accumulation de matières grasses, le « mauvais » cholestérol.

**Muscles platysma sternothyroïdien et sternohyoïdien :** Muscles recouvrant l'avant du cou et permet des mouvements de la bouche et la tension de la peau du cou.

**Myalgie :** C'est un terme qui signifie une douleur musculaire.

**Œdème périorbitaire :** C'est un œdème caractérisé par un gonflement de la paupière comme un symptôme qui reflète la présence d'une pathologie bien définie dans l'organisme.

**Organe parenchymateux :** En physiologie, relatif au parenchyme, tissu fonctionnel d'un organe du corps.

**Ostéoblastes :** C'est des cellules osseuses peu différenciées, la fonction principale de l'ostéoblaste est de synthétiser et de minéraliser la matrice osseuse au cours de la croissance du squelette.

**Ostéoclastes :** Cellules de l'os qui détruit le tissu osseux vieilli, avant sa reconstruction par les ostéoblastes.

**Ostéodystrophie :** Toute maladie caractérisée par des anomalies de la croissance et du développement des os.

**Pool :** Représente un ensemble d'entités fonctionnelles mobilisable par la cellule.

**Post-partum :** Terme qui désigne ce qui succède la mise-bas ou l'accouchement.

**Spasme coronaire :** Un spasme est défini comme une contraction pathologique des muscles et spécialement des muscles lisses, le spasme coronaire représente donc un type de crise cardiaque a lieu lorsque l'artère a des spasmes et que le sang est mal irrigué vers le muscle du cœur.

**Symporteurs Na<sup>+</sup>I<sup>-</sup> :** Une glycoprotéine transmembranaire. Il s'agit d'un symport dont la fonction est de coupler l'absorption d'un anion d'iode I<sup>-</sup> avec celle de deux cations de sodium Na<sup>+</sup>.

**Symptômes adrénargiques :** Symptômes causés par la sécrétion d'adrénaline.

**Tachycardie :** Accélération du rythme des battements du cœur.

**Thrombose :** Une thrombose veineuse correspond à un caillot de sang qui se forme dans une veine.

**Toxoplasmose :** Une infection parasitaire. Elle se contracte lors de contact avec un chat porteur du parasite ou en consommant des aliments contaminés (viande mal cuite, fruits et légumes crus).

**Vasoconstriction :** C'est une diminution du diamètre des vaisseaux sanguins.

**Vasodilatation :** Explique une augmentation du diamètre des vaisseaux sanguins.

**Visage bouffi :** C'est un œdème facial caractérisé par un gonflement du visage.

## **INTRODUCTION GENERALE**

## **INTRODUCTION GENERALE :**

La thyroïde est une glande impaire bilobée, plaquée à la face antérieure de la région laryngo-trachéale. Elle pèse 25 à 30 g chez l'homme, elle possède un métabolisme spécifique et une régulation comparable à celle des autres glandes endocrines hypophyso-dépendantes (**Tramalloni et Monpeyssen,2021**). Son rôle est de synthétiser les hormones thyroïdiennes (HT) indispensables au développement, à la croissance et au métabolisme de pratiquement tous les tissus humains (**Brucker-Davis et al., 2016**) ; **Stoupa.2022**).

La production d'HT (thyroxine ou T4 et triiodothyronine ou T3) est régulée par l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien. De faibles taux d'HT sériques entraînent une augmentation de la libération de la TSH (thyroid-stimulating hormone) par l'hypophyse, sous l'influence de la TRH (thyrotropin-releasing hormone) libérée par l'hypothalamus. La TSH est un régulateur clé de la fonction thyroïdienne qui stimule la synthèse et la sécrétion des HT par la thyroïde (**Stoupa,2022**).

Les dysthyroïdies désignent l'ensemble des affections thyroïdiennes caractérisées par un trouble de la sécrétion permanente des hormones thyroïdiennes. De ce trouble résulte une élévation ou une diminution durable du taux plasmatique des hormones thyroïdiennes libres responsables de manifestations cliniques multiples et variées que l'on regroupe sous le terme d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie (**Brah et al.,2016**).

Ces affections représentent un vaste ensemble de pathologies thyroïdiennes, liées à de nombreuses étiologies aussi bien inflammatoires et auto-immunes qu'infectieuses, comportant des évolutions cliniques et biologiques très diverses (**Sow et al.,2021**).

On estime que les maladies thyroïdiennes touchent 200 millions de personnes dans le monde (**Tuttle et al.,2019**). Parmi les quelles, les hypothyroïdies constituent les maladies endocriniennes les plus fréquentes (**Sow et al.,2021**).

Cependant, comme les symptômes de l'hypothyroïdie ne sont pas spécifiques, jusqu'à 60 % des personnes souffrant d'un dysfonctionnement thyroïdien ne sont pas conscientes de leur état. Si elle n'est pas traitée, l'hypothyroïdie peut contribuer à d'autres complications pouvant avoir des conséquences lourdes sur la santé des individus (**Al Mourad et al.,2020**).

Concernant le dépistage de l'hypothyroïdie dans la population, les recommandations actuelles suggèrent de dépister les patients présentant des facteurs de risque, notamment ceux qui ont des antécédents d'irradiation de la tête ou du cou, des antécédents familiaux de maladie

thyroïdienne ou un traitement pharmacologique pouvant affecter la fonction thyroïdienne (**Al Mourad et al.,2020**). Les moyens de diagnostic des dysthyroïdies en plus de la clinique sont les examens biologiques qui reposent principalement sur le dosage de la TSH et ils sont renforcés par le dosage des hormones thyroïdiennes et des anticorps anti thyroïdiens) (**Sow et al.,2021**).

Les oligo-éléments participent au bon fonctionnement de la glande thyroïdienne parmi lesquels on trouve le magnésium (Mg), ce minéral est défini comme étant le deuxième cation divalent intracellulaire le plus abondant. Il joue un rôle structurel dans la membrane cellulaire et il participe dans divers mécanismes métaboliques comme par exemple en tant que cofacteur de plus de 300 enzymes (**Marriott et al., 2020**).

Le rôle du Mg dans la synthèse des hormones thyroïdiennes pourrait être indirect, c'est-à-dire qu'il agit à l'étape d'absorption de l'iodure et à l'étape de déiodation au cours de la synthèse des hormones thyroïdiennes. Cependant, sur des modèles animaux, une concentration sérique faible en magnésium (hypomagnésémie) peut développer à son tour des troubles thyroïdiens et d'autres troubles hormonaux. (**Kolanu et al.,2020**)

En Afrique, très peu d'études ont été effectuées sur l'hypothyroïdie (**Taylor et al.,2018**) de même en Algérie, il n'existe pas une base de données concernant la prévalence de l'hypothyroïdie ni pour la carence en magnésium d'une part.

D'une autre part, l'implication du magnésium dans la fonction thyroïdienne a été négligée dans la plupart des études épidémiologiques descriptives et analytiques publiées. C'était pour combler ce vide que cette étude avait été initiée dans la région de Blida qui porte pour objectifs :

- L'estimation de la prévalence de l'hypothyroïdie dans la région de Blida.
- L'identification des déterminants du statut en TSH, autrement les facteurs de risque de l'hypothyroïdie dans notre étude ;
- La détermination de la prévalence de la carence en magnésium dans notre échantillon ;
- L'analyse des relations entre le statut en magnésium et le bilan thyroïdien

Notre manuscrit s'articule autour de 4 parties :

**Première partie :** Synthèse bibliographique répartie en 3 chapitres :

- Chapitre 1 : La thyroïde : Généralités et aspects physiologiques

- Chapitre 2 : Dysthyroïdies

- Chapitre 3 : Généralités sur le magnésium

**Deuxième partie :** Décrit le matériel, les méthodes mises en place pour le déroulement de notre étude.

**Troisième partie :** Expose les différents résultats et modalités de notre étude.

**Quatrième partie :** Dans cette partie une discussion de nos résultats avec les différentes données de la littérature serait envisagée.

Enfin nous clôturons avec les conclusions et les perspectives de notre travail.

## **I- REVUE DE LA LITTERATURE**



# **CHAPITRE 1 : LA THYROÏDE : GENERALITES ET ASPECTS PHYSIOLOGIQUES**

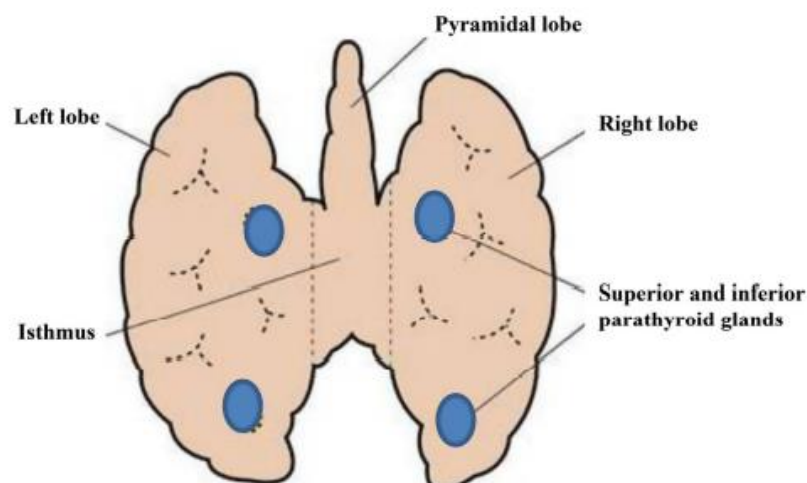
## CHAPITRE 1 : LA THYROÏDE : GENERALITES ET ASPECTS PHYSIOLOGIQUES

### 1. Anatomie :

La glande thyroïde est un organe très vascularisé situé dans la partie antérieure du cou, entre les vertèbres C5 et T1 et en profondeur dans les muscles platysma sternothyroïdien et sternochoïdien. Il s'agit d'un organe parenchymateux en forme de H ou de papillon, mou et rougeâtre. Chez le nouveau-né la thyroïde pèse environ 1 g et elle augmente d'environ 1 g par an jusqu'à l'âge de 15 ans et elle pèse environ 15-20 g chez les adultes. Elle est plus lourde chez les hommes que chez les femmes (Benvenega et al.,2018).

La glande thyroïde est initialement sphérique, puis prend une configuration plus bilobée au fur et à mesure qu'elle s'agrandit, elle est composée de deux lobes latéraux (gauche et droit) et d'un isthme qui les relie (Figure 1). Chaque lobe mesure environ 4 cm de longueur, 2 cm de largeur et 2-3 cm d'épaisseur (Stathatos,2019), comme il est divisé en trois tiers (Tramalloni et Monpeyssen,2021) :

- {1/3} supérieur ou apex.
- {1/3} moyen ou corps.
- {1/3} inférieur ou base.



**Figure 1** : Vue macroscopique postérieure de la thyroïde (Benvenega et al.,2018).

L'isthme mesure environ 2 cm de largeur, 2 cm de hauteur, et 2-6 mm d'épaisseur. L'extrémité supérieure (appelée corne supérieure) est située latéralement par rapport au muscle constricteur inférieur et postérieurement par rapport au muscle sternothyroïdien.

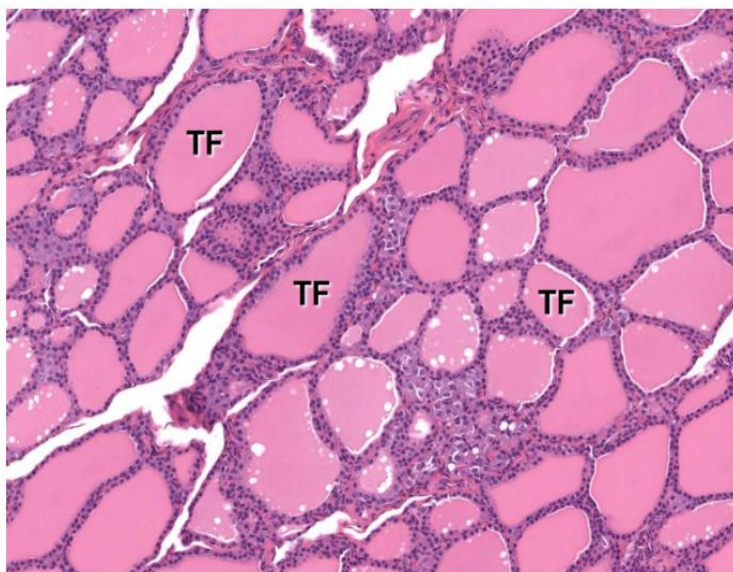
Tandis que la partie inférieure (corne inférieure) s'étend jusqu'aux niveaux du cinquième ou sixième anneau trachéal (**Benvenga et al.,2018**). Dans la face postérieure des lobes latéraux se trouvent les glandes parathyroïdes qui ont une forme arrondie de la taille d'un grain de riz. Ces glandes ont un rôle important dans la régulation du métabolisme phosphocalcique (**Stathatos,2019**),

## **2. Physiologie :**

### **2.1. Follicules :**

La glande thyroïde est composée de follicules thyroïdiens qui synthétisent et stockent les hormones thyroïdiennes. Ces follicules représentent les unités fonctionnelles de la glande (Thyroïde) qui varient en taille et en forme (**Pirahanchi et al.,2021**).

Parmi les types majeurs de cellules formant les follicules : les cellules folliculaires (ou thyrocytes) qui forment un épithélium monocouche qui entoure une cavité centrale remplie de colloïde, ces derniers sont des substances amorphes et jaunâtres (**Pirahanchi et al.,2021**) qui constituent un précurseur de l'hormone thyroïdienne (**Nilsson et Fagman,2017**), ainsi une réserve hormonale immédiatement disponible (**Tramalloni et Monpeyssen,2021**).



**Figure 2 : Histologie de la thyroïde (Jennings et Premanandan,2017).**

Avec TF: Follicule thyroïdien

Le pôle apical des thyrocytes est en contact avec le colloïde tandis que le pôle basolatéral est en rapport avec les capillaires sanguins (**Pirahanchi et al.,2021**). L'aspect des thyrocytes varie selon leur état d'activité. Au repos, les cellules sont aplaties avec un colloïde abondant devenant très acidophile. À l'inverse, en cas d'hyperactivité les cellules prennent une forme cylindrique. Les cellules folliculaires assurent la production des hormones thyroïdiennes sous forme de triiodothyronine (T3) et tétra-iodothyronine (T4) ou thyroxine (**Pirahanchi et al.,2021**).

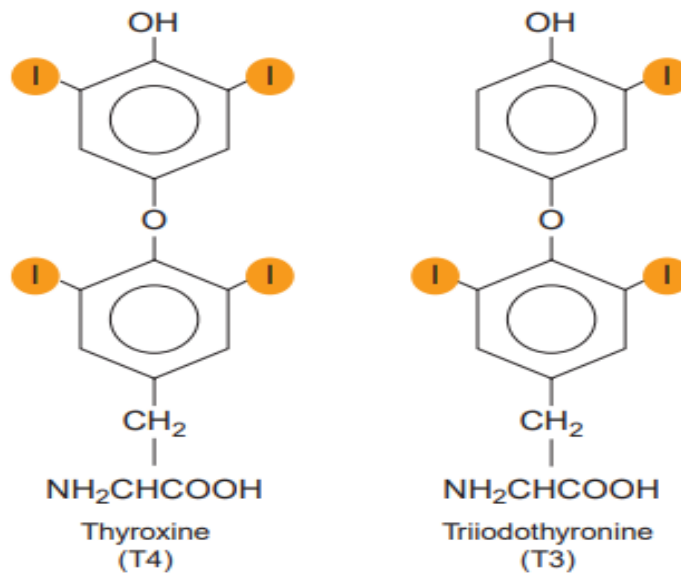
## **2.2. Hormones thyroïdiennes :**

### **2.2.1. Structure :**

Ce sont des hormones peptidiques. Elles dérivent d'un acide aminé, la tyrosine, et contiennent plusieurs molécules d'iode :

- Trois atomes pour la triiodothyronine ou (T3), la thyroïde humaine produit moins de 20 % de la T3 de l'organisme, et la conversion périphérique via la désiodation (élimination de l'iode de l'anneau externe de la T4) est responsable de 80 % de cette dernière) (**Ryndak-Swiercz,2010**) ; (**Tramalloni et Monpeyssen,2021**).
- Quatre atomes pour la tétra-iodothyronine ou (T4) lévothyroxine est une pro-hormone qui constitue l'essentiel de la sécrétion thyroïdienne et doit être convertie en (T3) pour être active (**Tramalloni et Monpeyssen,2021**).

Les hormones thyroïdiennes ne diffèrent que par le nombre et la position des atomes d'iode qu'elles portent (**Rousset et al.,2015**) ; (**Odum,2022**). Bien que les deux molécules sont biologiquement actives, la T3 est l'hormone thyroïdienne la plus active qui peut se lier aux récepteurs des hormones thyroïdiennes (**Armstrong et al.,2019**).



**Figure 3 :** Structures de la T4 et de la T3, avec les positions de l'iode (Odum,2022).

### 2.2.2. Biosynthèse des hormones thyroïdiennes :

La TSH est le principal stimulus de la synthèse des hormones thyroïdiennes. La sécrétion des HT est étroitement liée à l'iode qui circule sous la forme iodure, il est capté au niveau du pôle basal des thyrocytes qui est au contact d'un riche réseau capillaire. L'iode pénètre avec le sodium dans le thyrocyte grâce au symporteur NIS (transport actif). Il progresse vers le pôle apical de la cellule, et va passer la membrane cellulaire grâce à un autre transporteur : la pendrine (Milanesi et Brent, 2017).

La biosynthèse des hormones thyroïdiennes peut être récapitulée en 5 étapes :

#### 1-Synthèse de la thyroglobuline :

Les thyrocytes des follicules thyroïdiens produisent une protéine appelée thyroglobuline (TG). La TG ne contient pas d'iode, c'est une protéine stockée dans la lumière des follicules mais ayant un rôle crucial dans ce processus de synthèse (Shahid et al.,2018).

#### 2- Absorption de l'iodure :

La phosphorylation de la protéine kinase-A provoque une augmentation de l'activité des symporteurs Na<sup>+</sup>-I<sup>-</sup> basolatéraux, entraînés par la Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase, pour acheminer l'iodure de la circulation vers les thyrocytes. L'iodure diffuse ensuite du côté basolatéral vers l'apex de la cellule, où il est transporté dans le colloïde par le transporteur pendrin (Milanesi et Brent, 2017).

### 3- Iodination de la thyroglobuline :

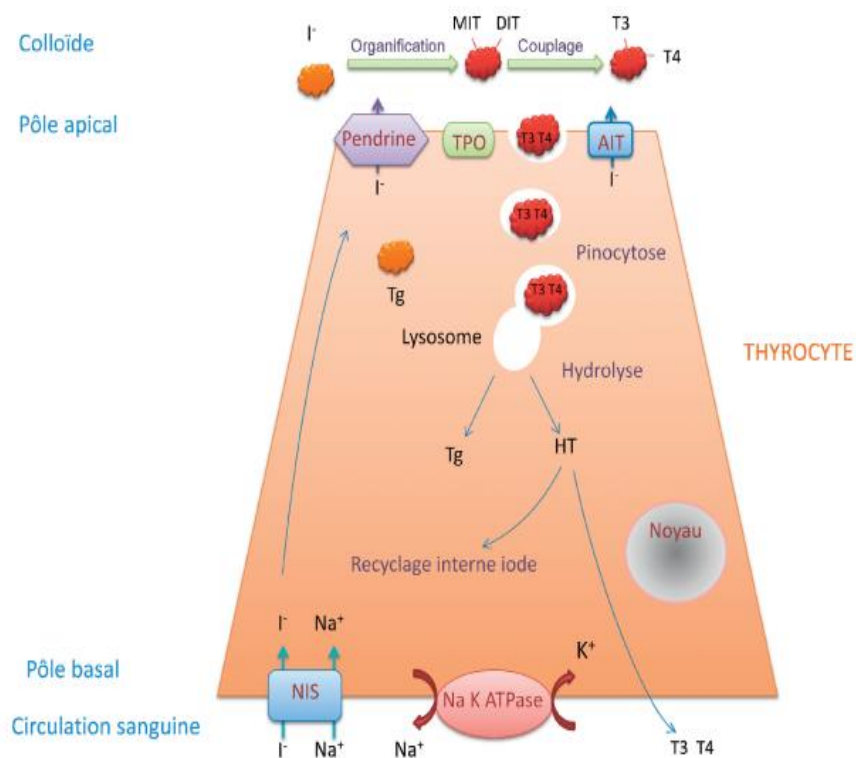
La protéine kinase A phosphoryle et active également l'enzyme thyroïde peroxydase (TPO), l'enzyme clé de la biosynthèse hormonale impliquée dans l'oxydation, l'organification et le couplage des iodotyrosines (Shahid et al.,2018).

### 4-Stockage :

Les hormones thyroïdiennes sont liées à la thyroglobuline pour être stockées dans la lumière folliculaire (Shahid et al.,2018).

### 5-Libération :

La fusion d'une vésicule et d'un lysosome permet la libération des HT par clivage protéolytique de la thyroglobuline. A la fin de cette étape, les enzymes déiodinases éliminent les molécules d'iode de la di- iodotyrosine (DIT) et de la mono- iodotyrosine (MIT). L'iode peut être récupéré et redistribué dans un pool d'iode intracellulaire (Shahid et al.,2018). Une sécrétion normale régulière d'hormones thyroïdiennes garantissant l'euthyroïdie clinique (Burcker-Davis et al.,2016).



**Figure 4** : Représentation schématique des étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes (Ryndak-Swiercz,2010).

Avec AIT : Apical Iodide Transporter, MIT : mono-iodotyrosine, DIT : di-iodotyrosine et HT: hormones thyroïdiennes.

### **3. Thyroid Stimulating-Hormone ou TSH:**

La TSH appelée également thyrotropine est l'une des hormones hypophysaires. Elle est stimulée par la (TRH) l'hormone de libération de la thyrotropine produite par l'hypothalamus **(Benvenega et al.,2018)**,

La TSH agit sur la glande thyroïde pour qu'elle synthétise et sécrète principalement la prohormone T4 et dans une moindre mesure l'hormone bioactive T3 **(Tramalloni et Monpeyssen,2021)** ; **(Benvenega et al.,2018)**.

En revanche elle a encore deux principales actions :

- Elle stimule la prolifération des thyrocytes **(Benvenega et al.,2018)**.
- Elle stimule le transport de l'iodure **(Ryndak-Swiercz,2010)**.

### **4. Iode :**

#### **4.1. Définition et rôles sur la fonction thyroïdienne :**

L'iode est un oligo-élément essentiel et indispensable au bon fonctionnement de la thyroïde. Il ne peut être fourni à l'homme que par un apport extérieur que l'on trouve essentiellement dans l'alimentation **(Burcker-Davis et al.,2016)**.

Des 15 à 20 mg d'iode présents dans le corps humain, près de la moitié sont dans la thyroïde, il est essentiellement le constituant principale des hormones thyroïdiennes (triiodothyronine ou T3, et tétraiodothyronine ou thyroxine ou T4) qui sont synthétisées à partir de la tyrosine iodée. Leur synthèse a lieu dans les cellules T du corps thyroïdien par iodation de la thyroglobuline utilisant une enzyme peroxydase (TPO) et l'iode moléculaire (I<sub>2</sub>) apporté sous forme d'ion iodure (I<sup>-</sup>) par le sang **(Baudin,2021)**.

#### **4.2. Sources alimentaires :**

Les aliments les plus riches en iode proviennent du milieu marin (algues, mollusques, crustacées, poissons d'origine marine). Dans les pays industrialisés, le lait, les œufs et les produits laitiers constituent la première source d'apport iodique **(Burcker-Davis et al.,2016)**. Ses besoins sont évalués entre 100 et 150 mg par jour chez l'adulte et jusqu'à 300 mg par jour

chez la femme enceinte (**Ryndak-Swiercz,2010**), ils sont normalement comblés par une alimentation salée par du sel marin naturellement riche en iode (**Baudin,2021**).

### **5. Régulation des hormones thyroïdiennes :**

La biosynthèse et le métabolisme des hormones thyroïdiennes sont régulés par au moins trois facteurs : la stimulation induite par la TSH, la disponibilité de l'iode, et l'activité des déiodinases (**Benvenga et al.,2018**).

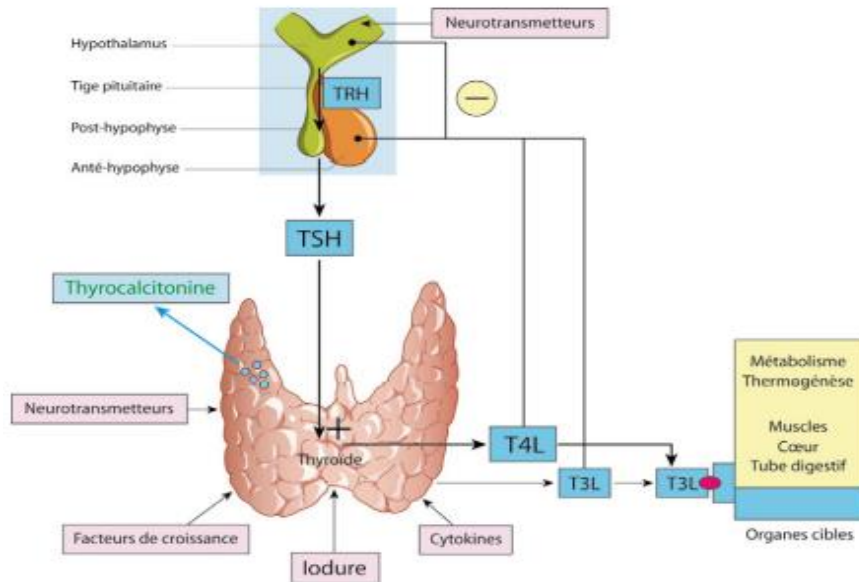
La TSH stimule la plupart, voir toutes les étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes, les hormones thyroïdiennes exercent à leur tour un rétrocontrôle négatif sur leur propre production en inhibant la sécrétion de TRH et de TSH (**Hoermann et al.,2015**).

L'activation et l'inactivation des hormones thyroïdiennes HT sont également régulées par des enzymes appelés les déiodinases. La Déiodinase de type 1 (D1) et la Déiodinase de type 2 (D2) sont considérées comme des enzymes qui activent les HT, elles agissent sur l'anneau externe de la T4 en la transformant en T3 (**Luongo et al.,2019**).

Alors que, la Déiodinase de type 3 (D3) inactive la T4 et la T3, en déiodisant leur anneau interne et en les convertissant en reverse T3 (forme inactive de la T3) et T2, qui sont aussi des hormones thyroïdiennes appelées aussi iodothyronines inférieures. La (D3) est considérée comme un inactivateur physiologique des HT (**Tramalloni et Monpeyssen,2021**).

L'inactivation excessive des HT affecte leurs niveaux systémiques dans l'organisme (**Luongo et al.,2019**), cette condition est appelée hypothèque consomptive qui nécessite des doses supra physiologiques en matière d'hormones thyroïdiennes (**Maynard et al.,2014**).





**Figure 5 : Schéma de la régulation de la sécrétion thyroïdienne (Tramalloni et Monpeyssen,2021).**

## 6. Transport des hormones thyroïdiennes :

Les hormones thyroïdiennes sont des molécules hydrophobes et doivent donc être transportées dans le plasma par des protéines de transport, les trois principaux transporteurs sont :

- La Thyroxine Binding Globulin (TBG) qui représente le transporteur le plus important de l'hormone thyroïdienne dans le sang chez la plupart des mammifères. La TBG présente une forte affinité pour la T4, mais une faible capacité de liaison (Odum,2022).

- En deuxième position on trouve la transthyréline et l'albumine. Parallèlement, il existe un certain nombre de transporteurs mineurs qui peuvent aussi assurer le transport des HT comme les lipoprotéines (Stepien et al.,2019).

## 7. Rôles des hormones thyroïdiennes :

Les hormones thyroïdiennes assurent de nombreuses fonctions dans l'organisme :

### 7.1. Métabolisme (glucidique, lipidique et protéique) :

Les HT augmentent le métabolisme de base. Elles augmentent l'expression génétique de la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase dans différents tissus, ce qui entraîne une augmentation de la consommation d'oxygène, de la fréquence respiratoire et de la température corporelle (Armstrong et al.,2019).

Elles agissent sur les hydrates de carbone (glucides) via l'accélération de leur absorption intestinale, en même temps qu'une augmentation du catabolisme glucidique (augmentation de

la glycogénolyse par stimulation des phosphorylases et inhibition de la glycogéno-synthèse (**Idelman et Verdeti.2020**).

En fonction du statut métabolique, elle peut activer la lipolyse ou la lipogenèse. Les hormones thyroïdiennes stimulent l'anabolisme des protéines. À fortes doses, les hormones thyroïdiennes peuvent également induire le catabolisme des protéines (**Shahid et al.,2018**).

### **7.2. Fonction cardiaque :**

Elles accélèrent le rythme cardiaque et provoquent l'hypertrophie du cœur (**Berthélémy, 2020**). De plus les HT agissent sur tous les muscles et en particulier le myocarde (**Tramalloni et Monpeyssen,2021**).

### **7.3. Muscles squelettiques :**

Les HT provoquent un raccourcissement de la phase de décontraction au niveau des muscles, de plus la T3 induit l'hypertrophie et la multiplication des fibres musculaires striées (**Idelman et Verdeti.2020**).

### **7.4. Système nerveux :**

L'impact des hormones thyroïdiennes sur le système nerveux central est considérable pendant la période prénatale, elles sont nécessaires à la maturation du cerveau. Chez les adultes, elles peuvent affecter l'humeur (**Khan et Farhana, 2019**).

L'hormone thyroïdienne stimule également le système nerveux périphérique, ce qui entraîne une augmentation des réflexes périphériques et de la motilité gastro-intestinale (**Armstrong et al.,2019**).

### **7.5. Croissance pendant l'enfance :**

Chez les enfants, les hormones thyroïdiennes agissent en synergie avec l'hormone de croissance pour stimuler la croissance osseuse. Elles stimulent les chondrocytes, les ostéoblastes et les ostéoclastes (**Dev et al.,2016**).

### **7.6. Action sur la fréquence respiratoire :**

La fréquence respiratoire et la ventilation au repos sont stimulées par les hormones thyroïdiennes actives T3, elles normalisent la concentration d'oxygène artériel en compensation de l'augmentation des taux d'oxydation intestinale (**Armstrong et al.,2019**).

Chez l'hypothyroïdien, les tissus consomment moins d'O<sub>2</sub> et chez l'hyperthyroïdien, la consommation d'O<sub>2</sub> est exagérée (**Idelman et Verdeti.2020**).

### **7.7. Effets sur la reproduction :**

Sous sa forme active, l'HT permet de réguler la fonction reproductive normale chez les hommes et les femmes en régulant à la fois le cycle ovulatoire et la spermatogenèse (**Dev et al.,2016**).

### **7.8. D'autres rôles des hormones thyroïdiennes :**

D'autres fonctions peuvent être également assurées par les HT (**Khan et Farhana, 2019**) :

- Elles régulent les concentrations du calcium dans la circulation ;
- Elles contribuent également au métabolisme des vitamines ;
- Elles participent à la dégradation du cholestérol et des triglycérides ;
- Elles maintiennent l'équilibre électrolytique ;
- Elles améliorent le métabolisme mitochondrial.



## **CHAPITRE 2 : DYSTHYROIDIES**

## **CHAPITRE 2 : DYSTHYROIDIES**

### **1. Définition de dysthyroïdies :**

Les dysthyroïdies désignent l'ensemble des affections thyroïdiennes caractérisées par un trouble de la sécrétion permanente des hormones thyroïdiennes. De ce trouble résulte une élévation ou une diminution durable du taux plasmatique des hormones thyroïdiennes libres responsables de manifestations cliniques multiples et variées que l'on regroupe sous le terme d'hyperthyroïdie ou d'hypothyroïdie (**Brah et al.,2016**).

### **2. Types de dysthyroïdies**

#### **2.1. Hyperthyroïdie :**

##### **2.1.1. Définition :**

C'est un syndrome lié à un excès de production d'hormones thyroïdiennes définie par une concentration en TSH inférieure à 0,1 mU/L (**Berthélémy,2015**).

##### **2.1.2. Causes :**

La principale cause endogène responsable de l'hyperthyroïdie est une maladie auto-immune appelée (Maladie de Basedow) qui atteint principalement les femmes. Elle est caractérisée par la production d'immunoglobulines thyro- stimulantes par des lymphocytes B à l'intérieur même de la thyroïde qui activent les récepteurs de la TSH de plus déclenchent la synthèse des hormones thyroïdiennes (**KRAVETS,2016**).

Parmi les manifestations atypiques de cette maladie on trouve : l'insuffisance cardiaque droite, les vomissements, l'anémie, l'ictère ou des manifestations cholestatiques (**Kyelem et al.,2016**) ; (**Moini et al.,2020**).

Le goitre multinodulaire toxique constitue la deuxième cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie aux États-Unis et la cause la plus fréquente chez les personnes âgées vivant dans des zones déficitaires en iode (**KRAVETS,2016**).

##### **2.1.3. Symptômes :**

Généralement les symptômes constatés lors d'une hyperthyroïdie sont les suivants (**Shahid et al.,2018**) ; (**Moini et al.,2020**) :

- Une perte de poids ;
- La dépression et l'anxiété ;

- Des palpitations, nervosité et excitabilité ;
- Augmentation de l'appétit ;
- Augmentation de la transpiration due à l'augmentation du flux sanguin cutané ;
- Faiblesse et fatigue ;
- Les symptômes cardiovasculaires comportent des palpitations, hypertension et un rythme cardiaque anormal.

#### **2.1.4. Facteurs de risque :**

- Les facteurs de risque de l'hyperthyroïdie comprennent les facteurs génétiques et ethniques (Taylor et al.,2018), avec une prédisposition due à la présence des antécédents personnels ou familiaux d'hyperthyroïdie, ainsi que des maladies auto-immunes (Berthélémy,2016) ;
- Le sexe : les femmes sont plus touchées par ces affections (Kyelem et al.,2016) ;
- Le tabagisme (Tiron,2018) et la consommation excessive d'alcool (Taylor et al.,2018) ;
- Une surcharge en iode, l'ajout systématique d'iode au sel de table contribuant à augmenter l'incidence de la pathologie (Berthélémy,2016).

#### **2.1.5. Traitement :**

Il existe plusieurs traitements de l'hyperthyroïdie. Le traitement dépend de l'âge, des conditions physiques, de la cause sous-jacente de l'hyperthyroïdie. Des médicaments antithyroïdiens peuvent être prescrits comme le propranolol (Moini et al.,2020).

La prise en charge des troubles du rythme cardiaque sans insuffisance cardiaque s'effectue par l'administration de propranolol pour ses deux principales actions : Il inhibe modérément la conversion de T4 en T3 par son action sur la mono-déiodase de type1 et il réduit la tachycardie mais aussi les symptômes adrénergiques comme les tremblements, la nervosité et les sueurs (KRAVETS,2016) ; (Berthélémy,2015).

Les corticoïdes, le traitement chirurgical et le traitement par iode 131 qui a pour but de détruire les zones hyperactives par irradiation interne de la thyroïde sont aussi des moyens pour la prise en charge de l'hyperthyroïdie (Moini et al.,2020).

## **2.2. Hypothyroïdie :**

L'hypothyroïdie constitue la plus fréquente des dysfonctions thyroïdiennes, prédomine largement dans le sexe féminin. Elle se définit par une insuffisance de sécrétion d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde, qui conduit à un abaissement progressif de l'hormonémie thyroïdienne et l'apparition de signes d'hypométabolisme (Wémeau,2022).

### **2.2.1. Etiologies :**

Les étiologies de l'hypothyroïdie sont nombreuses, les plus communes sont les maladies thyroïdiennes auto-immunes chronique, l'hypothyroïdie iatrogène et l'hypothyroïdie due à une carence en iode (Gilbert,2021).

#### **2.2.1.1. Hypothyroïdie auto-immune :**

Cette forme est caractérisée par une infiltration de lymphocytes et une production de tissu fibreux qui s'attaquent à la glande thyroïdienne formant un goitre, c'est une affection inflammatoire chronique de la glande thyroïde appelée aussi thyroïdite, la forme la plus connue est la maladie d'Hashimoto (BENHABEROU BRUN, 2014).

#### **2.2.1.2. Thyroïdite de Hashimoto :**

La thyroïdite de Hashimoto se caractérise par un goitre ferme et irrégulier et la présence d'anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) circulants, à des taux qui peuvent être très élevés. 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) (Kacem et al.,2018).

#### **2.2.1.3. Thyroïdite atrophique :**

La thyroïdite atrophique est aussi d'origine auto-immune 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 (Kacem et al.,2018).

#### **2.2.1.4. Thyroïdite auto-immune du post-partum :**

Elle présente les mêmes mécanismes auto-immuns avec souvent un petit goitre. 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 (**Alexander et al.,2017**).

#### **2.2.1.5. Thyroïdite infectieuse :**

La thyroïdite infectieuse (d'origine bactérienne ou parasitaire), la thyroïdite de Riedel (thyroïdite fibreuse compliquant parfois une thyroïdite d'Hashimoto) s'accompagnent inconstamment d'hypothyroïdie (**Kacem et al.,2018**).

#### **2.2.1.6. Hypothyroïdie iatrogène :**

La prise de certains médicaments comme le lithium, l'amiodarone, les antithyroïdiens de synthèse (dérivés du thiouracile ou du carbi mazole) ou de ceux modifiant l'équilibre immunologique tels l'inter féron  $\alpha$  ou l'interleukine-2 qui peuvent induire la formation d'auto anticorps aboutissant éventuellement à une hypothyroïdie (**Benvenga et al.,2018**) ; (**Berthélémy,2015**).

#### **2.2.1.7. Hypothyroïdie congénitale :**

L'hypothyroïdie congénitale est une maladie due à une sécrétion insuffisante d'hormones thyroïdiennes. Les causes sont multiples, mais les plus fréquentes sont dues à une anomalie de développement de la glande thyroïde ou à un trouble de l'hormonosynthèse thyroïdienne (**Léger,2021**). Avant l'ère du dépistage, cette affection était responsable, en l'absence de traitement, d'un retard psychomoteur important et irréversible, et d'une ostéodystrophie avec retard de croissance (**Jacob et Peter, 2015**).

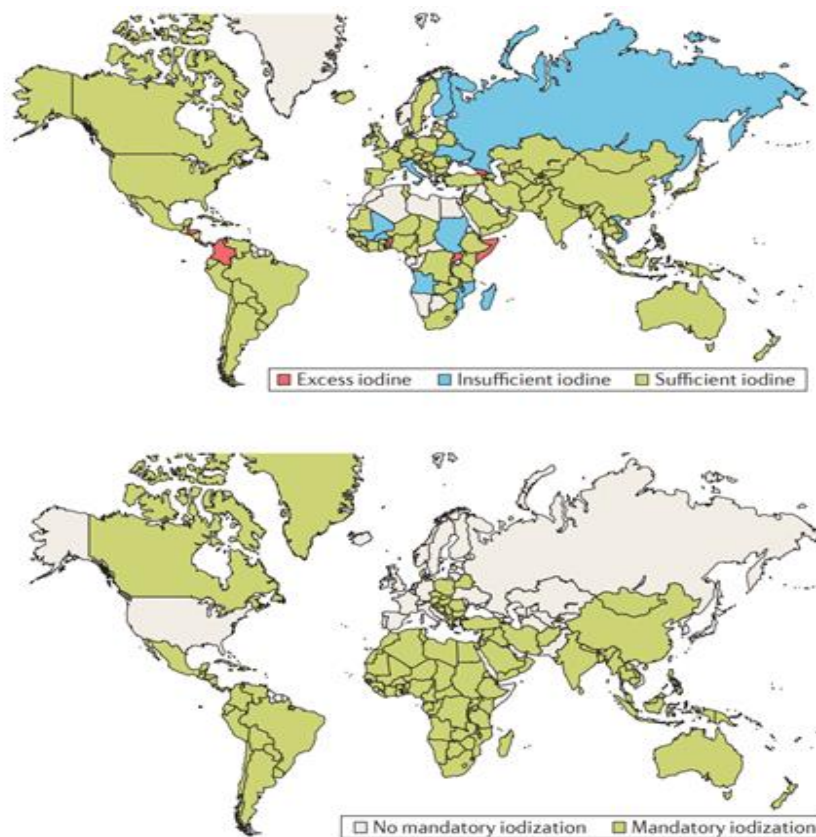
#### **2.2.1.8. Carence en iode :**

La carence en iode touche de nombreux pays émergents et reste la principale cause de cette condition (l'hypothyroïdie) avec son cortège de signes cliniques, des formes frustrées avec frilosité, prise de poids malgré l'anorexie, retard mental avec goitre montrant l'hypofonctionnement de la glande thyroïde (**Luster et al.,2019**).

En effet, plus d'un milliard de personnes dans le monde vivent dans des régions où l'iode est déficient, ces personnes résident dans des régions montagneuses éloignées, comme en Asie du Sud-Est, en Amérique du Sud et en Afrique centrale (**Taylor et al.,2018**). Par exemple, au Canada, les femmes de plus de 60 ans sont les plus affectées (**BENHABEROU BRUN,2014**).

Une situation de carence légère (Iodurie comprise entre 50 et 150 mg/L) peut être responsable pendant la grossesse de modifications morphologiques thyroïdiennes maternelles et fœtales à type d'hyperplasie et de goitre (Atraki et al.,2018).

D'autre part la thyroïde n'aura pas la capacité de maintenir une sécrétion normale régulière d'hormones thyroïdiennes garantissant l'euthyroïdie clinique (Brucker-Davis et al.,2016). Lorsque la disponibilité de l'iode est insuffisante, la T3 et la T4 sont mal synthétisées, la TSH augmente et la goitrogénèse se produit (Luster et al.,2019).



**Figure 6 :** Statut mondial de l'iode et iodation obligatoire du sel (Taylor et al., 2018).

### 2.2.1.9. Autres causes de l'hypothyroïdie :

D'autres causes peuvent contribuer à l'apparition d'une hypothyroïdie comme les maladies hypophysaires ou hypothalamiques, un traitement antérieur par une chirurgie ou par iode radioactif (Gilbert, 2021), des mutations inactivant le récepteur de la TSH, certaines infections (abcès, tuberculose, toxoplasmose), résistance aux hormones thyroïdiennes et l'hémangiome infantile (Benvenga et al.,2018).

### 3. Formes d'hypothyroïdie :

### **3.1. En fonction de l'organe atteint :**

Trois types d'hypothyroïdie peuvent être distingués :

#### **3.1.1. Hypothyroïdie primaire :**

Elle est due à un trouble de la thyroïde elle-même, la cause la plus commune est la thyroïdite chronique auto-immune (Hashimoto) (**Benvenega et al.,2018**).

#### **3.1.2. Hypothyroïdie secondaire :**

C'est l'hypothyroïdie centrale ou encore hypophysaire si elle est consécutive à une atteinte de l'hypophyse (défaut de sécrétion de la TSH) (**Berthélémy,2015**).

#### **3.1.3. Hypothyroïdie tertiaire :**

Lorsqu'elle succède à une atteinte de l'hypothalamus (défaut de sécrétion de la thyroïdolibérine ou TRH) (**Benvenega et al.,2018**) ; (**Berthélémy,2015**).

### **3.2. En fonction des symptômes :**

#### **3.2.1. Hypothyroïdie subclinique :**

L'hypothyroïdie infraclinique appelée également hypothyroïdie frustrée est définie comme la combinaison d'une TSH augmentée et d'une concentration sanguine de T4 libre normale. Elle touche 4 % de la population (**Feller et al.,2019**).

L'élévation de la TSH sérique est un indicateur sensible du degré d'insuffisance thyroïdienne et le terme sub-clinique suggère que les individus doivent être asymptomatiques. Cependant, les symptômes dans ce cas peuvent être difficiles à évaluer, en particulier chez les personnes qui se présentent avec des plaintes non spécifiques telles que la fatigue (**Gilbert,2021**).

#### **3.2.2. Hypothyroïdie clinique :**

On parle d'une hypothyroïdie clinique lorsque les signes sont présents accompagnés d'anomalies biologiques (une TSH augmentée avec un taux de T4 abaissé), il s'agit d'une hypothyroïdie primaire. (**Berthélémy,2015**).

### **4. Diagnostic :**

L'exploration biologique de la fonction thyroïdienne intervient en complément de l'examen clinique. Elle confirme et quantifie les situations d'euthyroïdie, d'hyper ou d'hypothyroïdie. Elle contribue à l'enquête étiologique pour préciser l'origine auto-immune, iatrogène ou génétique

de l'affection, enfin elle intervient dans la surveillance de la dysfonction ou de la pathologie tumorale (Wémeau,2022).

Dans un premier temps un diagnostic d'une hypothyroïdie primaire se fonde sur des symptômes et des signes cliniques et se confirme par une élévation de la TSH (Berthélémy, 2015), cette élévation réfère à un diagnostic biologique qui se repose principalement sur le dosage de TSH (anormalement élevé dans le cas d'une hypothyroïdie) (Gauchez et al.,2016).

Lorsqu'un taux pathologique de TSH est détecté, un dosage complémentaire de T4L permet de déterminer l'importance du dysfonctionnement de la glande thyroïde. Le dosage d'auto-anticorps thyroïdiens (antithyropéroxydase) ainsi qu'une échographie peuvent également être prescrits (Gauchez et al.,2016).

Les dosages actuels possèdent de très bonnes sensibilités et spécificités, grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux et à l'amélioration des signaux de détection. Les traditionnels dosages compétitifs radioactifs sont remplacés par des dosages immunométriques automatisés, utilisant des traceurs enzymatiques ou luminescents (Wémeau,2022).

## **5. Symptômes :**

Plusieurs symptômes peuvent être distingués (Shahid et al.,2018) ; (Berthélémy, 2015) :

- Signes neuromusculaires et neurosensoriels comme des crampes ;
- Mouvement et discours lents ;
- Frilosité ;
- Impuissance sexuelle, aménorrhée et galactorrhée ;
- Peau sèche, froide, jaune paille avec une infiltration cutanéomuqueuse ;
- Signes digestifs comme la constipation et la prise de poids ;
- Perte des cheveux et ongles cassants ;
- Ralentissement psychomoteur et dépression ;
- Œdème péri-orbitaire et visage bouffi avec une faiblesse musculaire et myalgies ;
- Hypertension artérielle et bradycardie ;
- Trouble du cycle menstruel.

## **6. Traitement :**

Comme l'hypothyroïdie correspond à un manque d'hormones thyroïdiennes, le traitement consiste à administrer des extraits synthétiques pour rétablir le niveau normal.

Le traitement standard de l'hypothyroïdie implique l'utilisation quotidienne de l'hormone thyroïdienne synthétique lévothyroxine (Levo-T, Synthroid, autres). Ce médicament oral rétablit des niveaux d'hormones adéquats, inversant les signes et les symptômes de l'hypothyroïdie (**Aninch et Bianco, 2016**).

La lévothyroxine appelée aussi L-T4 qui représente une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite, est le traitement de première intention choisi étant pour rétablir le bien-être physique et psychologique tout en maintenant des concentrations normales de TSH sérique dans la plage de référence des laboratoires (**Berthélémy, 2015**), Parallèlement la TSH doit ensuite être contrôlée toutes les 6 à 8 semaines (**Gilbert, 2021**).

La lio-thyronine appelée L-T3 ou T3 est une autre forme synthétique, sa prescription est rare puisque l'organisme transforme naturellement une partie de l'hormone T4 en T3. Cependant, elle est indiquée dans le traitement substitutif des hypothyroïdies dans le cas où un effet rapide ou transitoire est souhaité (**Berthélémy, 2015**).

L'association de L-T3 et L-T4, est une thérapie combinée qui ne devrait pas être utilisée de manière systématique chez les patients souffrant d'hypothyroïdie, car il n'y a pas suffisamment de preuves pour démontrer que la thérapie combinée est supérieure à la monothérapie (c'est-à-dire la L-T4 seule) (**Gilbert, 2021**).

Le traitement de l'hypothyroïdie doit être individualisé et le choix de la dose initiale dépend des caractéristiques du patient, à savoir de son âge, de son poids, de l'état cardiaque et de la sévérité ainsi que de la durée de l'hypothyroïdie (**Aninch et Bianco, 2016**).

## **7. Données épidémiologiques :**

L'hypothyroïdie est l'une des maladies les plus fréquentes dans le monde. En effet, elle touche jusqu'à 5 % de la population générale, avec 5% supplémentaire estimée comme des cas non diagnostiqués. Plus de 99% des patients affectés souffrent d'hypothyroïdie primaire (**Chiovato et al.,2019**).

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) l'hypofonctionnement de la glande thyroïde toucherait près de 740 millions d'individus dans le monde par an (**Baudin,2021**).

## **7.1. Europe :**

La prévalence de l'hypothyroïdie déclarée dans la population générale varie entre 0,2 % et 5,3 % en Europe (**Taylor et al., 2018**).

Les données actuelles suggèrent qu'une proportion considérable de la population européenne souffre d'hypothyroïdie, en particulier d'hypothyroïdie subclinique, qui n'est pas diagnostiquée (**Mendes et al.,2019**).

### **7.1.1. France :**

L'hypothyroïdie touche 0,5% de la population française, une augmentation de l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale (HC) a été montrée ces dernières années dans divers pays, y compris la France (**Léger, 2019**).

L'étude nationale réalisée en collaboration avec l'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant et Santé publique France a montré que de 2002 à 2012, l'incidence avait augmenté de 7,7 % par an (**Léger, 2019**).

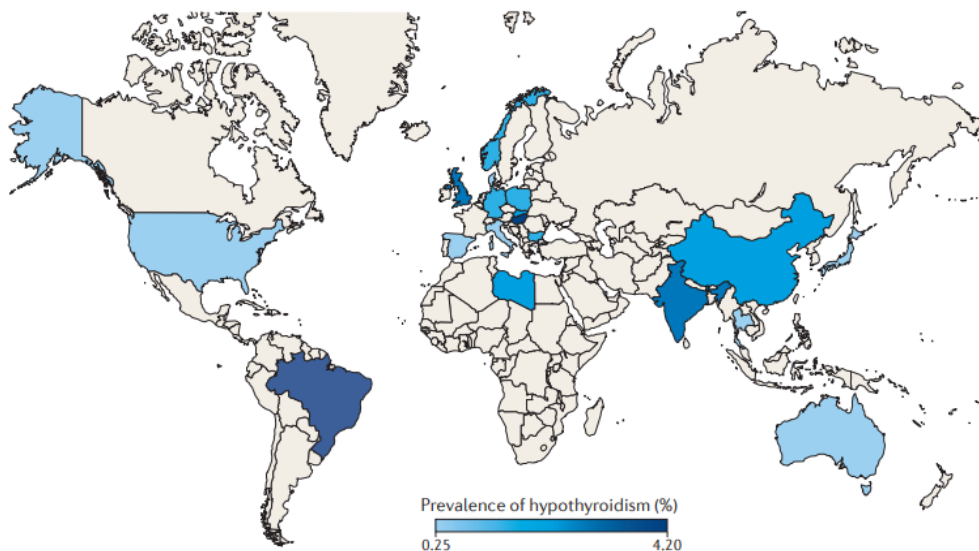
### **7.1.2. Espagne :**

Dans une étude qui a porté sur 4 554 sujets (42,4 % d'hommes) dont l'âge moyen était de 50 ans (fourchette de 18 à 93 ans), qui ont participé à une enquête nationale, transversale dans la population espagnole menée en 2009-2010, la prévalence de l'hypothyroïdie traitée, de l'hypothyroïdie subclinique non traitée et de l'hypothyroïdie clinique non traitée était respectivement de 4,2%, 4,6% et 0,3%. La prévalence de l'hypothyroïdie totale (toutes fractions confondues) était de 9,1 % (**Valdes et al., 2017**).

Cependant, dans une revue systématique de la littérature très récente englobant les études de prévalence de l'hypothyroïdie dans plusieurs pays dans le monde, l'Espagne a enregistré la prévalence la plus élevée avec 33,3% (**Muñoz-Ortiz et al.,2020**).

### **7.1.3. Royaume –Uni :**

L'hypothyroïdie concerne environ 2 % de la population britannique et plus de 5 % des personnes de plus de 60 ans. Les femmes sont 5 à 10 fois plus susceptibles d'être touchées que les hommes (**UK, NGC, 2019**) ;(**Gilbert,2021**).



**Figure 7 :** Carte de la prévalence de l'hypothyroïdie dans différentes régions du globe (Taylor et al., 2018).

A noter que la couleur grise dans la carte signifie l'absence de données épidémiologiques dans les régions concernées.

## 7.2. Etats- Unis :

Près de 5 Américains sur 100 âgés de 12 ans et plus souffrent d'hypothyroïdie, bien que la plupart des cas soient légers ou présentent peu de symptômes évidents (Patil et al.,2021). Cette pathologie touche 4 % des femmes âgées de 18 à 24 ans et 21 % des femmes de plus de 74 ans ; les valeurs respectives chez les hommes sont de 3 % et 16 % (Chiovato et al.,2019).

## 7.3. Canada:

Les dysthyroïdies (l'hypothyroïdie ou l'hyperthyroïdie) touchent environ 10 % des Canadiens âgés de 45 ans ou plus. La prévalence est plus élevée chez les femmes (16 %) que chez les hommes (4 %), et également plus élevée chez les adultes de plus de 85ans (16 % (Birtwhistle et al.,2019)).

## 7.4. Asie :

### 7.4.1. Japon :

La prévalence de l'hypothyroïdie est de 0,7 à 2,1 % au Japon, mais il n'existe pas de données officielles basées sur la population concernant l'incidence de l'hypothyroïdie chez les adultes japonais (Yuasa et al.,2020).

### 7.4.2. Chine :

La prévalence globale des dysthyroïdies dans la population chinoise était d'environ 8,81 %, l'hyperthyroïdie primaire représentant 0,38 %, l'hyperthyroïdie subclinique 1,86 %, l'hypothyroïdie primaire 0,70 % et l'hypothyroïdie subclinique 5,87 % (**Huang et al.,2020**).

#### **7.4.3. Singapour:**

Singapour est le pays qui compte le taux le plus bas de l'hypothyroïdie non seulement au niveau du continent asiatique mais à l'échelle mondiale avec une prévalence de 0,2% (**Muñoz-Ortiz et al.,2020**).

#### **7.5. Moyent Orient :**

##### **7.5.1. Arabie Saoudite :**

L'hypothyroïdie touche 29,1% des sujets dans une étude incluant 1125 patients (884 hommes et 71 femmes) (**Aljabri et al.,2019**).

En Arabie saoudite, l'incidence de l'hypothyroïdie congénitale est d'environ un nouveau-né sur 3450 (**Alzahrani et al.,2020**).

##### **7.5.2. Qatar :**

La prévalence de l'hypothyroïdie a été estimée à environ 4,74 %. La majorité des patients atteints d'hypothyroïdie (57,23%) souffraient de comorbidités supplémentaires (**Shaikh et al., 2021**).

##### **7.5.3. Egypt :**

Les dysthyroïdies affectent 29,3 % de la population égyptienne, la prévalence de l'hypothyroïdie subclinique était de 44,4%, de l'hypothyroïdie de 20,6%, de l'hyperthyroïdie de 19,2% et de l'hyperthyroïdie subclinique de 15,8% (**Rashad et Samir,2019**).

##### **7.5.4. Iraq :**

La prévalence de l'hypothyroïdie est de 12,5% et celle de l'hypothyroïdie subclinique est de 16,3% dans une étude nationale réalisée sur 17878 sujets (**Mansour et al.,2020**).

#### **7.6. Afrique :**

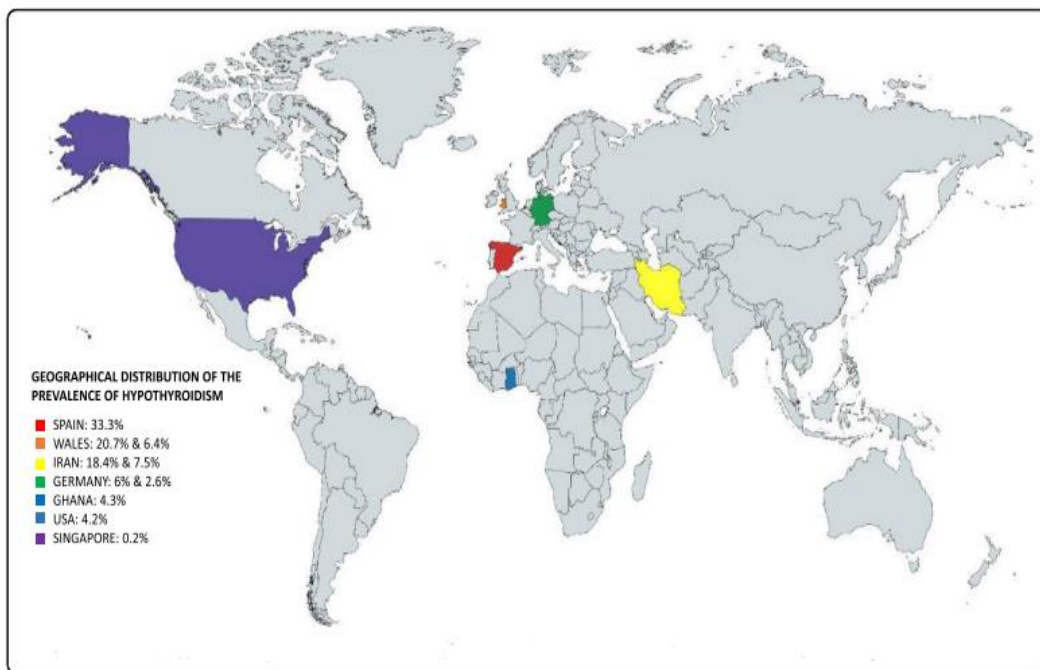
Les données épidémiologiques sont très pauvres en Afrique, les études existantes proviennent en grande partie de cohortes hospitalières qui excluent de larges segments de la population rurale et ne sont représentatives de la population générale (**Taylor et al., 2018**).



Au Nigeria et dans une étude portant sur une population ayant un âge moyen de  $49.22 \pm 9.79$  ans, la prévalence de cette pathologie est de 39% (Okafor et al.,2019).

Le Ghana a enregistré une prévalence de 4,3% selon des données récentes (Muñoz-Ortiz et al.,2020).

En Algérie, dans une étude réalisée en 2002 qui a porté sur 421 enfants âgés de 6 à 14 ans provenant de 4 camps dans le désert (extrême sud) la prévalence du goitre atteignait 86%, la prévalence de l'hypothyroïdie subclinique est de 27% en Libye (Al Shahrani et al.,2016).



**Figure 8 :** Prévalence de l'hypothyroïdie rapportée dans certains pays (Muñoz-Ortiz et al.,2020).

## **CHAPITRE 3 : GENERALITES SUR LE MAGNESIUM**

## CHAPITRE 3 : GENERALITES SUR LE MAGNESIUM

### 1. Définition et structure :

Le magnésium (numéro atomique 12, masse atomique 24,30 Da) est classé parmi les métaux alcalino-terreux, appartenant au deuxième groupe du tableau périodique des éléments **(Fiorentini et al.,2021)**. C'est le cation divalent intracellulaire le plus répandu et le deuxième cation intracellulaire le plus abondant après le potassium, il n'est pas synthétisé au sein de l'organisme, il s'agit d'un apport uniquement extérieur **(Reddy et al.,2018)**.

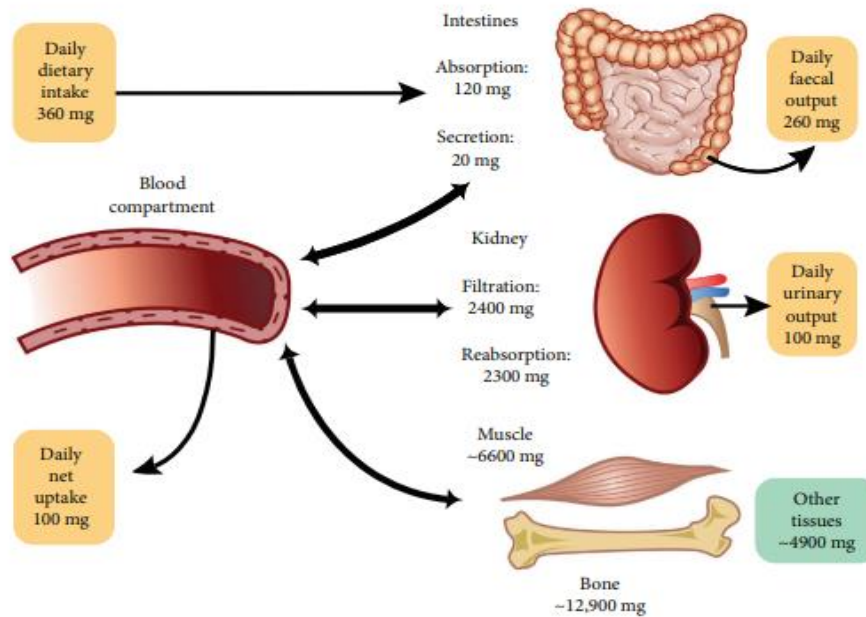
Malgré l'importance bien reconnue du magnésium, la disponibilité du  $Mg^{2+}$  n'est généralement pas déterminée et surveillée chez les patients, c'est pourquoi le magnésium a été appelé le "cation oublié" **(Minetto et al.,2016)**.

### 2. Homéostasie du Magnésium :

L'apport moyen de magnésium par l'alimentation est de 12 à 15 mmol (300 à 350 mg) par jour, dont 24 à 75 % sont absorbés en fonction des besoins de l'organisme. Il est absorbé principalement dans l'intestin grêle et en moindre proportion dans le côlon **(Vargas-Poussou et Hureaux.,2020)**. Cette absorption est modulée par la quantité du Mg alimentaire, la parathormone, la vitamine D ainsi que les niveaux des œstrogènes **(Marriott et al.,2020)**.

Le tubule rénal réabsorbe 95 % du magnésium filtré (100 mmol/jour), trois segments participent à cette réabsorption. La réabsorption est paracellulaire dans le tube proximal et la branche large ascendante de l'anse de Henlé (BLAH), et transcellulaire dans le tube contourné distal (TCD), le tube proximal (10 à 15 % par un mécanisme encore mal défini), la BLAH (65 à 70 %) et enfin le TCD (5–10 %). La réabsorption dans ce segment est hautement régulée et détermine la concentration finale de magnésium urinaire **(Vargas-Poussou et Hureaux.,2020)**.

En cas de carence aiguë d'apport de Mg, la réabsorption tubulaire, ainsi que l'absorption fractionnelle au niveau du grêle distal augmentent toutes les deux pour maintenir le bilan global. Si la déplétion magnésienne continue, la magnésémie baisse, et le Mg osseux commence à participer à la maintenance du taux de Mg dans le liquide extracellulaire **(Reddy et al.,2018)**.



**Figure 9 :** Homéostasie du Mg dans le corps humain (Al Alawi et al.,2018).

### 3. Propriétés biochimiques du magnésium :

Le Mg est un cofacteur essentiel pour plus de 300 systèmes enzymatiques dans l'organisme (Viering et al.,2017). Il agit comme un contre-ion pour l'ATP et les acides nucléiques riches en énergie, régule le transport transmembranaire, il joue divers rôles dans la fonction et la structure des protéines, des acides nucléiques et des mitochondries. Le Mg est un minéral important pour la minéralisation des os, la relaxation musculaire et plusieurs autres fonctions cellulaires (Marriott et al., 2020). Chez la plante, le magnésium intervient dans la majorité des fonctions vitales et notamment la photosynthèse. Il joue un rôle particulièrement important dans la production de chlorophylle : 20 à 25 % du magnésium total de la plante se situe dans les chloroplastes (Crichton,2019).

**Tableau 1 :** Propriétés biochimiques du magnésium (Marriott et al., 2020).

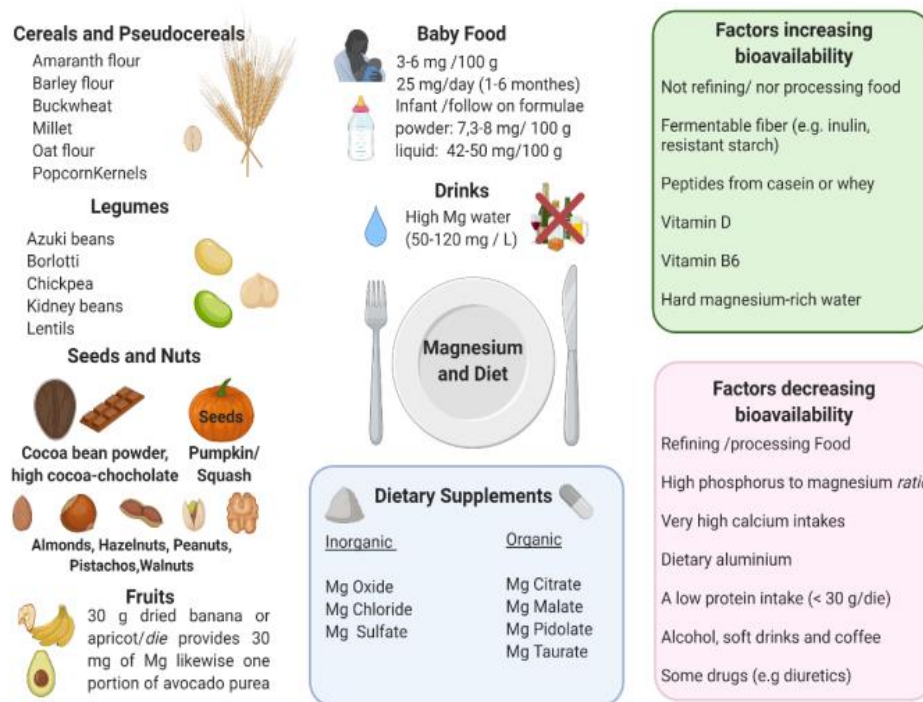
<p><b>Cofacteur pour les enzymes impliquées dans :</b> Synthèse des protéines, transmission musculaire et nerveuse, conduction neuromusculaire, et la régulation de la glycémie et de la pression artérielle.</p>
<p><b>Rôle dans le transport actif :</b> Facilite le transport actif des ions calcium et potassium à travers les membranes cellulaires, ce qui est essentiel pour la conduction des impulsions nerveuses, la contraction musculaire, le maintien du tonus vasomoteur et le rythme cardiaque normal</p>
<p><b>Rôles structurels :</b> Important pour la structure des os, des protéines, de nombreuses enzymes, les mitochondries, l'ADN et l'ARN.</p>

#### 4. Sources alimentaires du magnésium :

Le Mg est un ion naturellement ubiquitaire. Il se trouve quasiment dans toutes les sources alimentaires principalement dans les légumes à feuilles sombres, les céréales complètes, les noix, les haricots et les fruits de mer (Kateb et Topf,2019).

En général, les aliments contenant des fibres alimentaires non fermentescibles ont effectivement une teneur élevée en magnésium, mais leur biodisponibilité est faible, comme pour le fer. En revanche, les glucides fermentescibles peu ou pas digestibles (par exemple, l'inuline, les oligosaccharides, l'amidon résistant, le mannitol et le lactulose) augmentent l'absorption de cet oligo-élément (Philipp Schuchardt et Hahn, 2017).

Il est important de noter que la quantité de Mg contenue dans les aliments est influencée par divers facteurs, notamment la nature du sol et l'eau utilisée pour l'irrigation, les engrais, les techniques de conservation, mais aussi les méthodes de raffinage, de transformation et de cuisson (Fiorentini et al.,2021).



**Figure 10 :** Sources alimentaires du Mg et facteurs influençant sa biodisponibilité (Fiorentini et al.,2021).

## **5. Statut en magnésium :**

### **5.1. Evaluation du statut en Mg :**

Le contenu de l'organisme en magnésium est d'environ 1000 mmoles dont 66 % sont stockés dans l'os et 33 % dans les autres cellules. En revanche seulement 1 % dans le volume extracellulaire, C'est pour cette raison les taux de magnésium sériques ne reflètent généralement pas la teneur en magnésium dans les différents districts de l'organisme. Par conséquent, un taux normal de magnésium sérique ne permet pas d'exclure une carence en magnésium (**DiNicolantonio et al.,2018**).

Un dosage du magnésium tissulaire (érythrocytaire ou globulaire voire sur les cellules périphériques mononuclées) ou le test de charge en magnésium sont de meilleurs indicateurs d'une éventuelle carence en magnésium. Mais dans la pratique habituelle ces examens ne sont réalisés que pour confirmer une déplétion corporelle probable alors que la magnésémie est normale ou subnormale, dans un contexte clinique favorisant (**Reddy et al.,2018**).

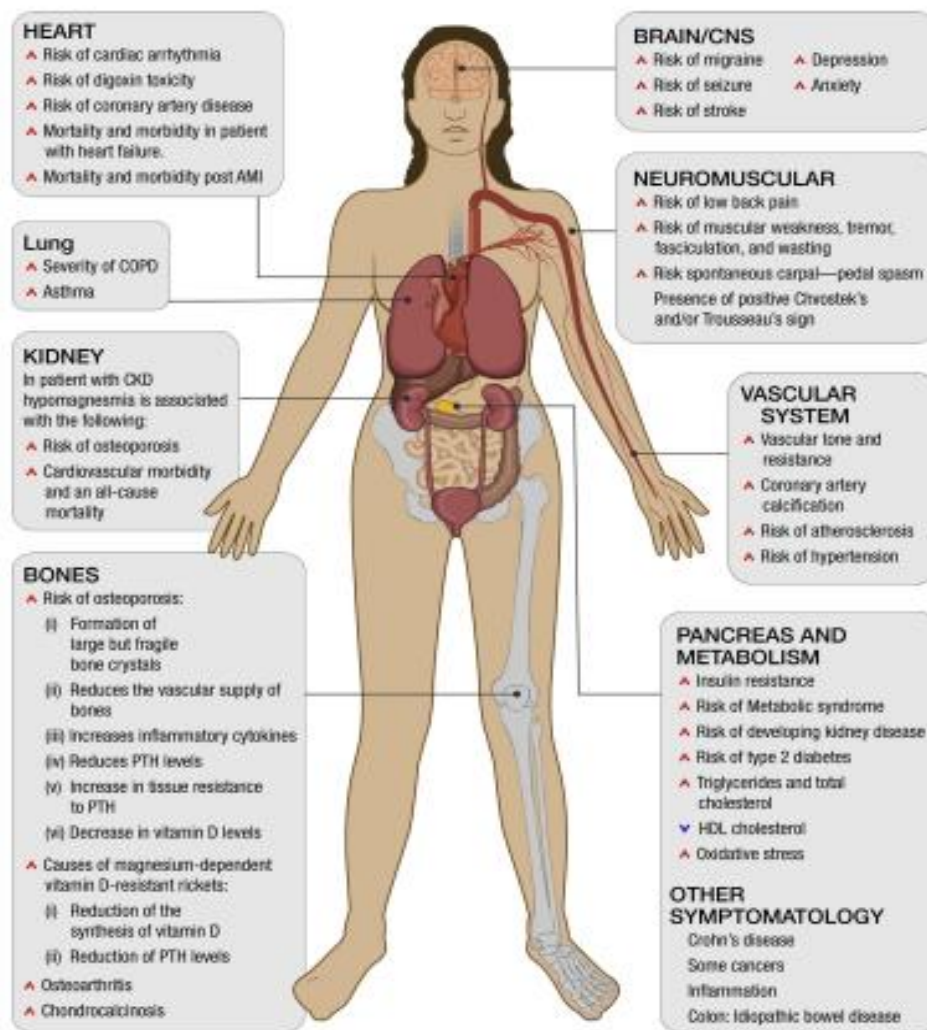
### **5.2. Hypomagnésémie :**

La concentration plasmatique normale de Mg est de 15–25 mg/L (0,6–1,0 mmol/l) (25 mg = 1 mmol). La concentration intraérythrocytaire, qui constitue un assez bon indicateur des réserves, est de 50–75 mg/L (2–3 mmol/L) et la concentration intracellulaire de 250–350 mg/L (10–14 mmol/L) dans le muscle (**Lerma et Topf.,2018**).

En terme d'hypomagnésémie, on distingue l'hypomagnésémie modérée (<0,7 mmol/L) de l'hypomagnésémie sévère (< 0,4 mmol / l) (**Reddy et al.,2018**).

Parmi les principales étiologies de l'hypomagnésémie, on peut citer les facteurs génétiques, une diminution de l'absorption intestinale (pertes digestives) et une perte rénale accrue (**Reddy et al.,2018**).

En pratique clinique, l'hypomagnésémie est rarement symptomatique, les premiers signes de carence en magnésium comprennent la faiblesse, la perte d'appétit, la fatigue, les nausées et les vomissements. Par la suite, Des contractions et crampes musculaires, engourdissement, picotements, spasmes coronaires et des rythmes cardiaques anormaux ainsi que des crises d'épilepsie peuvent survenir lorsque le déficit en magnésium s'aggrave (**Lerma et Topf.,2018**).



**Figure 11 : Impact de l'hypomagnésémie (Marriott et al.,2020).**

## 6. Épidémiologie de la carence en Magnésium (Mg) :

L'hypomagnésémie est un phénomène relativement courant en médecine clinique. Elle est souvent inaperçue car les taux de magnésium sont rarement évalués. Dans les pays développés, des données anciennes estimaient que la prévalence du déficit en magnésium était de 15 à 20 % de la population. Cela corrobore des données plus récentes indiquant qu'environ 10 à 30 % d'une population présente un déficit subclinique en magnésium basé sur des niveaux de magnésium sérique  $<0,80$  mmol/ (DiNicolantonio et al., 2018).

Un examen systématique de 37 articles a révélé que la carence en magnésium était un problème de santé publique possible pour les personnes âgées (Ter Borg et al.,2015).

Aux États-Unis, la carence en Mg était de 20,2% dans une étude réalisée sur des patients hospitalisés (Cheungpasitporn et al.,2015).

Il a été rapporté que la moitié (48 %) de la population américaine a des apports inférieurs à la quantité recommandée de magnésium, en particulier les personnes âgées de plus de 70 ans. Les directives alimentaires pour la population Américaine ont identifié le magnésium comme un nutriment sous-consommé (**USDA, 2019**). En revanche, en France 23% des femmes et 18% des hommes ont des apports insuffisants (**DiNicolantonio et al., 2018**).

Enfin, une étude transversale menée à Ottawa, Canada, a montré que la concentration sérique de Mg était plus faible chez les sud-asiatiques que chez les Canadiens blancs (**Bertinato et al.,2015**).

## **7. Magnésium et santé humaine :**

### **7.1. Santé cardiovasculaire :**

Le magnésium est nécessaire au maintien d'un endothélium sain, il est essentiel à la régulation de la pression artérielle par la vasoconstriction et la vasodilatation (**Marriott et al.,2020**).

Un examen et une méta-analyse récents de sept études de cohorte prospectives ont révélé une réduction du risque d'hypertension de 8 % en comparant le groupe ayant l'apport le plus faible et le plus élevé, pour des apports en magnésium allant de 96 à 425 mg/jour (**Han et al.,2017**).

De faibles niveaux de magnésium peuvent également favoriser le dysfonctionnement des cellules endothéliales, augmentant potentiellement le risque d'athérosclérose et de thrombose (**Fiorentini et al.,2021**).

Une récente méta-analyse comprenant 10 études a conclu que la concentration de magnésium dans l'eau potable était associée de manière significative et inverse à la mortalité coronarienne, en particulier dans les populations européennes (**Jiang et al.,2016**).

### **7.2. Diabète et syndrome métabolique :**

Le rôle central du magnésium dans le métabolisme des glucides a été bien décrit. L'observation de grandes cohortes de populations montre une association inverse entre apport alimentaire de magnésium et risque de développer un diabète de type 2 (**Hruby et al.,2017**).

Plusieurs études récentes ont montré que l'augmentation de l'apport en magnésium diminue le risque de développer le syndrome métabolique (**Rodríguez-Morán et al.,2018**).



### **7.3. Fonction rénale :**

Les reins jouent un rôle important dans le maintien de l'homéostasie du Mg, Une étude récente restreinte aux non-diabétiques confirme un effet de l'hypomagnésémie sur le déclin de la fonction rénale et la survenue d'insuffisance rénale terminale (**Sakaguchi et al.,2015**).

### **7.4. Santé osseuse :**

Il a été démontré qu'un faible taux de magnésium sérique est associé à une faible densité osseuse chez les femmes pré et post-ménopausées (**Czeczuk et al.,2017**).

L'apport en magnésium s'avère être corrélé positivement avec une plus grande densité minérale osseuse chez les hommes et les femmes (**Al Alawi et al.,2018**).

### **7.5. Cancers :**

L'hypomagnésémie est également un problème de santé courant qui contribue à la morbidité des patients atteints de cancer. Plusieurs études épidémiologiques ont démontré qu'un régime pauvre en magnésium augmente le risque de développer un cancer, ce qui prouve son importance dans le domaine de l'hématologie et de l'oncologie (**Fiorentini et al.,2021**).

En tant que cofacteur enzymatique impliqué dans les mécanismes de réparation de l'ADN, le magnésium joue un rôle majeur dans le maintien de la stabilité génomique, la modulation du cycle cellulaire, la prolifération cellulaire, la différenciation et l'apoptose (**Fiorentini et al.,2021**).

### **7.6. Magnésium et système nerveux :**

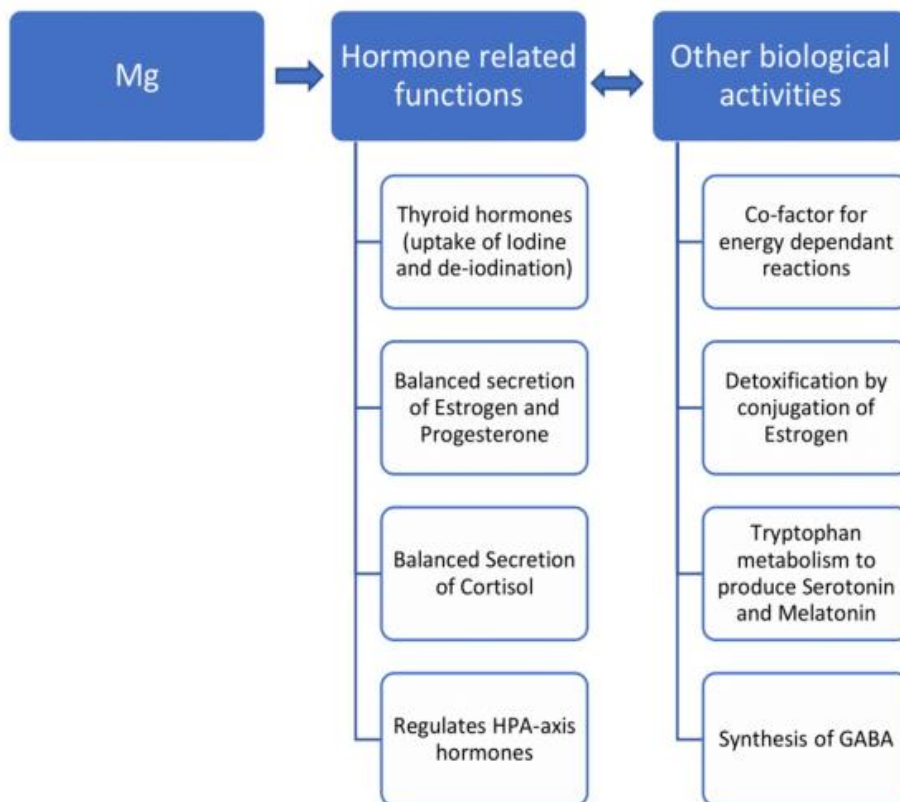
Le magnésium extracellulaire joue un rôle inhibiteur sur les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), les récepteurs de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) et la libération de glutamate. Un faible taux de magnésium extracellulaire peut entraîner une ouverture anormale des canaux calciques couplés au NMDA ce qui entraîne une augmentation de l'influx de calcium, une hyperexcitabilité des neurones et une augmentation de la production de radicaux toxiques d'oxyde nitrique (**De Baaij et al.,2015**).

Le magnésium affecte la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le dérèglement de cet axe augmente les niveaux de catécholamines et de cortisol, les hormones de stress associées aux symptômes dépressifs (**Serefko et al.,2016**).

Une revue très exhaustive décrit le rôle du magnésium dans les troubles neurologiques, résumant la littérature récente sur le rôle joué par le magnésium dans le traitement des maladies neurologiques les plus fréquentes : douleurs chroniques, migraine, l'accident vasculaire cérébral, l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, l'anxiété et la dépression (Kirkland et al.,2018).

### 7.7. Magnésium et fonction thyroïdienne :

Le Mg contribue à la régulation des hormones thyroïdiennes, non seulement stimule la glande thyroïdienne à produire plus de T4, mais en même temps il transforme la T4 en T3 qui est la forme active de l'hormone thyroïdienne (Kolanu et al., 2020) ; (Moncayo et Moncayo, 2022).



**Figure 12 :** Représentation schématique du rôle du Mg dans différentes activités biologiques de l'organisme y compris la fonction thyroïdienne (Kolanu et al., 2020).

Avec: HPA-axis, hypothalamic pituitary adrenal-axis; GABA, gamma-aminobutyric acid

## **II - SUJETS, MATERIEL ET METHODES**

## **II - SUJETS, MATERIEL ET METHODES**

### **1. Type, région et période de l'étude :**

Notre étude est de type observationnelle, descriptive, transversale, prospective et multicentrique qui a été tenue dans la région de Blida (Nord de l'Algérie) durant la période entre le 15 janvier et le 03 avril 2022.

### **2. Considérations éthiques :**

Afin de nous conformer aux normes internationales d'éthique, Les objectifs et les modalités de l'étude ont été clairement expliqués aux responsables des laboratoires concernés par notre enquête et aux sujets qui ont signé un formulaire de consentement pour la participation à une recherche biomédicale.

La conduite de la recherche décrite dans ce travail est en accord avec la déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale concernant les expérimentations sur les patients ou sujets, Le présent travail ne contient aucune donnée personnelle pouvant identifier le patient ou le sujet.

Il est important de noter que cette étude a été approuvée par le Conseil du Comité d'Ethique du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Blida.

### **3. Echantillonnage :**

La population est constituée par tous les sujets adultes qui ont consulté les deux laboratoires d'analyses médicales concernés par notre étude pour un dosage de la TSH prescrit par leur médecin dans le cadre d'un bilan sanguin de routine.

#### **3.1. Critères d'inclusion :**

Ils sont inclus dans l'étude les sujets adultes (hommes et femmes) ayant un bilan sanguin comportant un dosage de la TSH.

#### **3.2. Critères d'exclusion :**

- Le refus de participation ;
- Les sujets hors wilaya ;
- Afin d'éviter l'apparition d'un biais de sélection, les enfants, les nourrissons et les nouveaux nés sont également exclus car ils étaient faiblement représentés au moment du recrutement des sujets.

Durant la période de notre étude, nous avons reçus 105 sujets dont le bilan sanguin comporte un dosage de la TSH, 2 patients étaient des enfants qui ont été exclus. Nous avons donc retenu 103 participants pour cette étude.

Il est important de signaler que parmi les 103 sujets inclus ,86 patients seulement ont bénéficié d'un dosage de T3, T4 et du Mg sérique.

#### **4. Prélèvements sanguins et traitement des échantillons :**

Le sang est prélevé la matinée à jeun ou non (tout dépend du patient) dans des tubes secs, il est immédiatement centrifugé à 40000 tours par minutes. Mais, il est important de noter que certains paramètres ne sont pas dosés dans les 24 heures qui suivent la ponction sanguine, les sérums seront répartis en fractions aliquotes puis congelés à - 20° C, Dans ces conditions de conservation, les paramètres biochimiques contenus dans le sérum humain restent stable pour une durée de 8 mois au minimum.



**Figure 13 :** Echantillon prélevé dans un tube sec après une centrifugation.

#### **5. Recueil des données :**

Les facteurs et les marqueurs de risque associés à une hypothyroïdie ont été recueillis lors de l'inclusion des sujets à l'aide d'un questionnaire réalisé après une étude bibliographique approfondie. Il portait principalement sur :

-Les données sociodémographiques et cliniques (type et lieu d'habitation, âge, IMC, antécédents familiaux de maladie de la thyroïde, contexte pathologique, traitement médicamenteux, symptomatologie.. etc) (Berthélémy,2015) ;

-Les habitudes alimentaires (aliments contenant l'iode : poissons, fruits de mer, el enrichis en iode, viandes, lait et les œufs) (Baudin,2021).



**Figure 14 :** Appareil utilisé pour la centrifugation

## **6. Dosages biologiques :**

### **6.1. Bilan thyroïdien :**

#### **6.1.1. Dosage de la TSH :**

Le dosage de TSH est une méthode automatisée permettant la détermination immuno-enzymatique de l'hormone thyroïdienne humaine dans le sérum ou le plasma humain (héparinate de lithium) par technique ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

Dans notre étude le dosage de la TSH a été réalisé sur deux automates (selon le laboratoire) l'automate Bechman Coulter et l'automate mini VIDAS.



**Figure 15** : Automate Bechman Coulter utilisé pour le dosage du TSH

#### **6.1.1. 1. Principe :**

Le principe du dosage associe la méthode immunoenzymatique sandwich en une étape à une détection finale en fluorescence (ELFA). Le cône à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et répartis dans la cartouche.

- Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument. Elles sont constituées d'une succession de cycles d'aspiration/refoulement du milieu réactionnel.
- L'échantillon est prélevé puis transféré dans le puits contenant l'anticorps anti-TSH marqué à la phosphatase alcaline (conjugué).
- Le mélange échantillon/conjugué est aspiré puis refoulé plusieurs fois par le cône. Cette opération permet à l'antigène de se lier d'une part aux immunoglobulines fixées sur le cône et d'autre part au conjugué formant ainsi un sandwich.
- Des étapes de lavages éliminent les composés non fixés. Lors de l'étape finale de révélation, le substrat (4-méthyl-ombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône, l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-méthylombelliféron) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm. La valeur du signal de fluorescence est proportionnelle à la concentration de l'antigène présent dans l'échantillon.
- A la fin du test les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument par rapport à une courbe de calibration mémorisée, puis imprimé.

### 6.1.1.2. Valeurs de référence :

Les seuils définissant un taux normal en TSH, une Hypothyroïdie et une hyperthyroïdie sont regroupés dans le tableau 2.

**Tableau 02** : Valeurs de référence de la TSH.

	Valeur de la TSH $\mu$ UI/ml
Euthyroidie	0,35 -4,94 $\mu$ UI/ml
Hypothyroidie	> 4,94
Hyperthyroidie	< 0,35

### 6.1.2. Dosage de la FT3 :

Le dosage de FT3 est un test quantitatif automatisé réalisé sur les instruments de la famille VIDAS, permettant la mesure de la triiodothyronine libre dans le sérum ou le plasma humain (héparinate de lithium) par technique ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

#### 6.1.2.1. Principe :

Le principe du dosage associe la méthode immunoenzymatique par compétition à une détection finale en fluorescence (ELFA). Le cône à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et répartis dans la cartouche.

Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument. Elles sont constituées d'une succession de cycles d'aspiration/refoulement du milieu réactionnel. L'échantillon est prélevé puis transféré dans le puits contenant un anticorps anti-T3 marqué à la phosphatase alcaline (conjugué). Il s'effectue une compétition entre l'antigène présent dans l'échantillon et l'antigène T3 fixé sur le cône vis-à-vis des sites de l'anticorps spécifique antiT3 conjugué.

Lors de l'étape finale de révélation, le substrat (4-méthyl-ombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône, l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-méthyl-ombelliféron) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm. La valeur du signal de fluorescence est inversement proportionnelle à la concentration en triiodothyronine libre présente dans l'échantillon.

#### 6.1.2.2. Valeurs de référence :

Les valeurs normales de la FT3 se situent entre 4 et 8,3 pg/ml.



### **6.1.3. Dosage de la FT4 :**

Le dosage de FT4 est un test quantitatif automatisé sur les instruments de la famille VIDAS, permettant la mesure de la thyroxine libre dans le sérum ou le plasma humain (héparinate de lithium) par technique ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

#### **6.1.3.1. Principe :**

Le principe du dosage associe la méthode immunoenzymatique par compétition à une détection finale en fluorescence (ELFA). Le cône à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et répartis dans la cartouche.

Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument. Elles sont constituées d'une succession de cycles d'aspiration/refoulement du milieu réactionnel.

L'échantillon est prélevé puis transféré dans le puits contenant un anticorps anti-T4 marqué à la phosphatase alcaline (conjugué). Il s'effectue une compétition entre l'antigène présent dans l'échantillon et l'antigène T4 fixé sur le cône vis-à-vis des sites de l'anticorps spécifique antiT4 conjugué.

Lors de l'étape finale de révélation, le substrat (4-méthyl-ombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône, l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-méthyl-ombelliféron) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm. La valeur du signal de fluorescence est inversement proportionnelle à la concentration en thyroxine libre présente dans l'échantillon.

#### **6.1.3.2. Valeurs de référence :**

Les valeurs de référence de la FT4 se situent entre 9 - 20 pg/ml.



**Figure 16 :** Automate mini vidas utilisée pour le bilan hormonal

#### **6.1.4. Dosage du magnésium :**

##### **6.1.4.1. Principe :**

Le dosage du magnésium est un test colorimétrique selon une méthode standardisée. Le dosage du Mg a été réalisé sur les systèmes (Mindray BA-88A). Le Mg forme un complexe coloré avec la calmagite en milieu alcalin. La présence d'éthylène glycol tétraacétique acide (EGTA) rend la réaction spécifique. L'intensité de la coloration produite est proportionnelle à la concentration en magnésium, la lecture se fait à une longueur d'onde comprise entre 505 et 600 nm.



**Figure 17 :** Automate Mindray utilisé pour le dosage du Mg.

##### **6.1.4.1. Valeurs de référence :**

Les valeurs normales du magnésium sanguin se situent entre 16 et 25mg /L.

#### **7. Analyses statistiques :**

Toutes les données consignées sur le questionnaire ont été codées et triées pour subir une analyse statistique. L'étude statistique a été réalisée par le logiciel « SPSS 21.0. ». Le seuil de significativité a été fixé à 5% pour toutes les analyses effectuées.

##### **7.1. Analyse descriptive :**

Les caractéristiques des sujets ont été décrites en termes d'effectif et de pourcentage pour les variables quantitatives et de moyenne, écart-type et médiane pour les données quantitatives.

## 7.2. Analyse inférentielle :

L'analyse des distributions a été réalisée par le test de Shapiro-Wilk et le test de Kolmogorov-Smirnov après avoir passé par la démarche graphique.

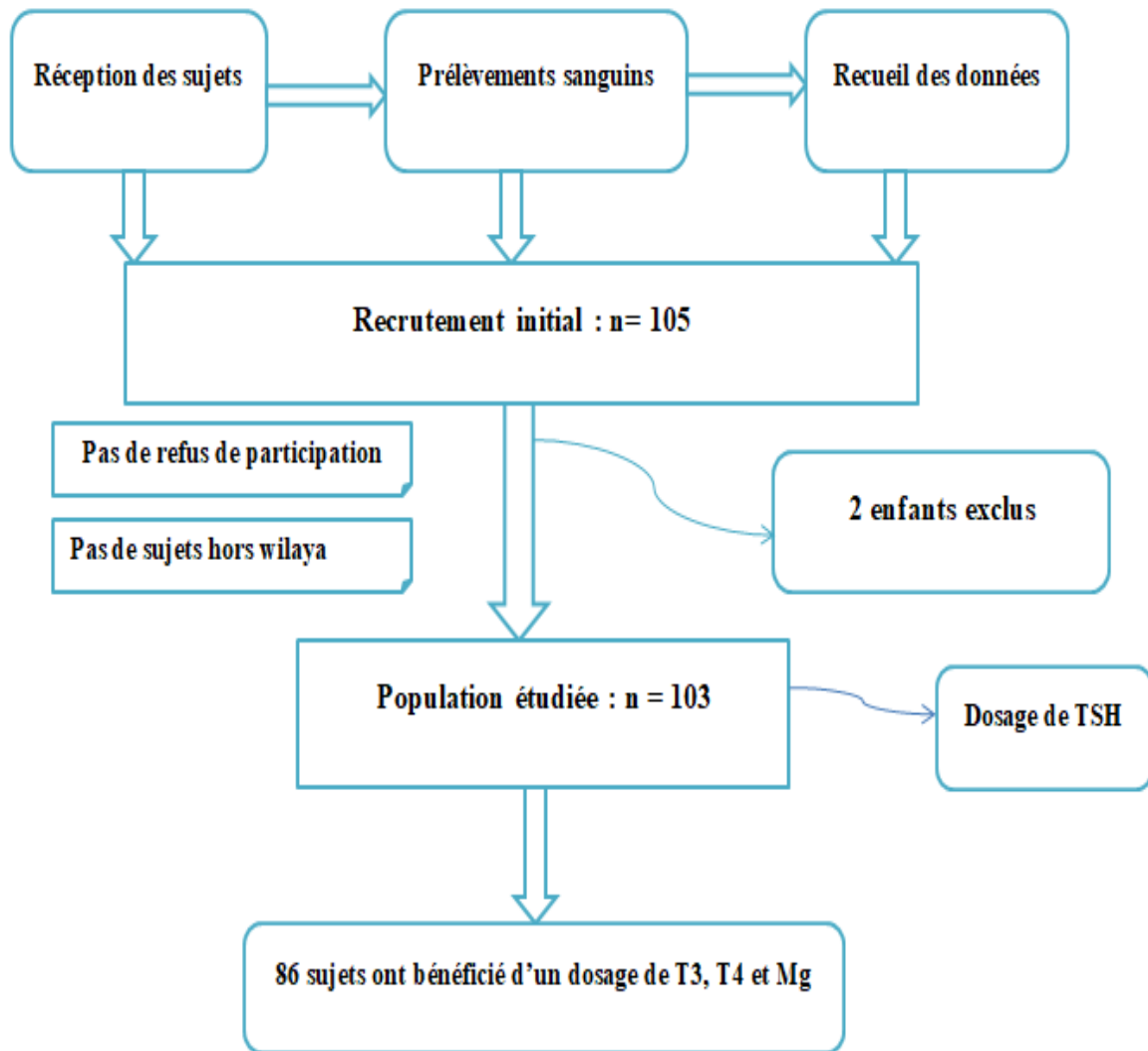
Il est important de noter que le choix du test statistique à appliquer dépend de la distribution de la probabilité de la variable. Si la distribution obéit à une courbe gaussienne (loi normale), il faut utiliser des tests paramétriques comme le Test-t de student, coefficient de Pearson, dans le cas contraire, il faut utiliser des tests non paramétriques tel que le test de Mann-Whitney et le coefficient de Spearman.

Certaines proportions ont été comparées à l'aide du test de Khi 2. La comparaison des moyennes. La comparaison des valeurs moyennes des variables quantitatives a été effectuée en utilisant seulement le test de Mann-Whitney car la distribution était significativement différente de la distribution normale ( $p < 0,05$ ).

Pour étudier les corrélations entre les différents paramètres biochimiques dosés, nous avons appliqué le test de coefficient de Spearman car la distribution était aussi significativement différente de la distribution normale ( $p < 0,05$ ).

Afin de déterminer les principaux facteurs de risque impliqués dans la survenue de l'hypothyroïdie dans notre population, un modèle de régression logistique simple a été utilisé avec le calcul d'odds-ratio (OR) bruts et leur intervalle de confiance à 95%.

Les variables significatives ont été analysées ensuite par régression logistique multiple. L'analyse multi-variée a permis de calculer les OR ajustés et leur intervalle de confiance à 95%.



**Figure 18** : Diagramme décrivant le déroulement de notre étude.

### **III – RESULTATS ET INTERPRETATIONS**

### III – RESULTATS ET INTERPRETATIONS

#### 1. Analyse des distributions des variables quantitatives :

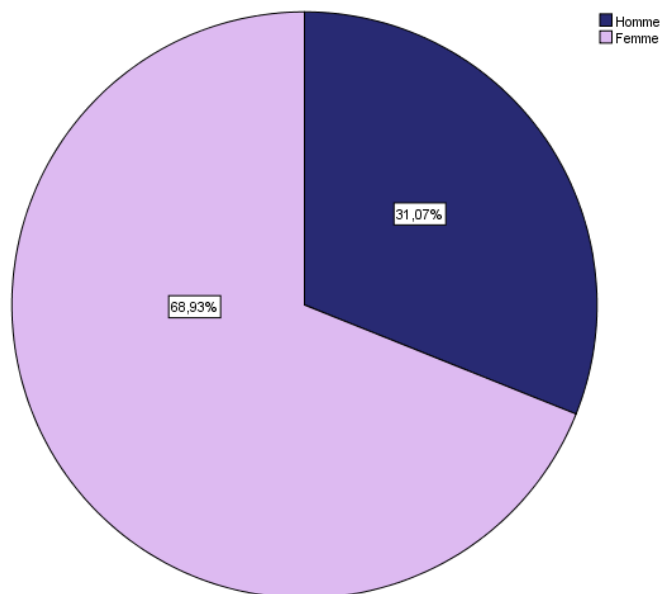
A l'exception de la concentration sérique en T4 ( $P= 0,111$ ), la distribution de toutes les variables quantitatives étudiées (Age, IMC, TSH, T3 et MG) ne permet pas d'utiliser la loi normale, les tests de Kolmogorov-Smirnov et de Shapiro-Wilk retrouvent une P value  $< 0,05$ . Les détails de l'examen de la distribution des différentes variables quantitatives sont illustrés dans le tableau en annexe 7.

#### 2. Caractéristiques de la population incluse :

##### 2.1. Sexe :

Notre échantillon de population comporte 32 hommes et 71 femmes. Une prédominance féminine a été constatée avec une p value de 0,000 (en appliquant le test de Khi -deux).

Le sexe ratio ( femmes / hommes) est de 2,22.



**Figure 19** : Répartition de la population selon le sexe.

##### 2.2. Age :

Notre population a été répartie en quatre catégories d'âges qui sont les suivantes :

- Première catégorie [18 – 30 ans] ;
- Deuxième catégorie] 30 – 40 ans] ;
- Troisième catégorie] 40- 55 ans] ;

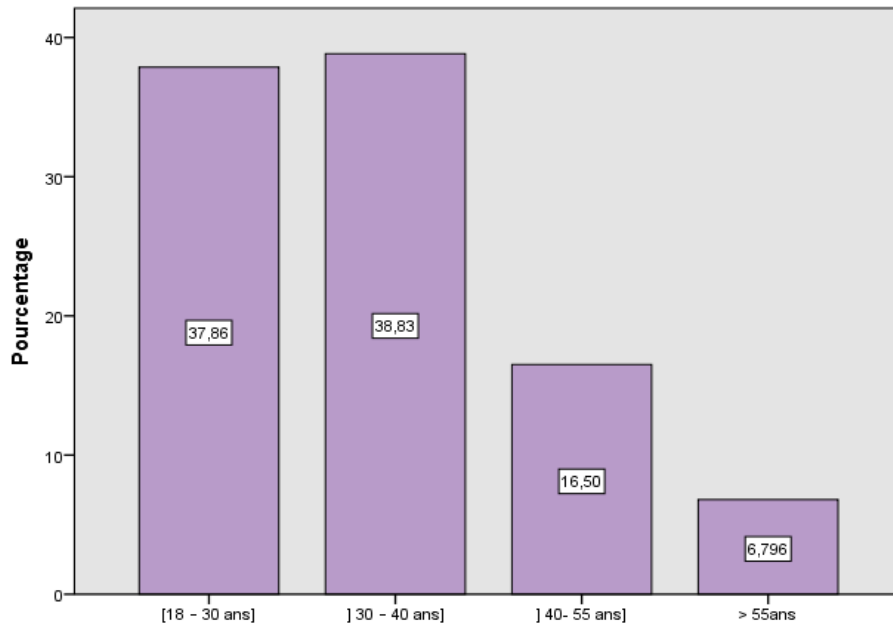
- Quatrième catégorie > 55ans.

- Les groupes d'âges les plus représentés sont ceux entre] 30 – 40 ans] et [18 – 30 ans] ;

- L'âge moyen de notre échantillon est de  $35,5 \pm 11,22$  ans ;

- L'âge maximum est de 74,0 ans ;

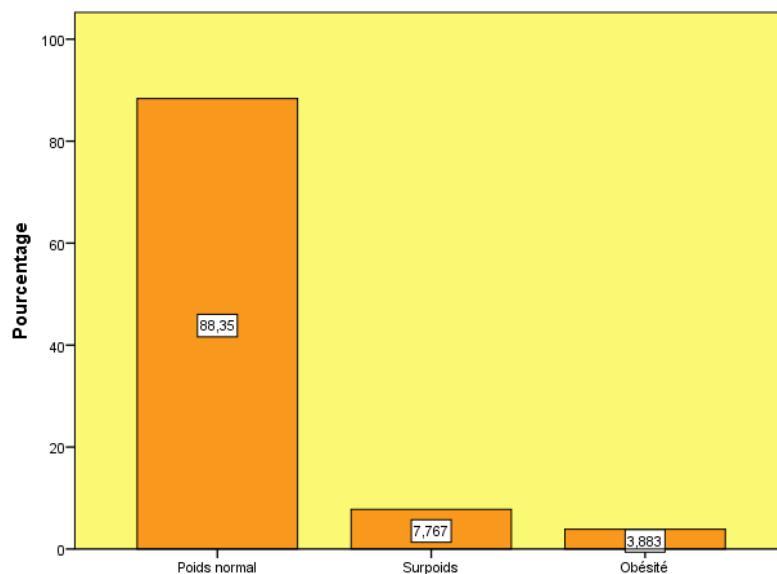
- L'âge minimum est de 18,0 ans ;



**Figure 20** : Répartition de la population selon les catégories d'âges.

### 2.3. IMC :

Dans notre étude la majorité des sujets avaient une corpulence normale (91patients) avec un IMC entre 18,5 et  $\leq 25$  Kg/ m<sup>2</sup>, le surpoids et l'obésité étant faiblement représentés avec un pourcentage de 7,76% et 3,88% respectivement.



**Figure 21** : Distribution de la population selon l'IMC.

- L'IMC moyen de notre population est de  $21,03 \pm 3,53 \text{ Kg/ m}^2$  ;
- La valeur maximale de l'IMC atteint  $39,06 \text{ Kg/ m}^2$  ;
- La valeur minimale est de  $17,92 \text{ Kg/ m}^2$ .

#### **2.4. Répartition des sujets selon des facteurs liés au mode de vie :**

La majorité de nos patients vivaient en milieu urbain avec un pourcentage de 86,4% et étaient non-fumeurs (90,3%). A l'exception d'une patiente, tous les sujets fumeurs appartenaient au sexe masculin.

**Tableau 3** : Répartition des sujets selon le milieu d'habitat et le tabagisme.

	Nombre de sujets (n)	Pourcentage (%)
Milieu d'habitat:		
Rural	14	13.6
Urbain	89	86.4
Tabagisme :		
Oui	10	9.7
Non	93	90.3

#### **2.5. Répartition selon des facteurs pathologiques et médicamenteux :**

Parmi l'ensemble de la population ayant fait l'objet de notre étude, 27 sujets ont déclaré avoir des antécédents familiaux de maladies de la thyroïde et 20 patients avaient des antécédents familiaux de maladies auto-immunes. En revanche 6 patients souffraient de maladies auto-immunes principalement le diabète type 1 (Tableau 4).



**Tableau 4 :** Répartition de l'effectif selon les facteurs pathologiques.

	<b>Nombre de sujets (n)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
AFMT :		
Oui	27	26.2
Non	76	73.8
AFMAU :		
Oui	20	19.4
Non	83	80.6
MAI:		
Oui	6	5.8
Non	97	94.2

Avec :

**AFMT** : Antécédents familiaux de maladie de la thyroïde ;

**AFMAU** : Antécédents familiaux de maladies auto-immunes ;

**MAI** : Maladie auto-immune.

Le tableau 5 représente la répartition des sujets selon les facteurs médicamenteux et chirurgicaux, 8 patients ont déjà subi une chirurgie au niveau de la thyroïde et 3 patients ont subi une radiothérapie. Cependant, 14 participants prenaient des traitements pouvant interférer avec la fonction thyroïdienne.

**Tableau 5 :** Répartition de l'effectif selon des facteurs médicamenteux et chirurgicaux.

	<b>Nombre de sujets (n)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Prise de médicaments :		
Oui	14	13.6
Non	89	86.4
Radiothérapie :		
Oui	3	2.9
Non	100	97.1
Chirurgie au niveau de la thyroïde :		
Oui	8	7.8
Non	95	92.2

## **2.6. Répartition selon le statut physiologique des femmes (grossesse) :**

Notre échantillon comprend 71 femmes qui représentent 68.93 % du l'effectif totale de la population étudiée parmi lesquelles on a :

8 femmes ont été enceintes lors du l'examen biologique avec un pourcentage de 11.26 % du totale des sujets examinés.

63 femmes n'ont pas été enceintes, elles représentent 88.73 % du nombre totale de l'échantillon étudié.

### 2.7. Répartition des sujets selon les habitudes alimentaires :

La plupart des sujets interrogés ont rapporté une consommation quotidienne de produits laitiers (92,2%) et des œufs (94,2%) et une consommation occasionnelle de poissons et de viandes. Les fréquences des différents aliments contenant l'iode sont regroupées dans le tableau en dessous (Tableau 6).

**Tableau 6 :** Répartition de l'effectif selon la fréquence de consommation des aliments contenant l'iode.

	Nombre (n)	Pourcentage (%)
Poissons :		
Souvent	5	4,9
Occasionnellement	96	93,2
Jamais	2	1,9
Fruits de mer :		
Souvent	1	1,0
Occasionnellement	64	62,1
Jamais	38	36,9
Viandes:		
Souvent	3	2,9
Occasionnellement	99	96,1
Jamais	1	1,0
Produits laitiers :		
Souvent	95	92,2
Occasionnellement	3	2,9
Jamais	5	4,9
Œufs		
Souvent	97	94,2
Occasionnellement	6	5,8
Jamais	0	0
Sel enrichi :		
Quantité forte	2	2
Moyenne	81	78,6
Faible	20	19,4

### 3. Résultats du bilan thyroïdien :

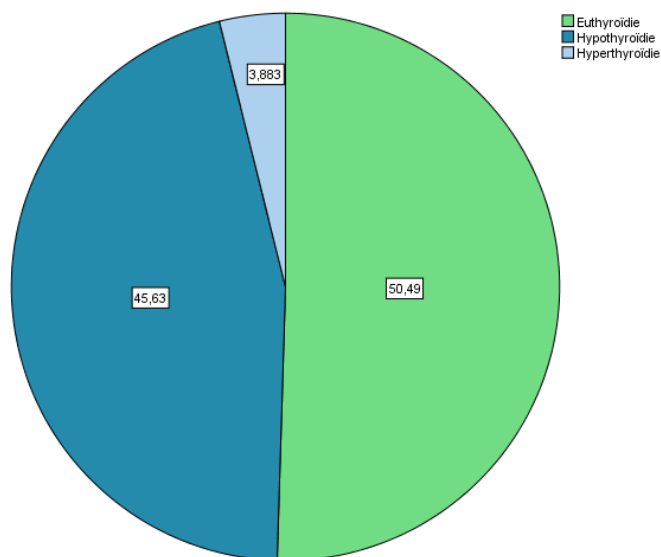
Nous rappelons que parmi les 103 sujets ayant fait l'objet de cette étude, 86 seulement ont bénéficié d'un dosage de T3 et T4.

#### 3.1. Prévalence de l'hypothyroïdie :

Parmi l'ensemble de la population étudiée, 52 patients avaient une concentration normale en TSH entre 0,35 et 4,94  $\mu$  UI/ml. L'hypothyroïdie touchait 47 sujets parmi lesquels 14 sujets

présentaient une hypothyroïdie succinique avec une concentration élevée en TSH et des valeurs normales de T4 et T3. La prévalence de l'hypothyroïdie est donc de 45,63%. Cependant, l'examen biologique a révélé que 4 patients seulement souffraient d'une hyperthyroïdie.

Les valeurs de la TSH oscillent autour d'une valeur moyenne de  $5,9 \pm 3,6 \mu\text{UI/ml}$ .



**Figure 22** : Répartition (en pourcentage) de la population selon les niveaux de la TSH

La concentration moyenne de TSH a été significativement élevée chez la catégorie d'âge] 40-55] ans ( $P = 0,04$ ) avec une concentration de  $5,6 \pm 3,75 \mu\text{UI/ml}$ , en appliquant le test de Mann-Whitney (voir tableau 7).

**Tableau 7** : Comparaison de la concentration moyenne de la TSH entre les groupes d'âge.

Catégorie d'âge (ans)	Moy. $\pm$ E.T ( $\mu\text{UI/ml}$ )	Min	Max	P
[18 – 30 ] (n= 39)	$5,34 \pm 3,71$	0,28	13,56	0,883 (DNS)
] 30 – 40] (n =40)	$5,19 \pm 3,58$	0,78	12,1	0,855 (DNS)
] 40- 55 ] (n = 17)	$5,6 \pm 3,75$	0,19	11,47	0,04 (DS)
> 55 (n = 7)	$2,54 \pm 4,37$	0,001	12,24	0,04 (DS)

DS : différence significative de la concentration moyenne de la TSH entre les groupes d'âges pris deux à deux en utilisant le test de Mann-Whitney.

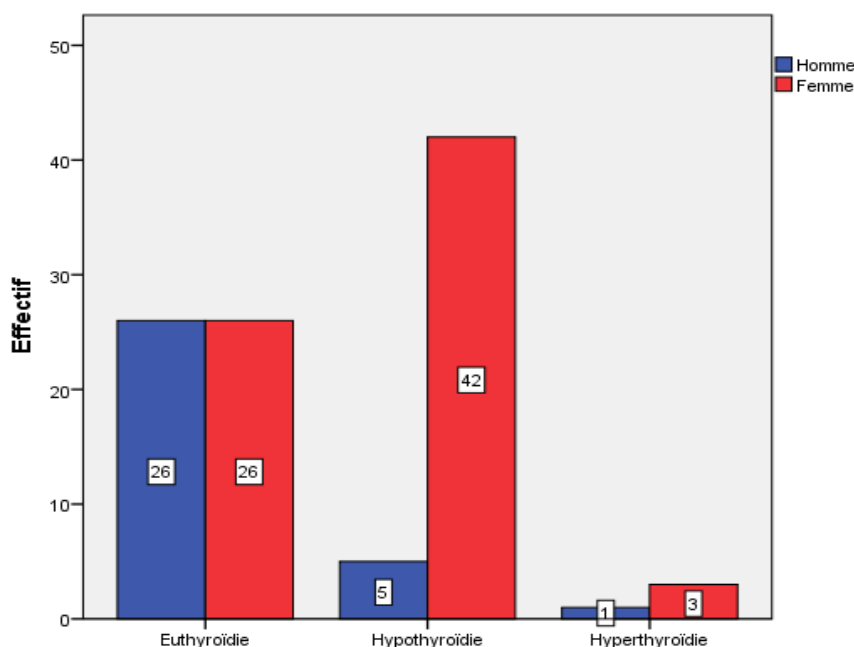
DNS : différence non significative.

La concentration sérique moyenne en TSH était significativement élevée chez les femmes ( $p = 0.034$ ) avec une valeur moyenne de  $6,34 \pm 3,82 \mu\text{UI/ml}$ .

**Tableau 8 :** Comparaison de la concentration moyenne de la TSH entre les deux sexes.

	Moy. $\pm$ E.T ( $\mu\text{UI/ml}$ )	Max	Min	P value
Hommes (n= 32)	$2,7 \pm 1,69$	6,43	0,28	0.034 (DS)
Femmes (n= 71)	$6,34 \pm 3,82$	13,56	0,001	

La prévalence de l'hypothyroïdie était significativement élevée chez les femmes ( $P < 0.05$ ), parmi les 47 patients ayant présenté une hypothyroïdie 42 sujets étaient des femmes (89,36%) contre 5 hommes seulement (10,64%).



**Figure 23 :** Statut en TSH et sexe

### 3.2. T3 et T4 sérique :

L'examen biologique a révélé que 31 sujets parmi les 86 patients ayant bénéficié d'un dosage des hormones thyroïdiennes avaient des taux anormalement faibles en T3 et en T4 soit 36 % de l'échantillon étudié avec des concentrations inférieures à 4 pg/ml et inférieures à 9 pg/ml respectivement. Les détails du bilan thyroïdien des sujets sont indiqués dans le tableau en dessous (Tableau 9).

**Tableau 9** : Résultats de l'analyse descriptive du bilan thyroïdien des sujets.

<b>Hormone dosée</b>	<b>Moy. ± E.T</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
TSH ( $\mu$ UI/ml)	5,9 ± 3,6	0,001	13,5
T4 (pg/ml)	10,5	3,45	17,4
T3(pg/ml)	4,8	0,86	7,6

#### **4. Manifestations cliniques :**

Les crampes et douleurs musculaires ainsi que la fatigue plus ou moins intense, physique et intellectuelle représentent les principaux symptômes manifestés par les sujets avec des pourcentages de 91,26 % et de 84,46 % respectivement.

En fin, le goitre qui constitue l'une des complications majeures de l'hypothyroïdie est présent chez 12 patients soit 11,65 % de la population et absent chez le reste.

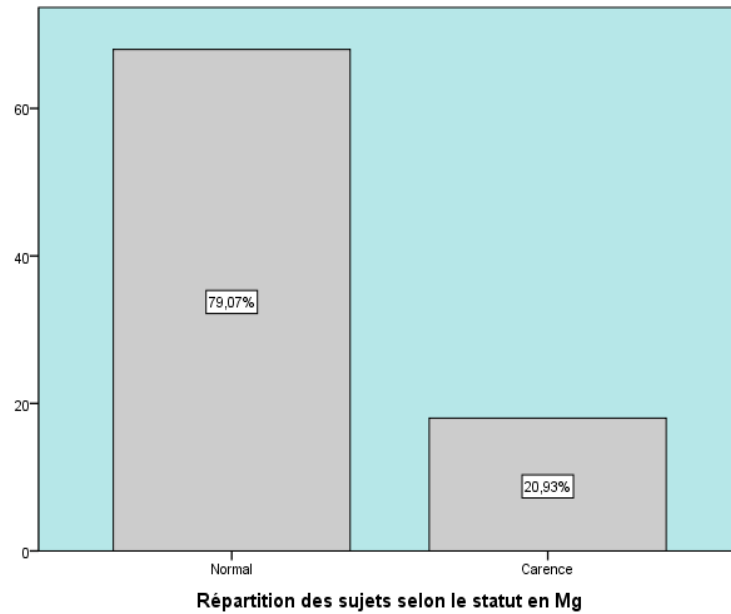
**Tableau 10** : Manifestations cliniques de la population incluse.

<b>Symptômes</b>	<b>Effectif (n)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
Peau pâle, sèche et jaunâtre	49	45,57
Fatigue plus ou moins intense, physique et intellectuelle	87	84,46
Signes digestifs avec constipation	25	24,27
Hypothermie	17	16,50
Difficultés de concentration et une perte de mémoire	23	22,33
Œdème et une prise de poids malgré une perte d'appétit	35	33,98
Rythme du cœur plus lent	30	29,12
Crampes et douleurs musculaires	94	91,26

#### **5. Statut en Mg :**

Nous rappelons que le statut en magnésium a été étudié chez 86 sujets parmi les 103 inclus. Dans notre étude nous avons retrouvé que la majorité des sujets (n = 68) avaient une magnésémie normale entre 16 – 25 mg/l.

La concentration moyenne est de  $18.4 \pm 2.72$  avec une valeur minimale de 13,24 et une valeur maximale de 23,31 mg/l.

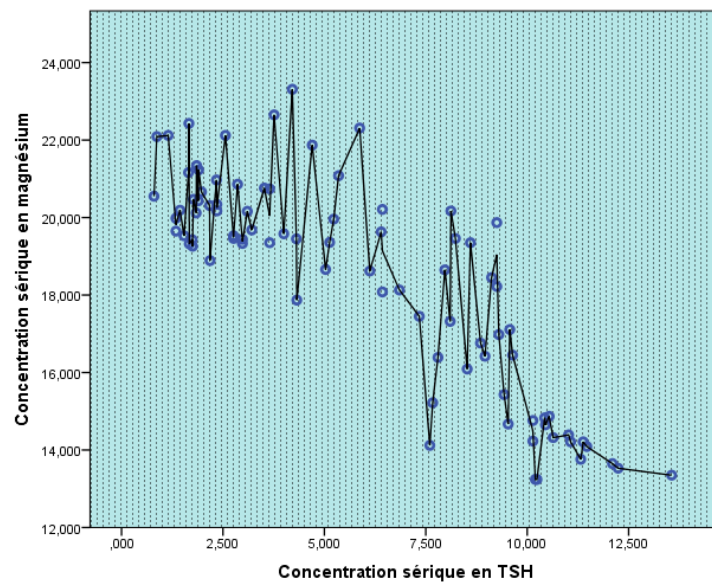


**Figure 24 :** Répartition de l'effectif (%) selon le statut en Mg.

## 6. Relations entre la magnésémie et les hormones thyroïdiennes :

### 6.1. Magnésium et TSH :

Une forte corrélation négative hautement significative a été retrouvée entre le statut en magnésium et les niveaux sériques de la TSH ( $R = - 0.790$  ;  $P = 0.000$ ) (voir figure 25).



**Figure 25 :** Relation entre la concentration en TSH et magnésium.

## 6.2. Magnésium et T3 :

Nous avons observé une corrélation positive frottement significative entre la magnésémie et la T3 sérique en utilisant le Rho de Spearman ( $R = 0.765$  ;  $P = 0.000$ ).

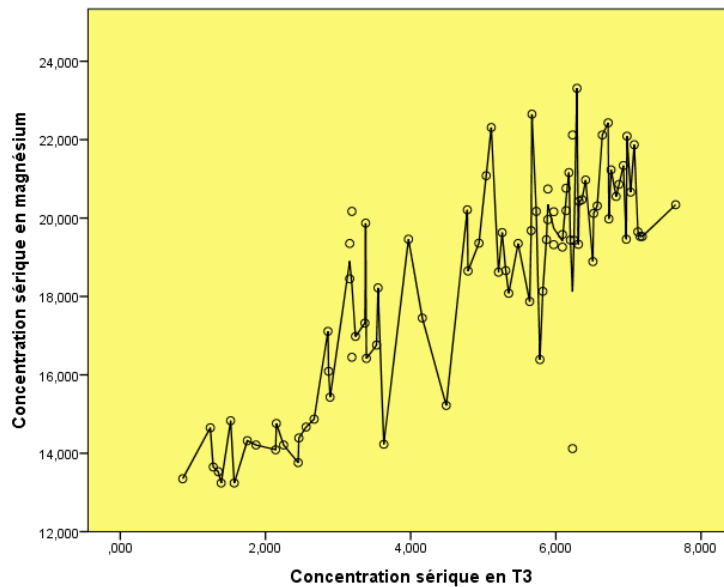
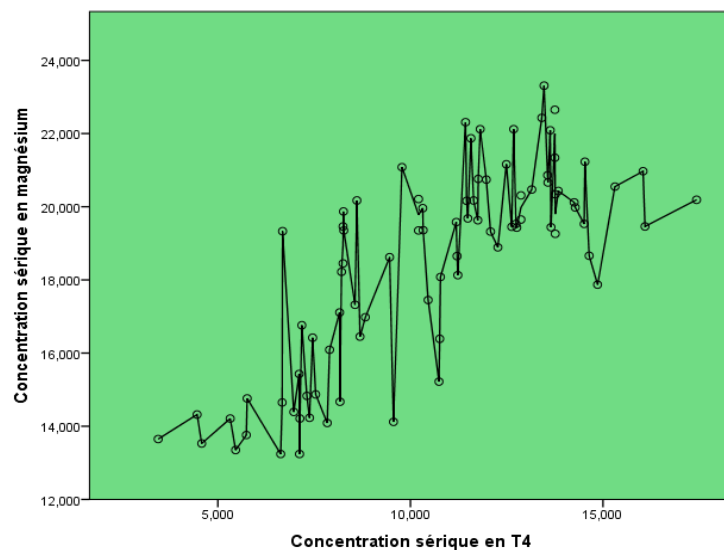


Figure 26 : Relation entre le statut en Mg et la T3 sérique.

## 6.3. Magnésium et T4 :

Une corrélation positive hautement significative a été constatée entre la T4 sérique et la magnésémie ( $R = 0.746$  ;  $P = 0.000$ ) comme le montre la figure en dessous :



**Figure 27** : Corrélation entre la T4 sérique et la magnésémie.

Les autres corrélations entre la TSH et les autres variables quantitatives sont répertoriées dans le tableau 11.

**Tableau 11** : Corrélations de Spearman entre la TSH et variables quantitatives.

	<b>Rho de Spearman</b>	<b>P value</b>
TSH /Age	0.067	0.54 (NS)
TSH /IMC	0.303	0.05 (NS)
TSH / T3	- 0.912	0.000 (S)
TSH / T4	- 0.883	0.000 (S)

S : Significative ; NS : Non significative

Selon le tableau 11, aucune corrélation significative n'a été démontrée entre l'âge des patients et la TSH comme entre l'IMC et la TSH avec  $P = 0.54$  et  $0.05$  respectivement.

**7. Résultats de l'analyse bi-variée par régression logistique simple :**

Pour la détermination des facteurs de risque associés à une hypothyroïdie dans notre étude, nous avons fait appel à un modèle de régression logistique simple suivi par une analyse multi-variée.

À l'exception du milieu d'habitat ( $P = 0.039$ ), toutes les variables étudiées n'ont pas montré une association significative avec le risque d'avoir une hypothyroïdie et donc elles ne sont pas considérées comme des déterminants du statut en TSH des sujets inclus.

Les résultats obtenus par régression logistique simple des différentes variables étudiées sont regroupés dans le tableau 12 en dessous.



**Tableau 12** : Résultats de l'analyse bi-variée.

<b>Variable</b>	<b>OR brut [à 95%]</b>	<b>P value</b>
Sexe	3.45 [1.36 ; 8.72]	0.009
Age	/	0.94
IMC	/	0.97
Milieu d'habitat	3.86 [1.07 ; 12.64]	0.039
Tabagisme	3.59 [0.72 ; 17.82]	0.11
AFMT	0.29 [0.11 ; 0.73]	0.009
AFMA	0.46 [0.17 ; 1.25]	0.12
MAI	0.79 [0.15;4.14]	0.78
Prise de médicaments	2.23 [0.65;7.65]	0.2
Radiothérapie	/	0.99
Chirurgie	2.58 [0.49;13.48]	0.25
Grossesse chez les femmes	0.45 [0.10;2.01]	0.30
Consommation des poissons	0.82 [0.13;5.14]	0.95
Consommation des fruits de mer	/	0.99
Consommation du sel enrichi	1.02 [0.6 ; 16.95]	0.16
Consommation de viande	/	1
Consommation des oeufs	2.53 [0.66 ; 9.76]	0.17
Consommation du lait	0.23 [0.26;2.05]	0.18

### **8. Analyse multi -variée :**

Les déterminants du statut en TSH retenus pour subir l'analyse par régression logistique multiple sont ceux ayant présenté une P value < 0,05 lors de l'analyse bi-variée dans notre cas on a une seule variable significative (Milieu d'habitat).

Selon l'analyse multi-variée, on a observé une association significative entre le milieu d'habitat et les niveaux de la TSH. Le milieu urbain ressort un facteur protecteur contre l'hypothyroïdie avec un OR ajusté = 0.27 [0.7 ;0.93] et une P value = 0.039. Autrement on peut dire que le fait de vivre dans un milieu rural augmente la probabilité de développer une hypothyroïdie dans notre population.

## **IV- DISCUSSION GENERALE**

## IV- DISCUSSION GENERALE

L'hypothyroïdie est la pathologie hormonale la plus fréquente, surtout dans la population féminine, elle occupe une place cruciale dans l'activité des médecins endocriniens à cause de sa fréquence.

A notre connaissance c'est la première étude établie sur la prévalence de l'hypothyroïdie dans la région de Blida et l'une des rares études à l'échelle nationale.

### 1. Biais et limites de l'étude :

Les biais sont définis comme des erreurs méthodologiques ayant comme conséquence systématique de produire des estimations supérieures ou inférieures à la valeur réelle d'un paramètre étudié.

Comme toute étude, la nôtre comportait certains biais qu'on peut résumer dans les points suivants :

- Bilan incomplet de certains patients : parmi les 103 sujets inclus, 86 patients uniquement qui ont bénéficié d'un dosage de la T3, T4 et le magnésium, cela est dû à la quantité des réactifs disponibles au cours de notre période de stage.
- Biais lié aux fausses déclarations des sujets qui affectent la qualité de l'enquête autrement l'enquête dépend des répondants.
- Nous n'avons pas pu réaliser le dosage de l'iode et des anticorps anti-thyroidiens et donc la non possibilité de déterminer les étiologies de l'hypothyroïdie dans notre étude.

### 2. Prévalence de l'hypothyroïdie :

Notre étude portant sur 103 sujets appartenant à la région de Blida a mis en évidence une prévalence élevée de dysthyroïdie avec un taux de 49,4%, l'hypothyroïdie représentait 45,6 % des cas, l'hyperthyroïdie est moins fréquente que l'hypothyroïdie dans notre travail, la même tendance est retrouvée dans la plupart des études publiées sur ces affections endocriniennes (Muñoz-Ortiz et al.,2020) ; (Flores-Rebollar et al.,2021).

Elle est cependant, plus importante dans certaines séries d'études épidémiologiques comme celle d'*Amadou et al.*, en 2020 en Conakry, Guinée qui rapporte une prévalence de l'hyperthyroïdie de 48,67% contre 11,03 % d'hypothyroïdie, cette série d'étude a porté sur un échantillon de 263 sujets (236 femmes et 27 hommes) avec un âge moyen de  $47,68 \pm 15,38$  ans (Amadou et al.,2020).

La prévalence de l'hypothyroïdie retrouvée dans notre étude a été comparée avec certaines données qui existent en Algérie, elle est supérieure à celle apportée par **Bessila et Nekkaa** en 2016, dans cette étude réalisée dans la wilaya de Constantine sur 103 sujets (même effectif de notre étude) âgés entre 19 et 91 ans, les résultats obtenus ont montré que 44.66% de population étudiées était atteinte une dysthyroïdie. Selon l'anomalie le bilan thyroïdien des patients a été réparti comme suit : 39,80% hypothyroïdie, 4,85% d'hyperthyroïdie et 54,36% patients avec bilan normal. Une nette prédominance féminine a été observée avec un sexe ratio de supérieur à le nôtre de 7 (2,22 dans notre cas) (**Bessila et al.,2016**).

Dans la wilaya de Tlemcen, la thyroïdite d'Hashimoto est une pathologie fréquente et assez répandue, une wilaya considérée comme zone goitrigène avec une prévalence de 15,51 % observée dans une étude transversale et descriptive menée au niveau du laboratoire du service de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen, ayant inclus 677 dossiers sur 4369 exploités sur une période de 3 mois (du 15 décembre 2020 au 15 mars 2021) (**Meghelli et al.,2022**).

Dans une autre étude transversale ayant inclus 473 femmes âgées de 20 à 48 ans en bonne santé apparente entre janvier 2016 et août 2017 recrutées dans une zone urbaine (Alger) et une zone rurale (Tizi-Ouzou) une forte prévalence de l'hypothyroïdie a été également constatée ,75 % des sujets avaient une TPO-Ab + avec des niveaux suffisants en iode (**Akdader-Oudahmane et al.,2020**).

Une autre étude rétrospective réalisée à la wilaya de Tizi ouzou de novembre 2017 à mars 2018 sur une population de diabétique incluant 53 patients diabétique type1, 153 patients diabétiques type 2 et 42 patientes atteintes de diabète gestationnel , les résultats de cette étude ont montré que 35.85% de diabétiques type 1 étaient des hypothyroïdiens (la prévalence de l'hyperthyroïdie est nulle), et 41.48% des diabétiques type 2 étaient dysthyroïdiens (la prévalence de l'hypothyroïdie est plus élevée que celle de l'hyperthyroïdie) (**BENALLIA et al.,2018**).

En dehors de l'Algérie, plusieurs travaux publiés dans différentes régions du globe ont également rapporté des prévalences élevées de l'hypothyroïdie (mais qui restent inférieures à la prévalence retrouvée dans notre étude), nous rapportons ici les résultats de certains :

Dans une étude transversale menée dans 4 centres de soins de santé primaires au Qatar, la population cible était constituée de tous les patients adultes de plus de 40 ans a retrouvé une prévalence totale de l'hypothyroïdie de 18 % (**Amna et al.,2008**).

Dans une étude transversale réalisée en Jordanie sur 322 femmes en Age de procréer entre juillet 2008 et janvier 2009, 67 femmes sur 322 (20,8 %) ont été diagnostiquées avec une hypothyroïdie infraclinique (**Alkafaiei et al.,2012**).

Dans une étude nationale en Arabie Saoudite portant sur 9992 sujets dont l'âge moyen est de  $43.4 \pm 15.8$  ans Un dysfonctionnement de la thyroïde a été observé dans 49,76% (4973) avec une dominance de l'hypothyroïdie subclinique (3922/9992) (**Alqahtani,2021**).

Toujours en Arabie Saoudite mais une étude monocentrique a estimé que la prévalence de l'hypothyroïdie subclinique dans le cadre de soins primaires était de 10 %. Les taux de prévalence étaient plus élevés dans d'autres études transversales exclusivement chez les femmes (13-35%). Une prévalence similaire de l'hypothyroïdie (10 %) a été signalée chez 340 adultes fréquentant un centre de soins primaires dans le cadre d'une étude transversale à Riyadh (**Gilbert, 2021**).

Dans l'étude de Whickham en Angleterre, 2,8% des hommes et 7,5% des femmes avaient une TSH supérieure à 6 mU/l une valeur moyenne qui se rapproche à celle retrouvée dans notre étude. Dans l'étude américaine de Colorado, 9,5% de la population avait une TSH supérieure à 5,1 mU/l, la plupart avec une hypothyroïdie subclinique (9%), le reste avec une hypothyroïdie franche (0,5%) (**Petite et Meier, 2004**).

Enfin, en Inde et dans une étude réalisée sur une population féminine d'étudiantes (1292 participantes) une concentration élevée de la TSH a été constaté chez 11% de la population incluse (**Velayutham et al.,2015**).

### **3. Manifestations cliniques :**

Les principaux symptômes manifestés par nos patients sont les crampes et douleurs musculaires ainsi qu'une fatigue plus ou moins intense, physique et intellectuelle, l'hypothyroïdie subclinique était présente avec une prévalence de 29,8 %, la prévalence du goitre était de 11,65 % cette prévalence est inférieure à celle retrouvée par une étude menée au Maroc par **Dahmoun et al.**, en 2016.

Dans cette étude, les données chez 480 patients suivis au service d'endocrinologie du CHU Hassan II pour hypothyroïdie ont été collectées, l'âge moyen des patients était de 45 ans avec une prédominance féminine de 87 %, 11 % des patients présentaient un antécédent de goitre dans la famille, 35 % prévenaient d'une zone d'endémie de carence iodée. L'hypothyroïdie

était asymptomatique chez 80 %, 8 % présentaient une asthénie, 6 % une constipation **(Dahmoun et al.,2016)**.

Au Maroc toujours, une autre étude réalisée par *Akioud et al.*, en 2020 retrouve cette fois ci une prévalence de goitre supérieure à la nôtre (13,9%) dans une étude rétrospective étalée sur 2 ans, portant sur 123 patients suivis en consultation , l'âge moyen des patients était de 40 ans avec une prédominance féminine de 93 %, 58 % provenaient d'une zone de goitre endémique, 32 % des patients avaient un antécédent de goitre dans la famille. L'hypothyroïdie était asymptomatique chez 11,5 %, 80 % présentaient une asthénie, 38 % une chute des cheveux et frilosité, 32 % une constipation, 27 % un syndrome dépressif, 19,7 % une pâleur cutanée Le bilan hormonal révélait une TSH élevée avec une moyenne de 27 uUI/ml **(Akioud et al.,2021)**, dépassant la concentration moyenne en TSH retrouvée dans notre étude qui est de  $5,9 \pm 3,6 \mu\text{UI/ml}$ .

#### **4. Facteurs de risque de l'hypothyroïdie :**

##### **4.1. Sexe :**

Dans notre travail, la concentration en TSH était significativement plus élevée chez les femmes, de même pour la prévalence de l'hypothyroïdie même- ci le sexe n'a pas été considéré comme un facteur de risque selon l'analyse bi-variée.

Ces observations rejoignent ce que plusieurs auteurs ont démontré dans leurs études notant une forte prévalence de l'hypothyroïdie chez le sexe féminin **(Sow et al.,2021)** ; **(Alqahtani,2021)** ; **(BENALLIA et al.,2018)** ; **(Dahmoun et al.,2016)**.

De plus, de grandes enquêtes conduites en Grande Bretagne (Whickham Survey), aux États-Unis (NHANES III, Colorado Study) et en France (étude SU-VI-MAX) ont apporté des informations plus précises sur la prévalence des différentes maladies liés à la thyroïde montrant une prédominance féminine d'atteinte par ces affections **(Wémeau,2022)**.

En effet, les femmes ont 5 à 20 fois plus de risque de développer une pathologie de la thyroïde que les hommes et environ 3 fois plus de risque de développer un cancer de la thyroïde **(Gietka-Czernel,2017)**.

#### **4.2. Age :**

Dans notre étude, aucune association significative n'a été observée entre l'âge des sujets et les niveaux sériques de la TSH. Dans la littérature, l'âge constitue un marqueur de risque de l'hypothyroïdie, il est associé à des concentrations élevées de la TSH (**Berthélémy,2015**).

Selon plusieurs études, la concentration sérique de TSH est probablement dépendante de l'âge. Les observations menées dans des zones déficitaires en iode ont montré que la concentration sérique de TSH augmentent avec l'âge, tant chez les hommes que chez les femmes. Cette augmentation est significativement élevée chez les femmes en post- ménopause (**Gietka-Czernel,2017**).

#### **4.3. IMC :**

Contrairement aux données de la littérature, aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre l'indice de masse corporelle des sujets et leur concentration en TSH ( $R=0.303$  ;  $P=0,000$ ) dans notre étude, une prévalence faible de surpoids et de l'obésité a été constatée.

L'hypothyroïdie est associée à une diminution de la thermogenèse, à une baisse du taux métabolique (**Sanyal et Raychaudhuri, 2016**).

Une méta analyse a montré que l'obésité était significativement associée à un risque accru d'hypothyroïdie, y compris d'hypothyroïdie clinique et d'hypothyroïdie frustrée (**Song et al.,2019**). D'autres travaux vont dans le même sens montrant que des niveaux inférieurs de FT3 et de FT4 ou des niveaux supérieurs de TSH sont associés à un excès de poids (**Sanyal et Raychaudhuri, 2016**).

Parmi les explications données pour cette relation est que le tissu adipeux est capable de libérer en grande quantité les cytokines favorisant l'inflammation. Ces cytokines inflammatoires accrues peuvent inhiber l'expression de l'ARNm du symporteur sodium/iodure, puis influencer l'activité de captage de l'iodure des cellules thyroïdiennes humaines (**Song et al.,2019**).

La leptine, un facteur produit par les adipocytes, qui joue également un rôle dans l'inflammation chronique, induisant ainsi des modifications des niveaux d'hormones thyroïdiennes chez les personnes obèses (**Song et al.,2019**).

Une forte prévalence de l'obésité est notée chez les sujets souffrant d'hypothyroïdie (**Sanyal et Raychaudhuri,2016**) ; **Bouznad et al.,2016**).

Plusieurs études ont également montré que les patients ayant un IMC plus élevé ont tendance à souffrir d'un cancer de la thyroïde (**Peterson et al.,2012**). Ce phénomène pourrait s'expliquer par le fait que le tissu adipeux est une source secondaire importante d'œstrogènes circulants (**Sawicka-Gutaj et al.,2014**).

#### **4.4. Milieu d'habitat :**

Le milieu rural ressort un facteur prédictif de l'hypothyroïdie, nos résultats sont adéquation avec les données de la littérature qui montre une prévalence élevée de l'hypothyroïdie dans les régions rurales en comparaison avec les zones urbaines (**Wang et al.,2015** ; **Childs,2016**).

L'apport alimentaire en iode est plus élevé dans les régions urbaines. En Algérie, par exemple le pourcentage de ménages consommant du sel enrichi est de 74% en comparaison avec le milieu rural (60%) (**Yabrir et al.,2019**).

En revanche, dans une étude réalisée en Inde sur 400 sujets (femmes et hommes), aucune différence significative n'a été constatée entre les groupes urbains et ruraux en ce qui concerne la concentration en TSH, en T3 et T4 (**Kumar et Gupta,2020**).

Il est important de signaler que l'exposition aux différents polluants (métaux lourds, pesticides, déchets générés par les différentes activités industrielles qu'on regroupe sous le terme de perturbateurs endocriniens qui sont abondants dans les zones urbaines peuvent perturber la fonction thyroïdienne et être à l'origine de l'augmentation de la prévalence de dysthyroïdies dans ces régions (**Brucker-Davis et al.,2016**).

#### **4.5. Tabagisme :**

Dans notre étude nous n'avons pas trouvé une association significative entre la TSH et le tabagisme, les fumeurs étant faiblement représentés dans notre population. Cependant et dans la littérature de nombreuses études ont montré que le tabagisme exerce de multiples effets sur la glande thyroïde, la nicotine du tabac engendre une baisse de la TSH et une augmentation des hormones thyroïdiennes (**Sawicka-Gutaj et al.,2014**) ; **Zhang et al.,2019**).

En outre, le tabac pourrait également jouer un rôle dans l'auto-immunité de la thyroïde (**Sawicka-Gutaj et al.,2014**).



#### **4.5. Grossesse :**

Parmi les femmes incluses dans notre travail, les enceintes sont faiblement représentées. En effet, les maladies thyroïdiennes (hypothyroïdie, hyperthyroïdie, nodules) sont les pathologies endocriniennes les plus fréquentes chez les femmes en âge de procréer (**Springer et al.,2017**).

La grossesse se caractérise par différentes adaptations hormonales avec notamment l'élévation spécifique de différentes hormones. Il existe de plus des augmentations des besoins métaboliques et des modifications du système immunitaire pouvant être un facteur de dérégulation ou de révélation des maladies thyroïdiennes, dont l'absence de prise en charge correcte peut conduire à des événements materno-fœtaux délétères (**Bricaire et Groussin, 2015**).

#### **4.6. Facteurs pathologiques et médicamenteux :**

Aucun de ces facteurs n'a montré un lien significatif avec le statut en TSH dans notre travail en analyse bi-variée. Il est bien admis que la prise de certains médicaments comme le lithium, l'amiodarone, les antithyroïdiens de synthèse ou de ceux modifiant l'équilibre immunologique tels l'interféron  $\alpha$  ou l'interleukine-2 qui peuvent induire la formation d'auto anticorps aboutissant éventuellement à une hypothyroïdie (**Reyt et Buxeraud,2018**), les antécédents, personnels ou familiaux, de maladie de la thyroïde et les maladies auto-immunes (thyroïdite d'Hashimoto, polyarthrite rhumatoïde, diabète type 1 purpura thrombopénique auto-immun...etc) sont également des facteurs de risque de l'hypothyroïdie (**Berthélémy,2015**).

#### **4.7. Habitudes alimentaires :**

Dans notre étude, les sujets interrogés ont rapportés une faible consommation des aliments contenant naturellement des quantités élevées en iode (poissons et les fruits de mer).Cela peut être attribué au prix élevé de ces produits. Cependant, toute la population consommait du sel de table enrichi en iode qui est disponible sur le marché Algérien.

En 1993, l'OMS et l'UNICEF ont recommandé l'iodation universelle du sel comme stratégie principale pour éliminer les troubles dus à la carence en iode. Depuis l'adoption de cette stratégie, plusieurs pays ont adhéré à ce programme, entre autre l'Algérie, par la mise en place d'un programme national de lutte contre les carences nutritionnelles (fer, iode, vitamine (vit) A, vit D), avec un sous-programme pour la lutte contre la carence iodée. La promulgation du décret exécutif 90/40 (**Yabrir et al.,2019**).

En Algérie, le pourcentage de ménages consommant du sel adéquatement iodé a baissé pour atteindre 69% en 2000. Selon la même source, cette diminution a été expliquée par la présence sur le marché de sel non iodé, avec un étiquetage frauduleux (**Yabrir et al.,2019**).

De plus en plus rare dans les pays industrialisés où le sel de table est supplémenté, la carence en iode est très fréquente dans les pays sous développées (**Baudin,2021**).

Certains aliments dits “goitrigènes” consommés en très grandes quantités inhibent la captation de l’iode par la glande thyroïde : les crucifères (chou de Bruxelles, chou, chou-fleur, brocoli), les feuilles de moutarde, le radis, le rutabaga, le manioc ou le soja. Cette situation survient là encore rarement dans les pays industrialisés car la population a accès à une grande variété d’aliments alors que dans certaines régions d’Afrique, le manioc reste un aliment de base (**Berthélémy,2015**).

Un excès d’iode dans l’alimentation produit un effet similaire à celui de la carence en diminuant la production d’hormones thyroïdiennes (**Dopter et al.,2021**). Au Japon, où l’alimentation est très riche en iode par consommation d’algues, cet apport excessif est une cause majeure d’hypothyroïdie (**Berthélémy,2015**).

## **5. Statut en Mg :**

Notre étude réalisée dans la Wilaya de Blida a mis en évidence une prévalence d’hypomagnésémie de 20.93% une prévalence inférieure à celle retrouvée par **Djerdjar et al.**, dans une étude réalisée dans la même région en 2019 sur 112 sujets jeunes en bonne santé apparente L’hypomagnésémie touchait 43,75% des sujets (**Djerdjar et al.,2020**).

Les données épidémiologiques concernant la prévalence de la carence en Mg sont peu nombreuses. Les chiffres réels se situent probablement bien au-delà des données officielles. (**DiNicolantonio et al.,2018**).

Nous rapportons ci-dessous les résultats de certains travaux réalisés :

Au Maroc, une étude prospective descriptive incluant 103 patients atteints de diabète sucré de type 2 (Octobre 2019 - Janvier 2020) dont 56 (54,4 %) hommes et 47 (45,6 %) femmes. A retrouvé une prévalence de l’hypomagnésémie de 14,56 %. L’âge moyen des patients est de 59±9 (**Quiddi et al.,2021**).

De plus, en Tunisie une étude transversale et descriptive à l’Institut national de nutrition et de technologie alimentaire de Tunis en Tunisie, incluant tous les patients adultes en consultation

externe ( $\geq 18$  ans) avec un diagnostic de DT2 du 1er septembre 2018 au 31 août 2019 a révélé que 13 sujets (12,9 %) ont présenté une carence en magnésium plasmatique (**Zahra et al.2021**).

Dans les pays développés et selon des données récentes, l'hypomagnésémie touche 10 à 30 % de la population. Dans une étude européenne L'hypomagnésémie a été identifiée dans 47% des 1033 échantillons dosés dans le cadre d'un bilan sanguin de routine demandé par les médecins consultants (**DiNicolantonio et al.,2018**).

Il est important de noter que le magnésium sérique est un faible indicateur du magnésium intracellulaire. Les patients présentant des valeurs normales peuvent très bien avoir une carence en magnésium, de même qu'une hypomagnésémie peut s'accompagner d'une quantité normale de magnésium dans l'organisme (**Peter, 2021**).

Les techniques colorimétriques, utilisées en pratique clinique, pour le dosage du Mg posent un problème de fiabilité des résultats à l'échelle mondiale (**Reddy et al.,2018**). Malgré tout, la mesure du taux sanguin de magnésium est restée la méthode standard pour déterminer rapidement le statut du magnésium (**Petert, 2021**).

## **6. Magnésium et bilan thyroïdien :**

Une forte corrélation négative et hautement significative a été constatée entre le statut en magnésium et les niveaux sériques de la TSH ( $R = - 0.790$  ;  $P = 0.000$ ) nos résultats coïncide avec de nombreuses données de la littérature, nous rapportons les résultats de certaines :

Une étude qui a été réalisée en Chine sur 12757 sujets a démontré que les taux bas de magnésium sérique  $\leq 0,55$ mmol/L étaient liés à des concentrations positives d'ATPO (Anticorps anti-ThyroPeroxidase) et donc à une prévalence élevée de l'hypothyroïdie auto-immune (**Wang et al.,2018**).

Dans une étude cas témoins effectuée sur une population féminine Indienne comportant 165 femmes en trois stades physiologiques différents (Pré, péri- et post-ménopause), une corrélation négative significative a été constaté entre la magnémie et la TSH et il a été démontré que cette corrélation augmentait avec l'âge (**Kolanu et al.,2020**).

Cependant, d'autres travaux contredisent avec nos résultats, par exemple :

Dans une étude cas témoins, une augmentation statistiquement significative du magnésium sérique a été observée chez les Hypothyroïdiens par rapport aux témoins (euthyroidiens)

( $p < 0,0001$ ), aucune corrélation significative n'a été observée entre la TSH et le niveau de magnésium sérique chez les cas (**Sridevi et al.,2016**), même constatation a été retrouvée dans une autre étude réalisée par l'équipe de Kaur en 2014 (**Kaur et al.,2014**).

Dans la littérature, il a été rapporté que la carence en magnésium (Mg) est généralement associée à des troubles endocriniens et métaboliques (**Zahra et al.,2018**).

Il a été également démontré que la supplémentation en magnésium augmentait les concentrations sériques en T4 (**Rabbani et al.,2021**). Dans le même contexte et dans une étude réalisée sur des femmes enceintes, la TSH a chuté à 2,8 (valeur initiale de 16 mUI/L) après avoir commencé à prendre du magnésium (**Moncayo et Moncayo .2015**).

**V- CONCLUSIONS, RECOMMANDATIONS ET  
PERSPECTIVES**

## V- CONCLUSIONS, RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES :

Les dysthyroïdies sont parmi les affections endocriniennes qui attirent les sociétés savantes et qui enregistrent des prévalences élevées à l'échelle planétaire, parmi lesquelles figure l'hypothyroïdie en première position.

A notre connaissance, il s'agit du premier travail portant sur la relation entre la prévalence de l'hypothyroïdie et le statut du magnésium en Algérie sur un échantillon de 103 sujets dans la région de Blida.

La présente étude a mis en évidence une prévalence non négligeable en hypothyroïdie de 45,63% avec une prédominance féminine remarquable, le seul facteur de risque identifié en analyse multivariée est le milieu rural.

Selon le coefficient de Spearman, la magnésémie est un facteur déterminant dans la variation des hormones thyroïdiennes (TSH, T3, T4) avec ( $R = - 0.790$  ;  $P = 0.000$ ), ( $R = 0.765$  ;  $P = 0.000$ ), ( $R = 0.746$  ;  $P = 0.000$ ) respectivement.

L'hypothyroïdie demeure un problème de santé publique qui est sous diagnostiqué dans notre pays, notamment lorsqu'il s'agit de la forme frustre. Un bon fonctionnement thyroïdien dépend de la présence de nombreux oligo-éléments pour la synthèse et le métabolisme des hormones thyroïdiennes parmi lesquels le magnésium, ce cation oublié dans la médecine pendant longtemps en raison d'absence de connaissances solides autour de sa physiologie, actuellement il s'avère qu'il joue un rôle crucial dans de nombreuses fonctions biologiques y compris la fonction thyroïdienne comme vient de le confirmer notre étude.

Sur la base de ces résultats :

Il conviendrait de mettre en place un programme de dépistage de masse de l'hypothyroïdie suivi d'une bonne gestion clinique notamment chez les groupes à risque (femmes enceintes, nourrissons et enfants, sujets âgés, les patients souffrant de maladies auto-immunes, les personnes vivant dans des régions rurales...ect). Tout bilan de routine doit comporter un dosage de la TSH.

Le diagnostic de l'hypothyroïdie doit prendre en considération le statut du magnésium dans l'organisme pour une meilleure interprétation des résultats. Une supplémentation en magnésium serait bénéfique pour la prise en charge des patients présentant un taux élevé de TSH.

Il est recommandé d'adapter une alimentation variée, équilibrée qui assure des quantités optimales en Iode et en Magnésium, deux oligo-éléments nécessaires pour le bon fonctionnement de la glande thyroïdienne.

En Algérie, la stratégie de fortification des aliments en iode y compris le sel établie en 1993 doit être revue et révisée notamment ce qui concerne les apports en Iode des personnes vivants dans les zones rurales.

Des campagnes d'informations doivent être envisagées impliquant les médias, les pouvoirs publics et les établissements scolaires pour mieux sensibiliser la population sur l'importance du diagnostic précoce de l'hypothyroïdie.

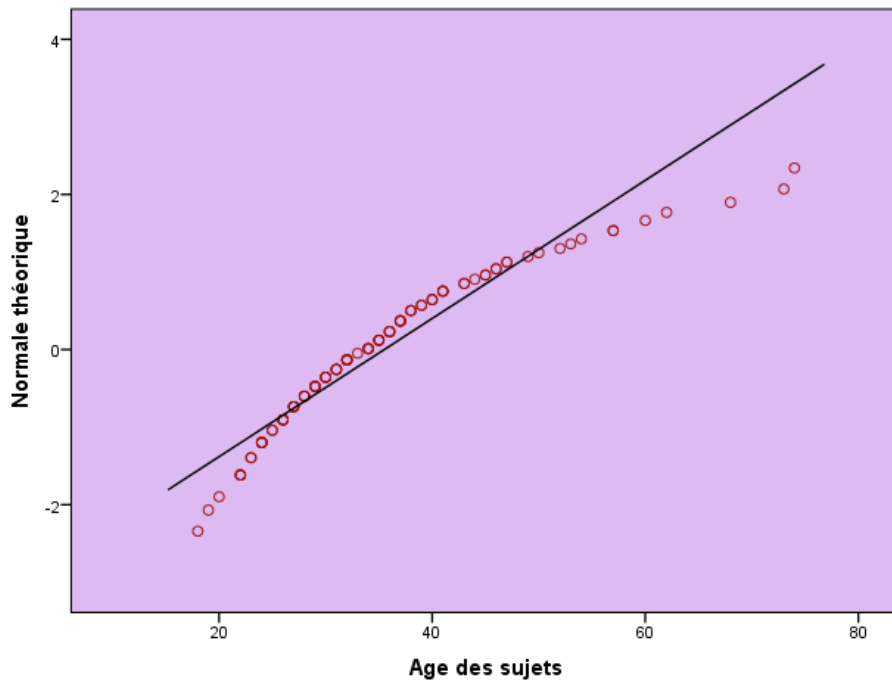
En perspective notre étude doit être accomplie par des travaux supplémentaires sur l'incidence, la prévalence, les facteurs de risque et les caractéristiques cliniques de l'hypothyroïdie en Algérie. Ces études ne seront qu'avantageuses pour apporter plus de précisions sur les étiologies de cette affection ayant démontrée une prévalence élevée dans notre étude.

## **ANNEXES**



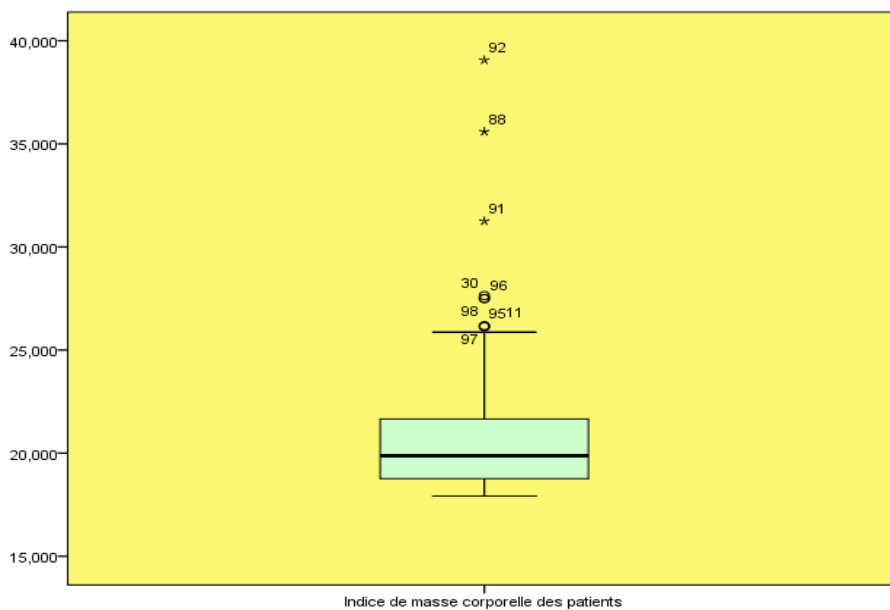
## ANNEXES

**Annexe 1** : Normogramme Q-Q des résidus d'âge des patients.



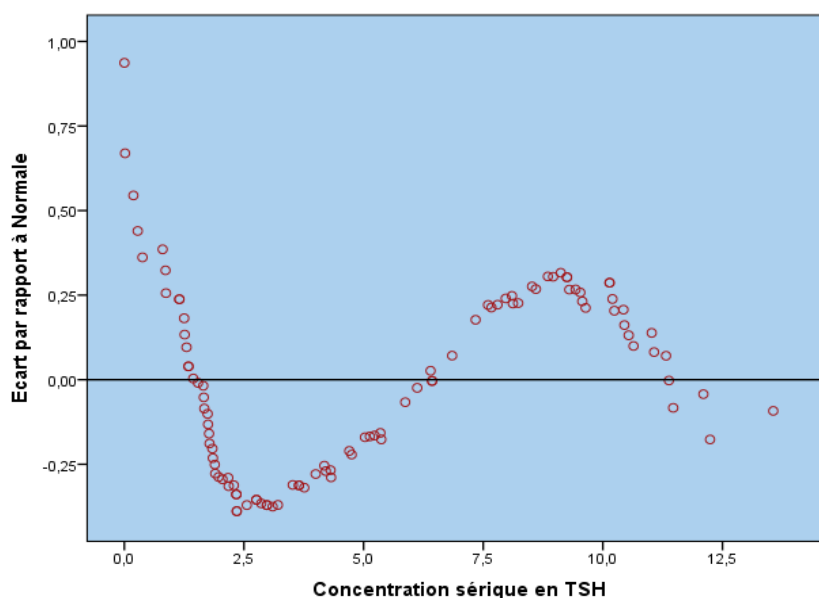
L'annexe 1 représente le diagramme Quantile-Quantile pour les variables de l'âge des patients. On remarque que les données de cette distribution (points) ne s'approchent pas complètement de la droite. Selon l'observation théorique cette distribution ne suit pas la loi normale.

**Annexe 2** : Boîte à moustaches des résidus de l'IMC des sujets.

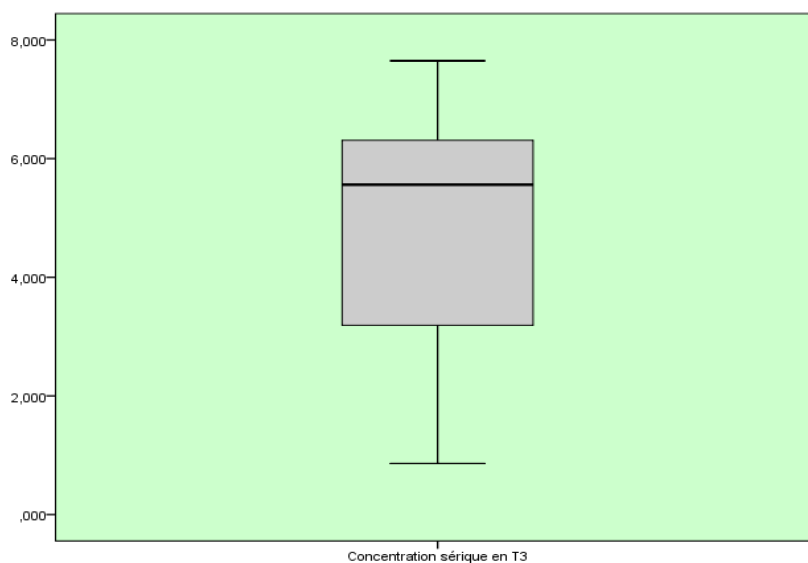


L'annexe 2 représente la boîte à moustache des résidus de l'IMC des sujets, il s'agit d'une distribution empirique à l'aide des quartiles : minimum, maximum, médiane. On remarque que la position de la médiane n'est pas située au milieu de la boîte à moustache mais elle est plutôt située dans la partie inférieure de la boîte, il n'y a donc pas une symétrie des moustaches, cette distribution ne suit pas une loi normale. À noter que la symétrie d'une distribution n'affirme pas la normalité, mais une distribution normale est forcément symétrique.

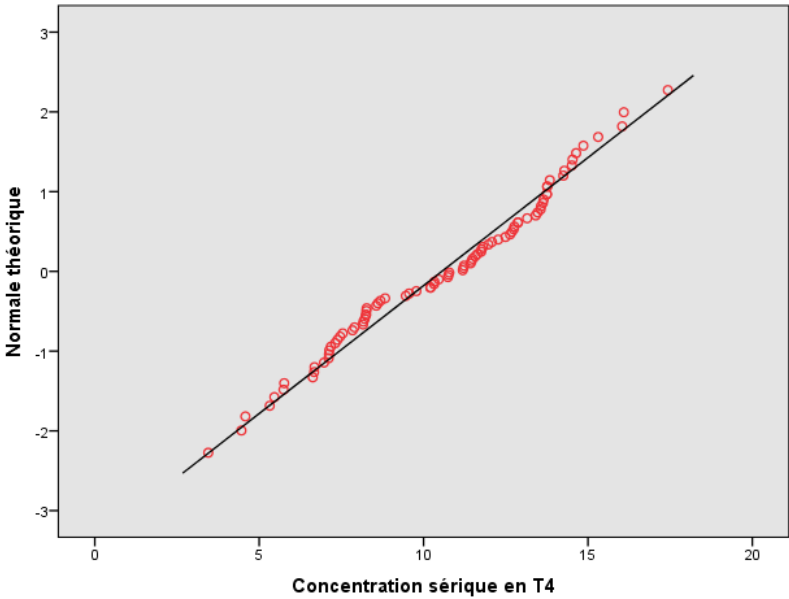
**Annexe 3 :** Normogramme des résidus de la concentration en TSH.



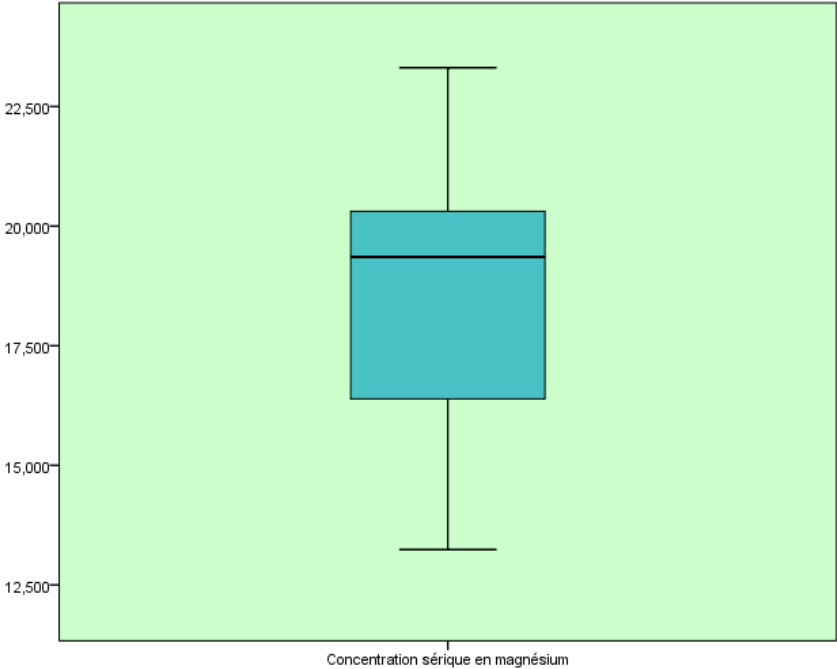
**Annexe 4 :** Boîte à moustaches des résidus de la concentration sérique en T3.



**Annexe 5 :** Normogramme des résidus de concentration de la T4 des sujets.



**Annexe 6 :** Boite à moustache des résidus de concentration de Mg.



**Annexe 7** : Résultats des tests de normalités pour les différentes variables quantitatives.

### Tests de normalité

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	Significatio	Statistique	ddl	Significatio
	e		n			n
Age des patients	,090	86	,082	,968	86	,031
Indice de masse corporelle des patients	,156	86	,000	,812	86	,000
Concentration sérique en TSH	,132	86	,001	,916	86	,000
Concentration sérique en T3	,169	86	,000	,908	86	,000
Concentration sérique en T4	,094	86	,059	,976	86	,111
Concentration sérique en magnésium	,181	86	,000	,924	86	,000

**Annexe 8** : Interprétation de l'indice de masse corporelle pour les sujets adultes selon l'OMS.

IMC (kg/ m <sup>2</sup> )	Interprétation
<b>IMC &lt; 10,0</b>	Dénutrition Grade V
<b>10- 12,9</b>	Grade iV
<b>13-15,9</b>	Grade III
<b>16- 16,9</b>	Grade II
<b>17-18,4</b>	Grade I
<b>IMC &lt; 18,5</b>	Insuffisance pondérale
<b>18,5 ≤ IMC &lt; 25</b>	Poids normal
<b>25 ≤ IMC &lt; 30</b>	Surpoids
<b>IMC ≥ 30</b>	Obésité
<b>30- 34,9</b>	Obésité modérée
<b>35-39,9</b>	Obésité sévère
<b>≥ 40,0</b>	Obésité morbide



Présence de goitre

Oui

Non

Symptomatologie

- Une peau pâle, sèche et jaunâtre
- Fatigue plus ou moins intense, physique et intellectuelle
- Signes digestifs avec constipation
- Hypothermie (baisse de la température du corps)
- Difficultés de concentration et une perte de mémoire
- Œdème et une prise de poids malgré une perte d'appétit
- Rythme du cœur plus lent
- Crampes et douleurs musculaires

**Annexe 10** : Formulaire de consentement pour la participation à une recherche biomédicale.

Intitulé de la recherche : Prévalence de l’hypothyroïdie, facteurs de risque et relation avec le statut en magnésium dans la région de Blida.

Je soussigné(e) .....

Accepte de participer à l’étude portant sur la prévalence de l’hypothyroïdie, facteurs de risque et relation avec le statut en magnésium dans la région de Blida.

Les objectifs et modalités de l’étude m’ont été clairement expliqués par les responsables de l’étude. J’accepte que les documents de mon dossier médical qui se rapportent à l’étude puissent être accessibles aux responsables de l’étude. A l’exception de ces personnes, qui traiteront les informations dans le plus strict respect du secret médical, mon anonymat sera préservé.

J’ai bien compris que ma participation à l’étude est volontaire.

Je suis libre d’accepter ou de refuser de participer, et je suis libre d’arrêter à tout moment ma participation en cours d’étude.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de cette étude de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi. Après en avoir discuté et avoir obtenu la réponse à toutes mes questions, j’accepte librement et volontairement de participer à la recherche qui m’est proposée.

Fait à .....

Le .....

Signature du sujet

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Akdader-Oudahmane, S., Hamouli-Said, Z., Zimmermann, M. B., Kherrab, H., Azzoug, S., & Meskine, D. (2020). High prevalence of TPO-Abs and subclinical hypothyroidism in iodine-sufficient pregnant women in Northern Algeria. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 61, 126533.
2. Akioud, F., Hassani, C. A., Damoune, I., & Ajdi, F. (2021, October). Les hypothyroïdies: profil épidémiologique, clinique, paraclinique et étiologique. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 82, No. 5, p. 398). Elsevier Masson.
3. Al Alawi, A. M., Majoni, S. W., & Falhammar, H. (2018). Magnesium and Human Health: Perspectives and Research Directions.
4. Alexander, E. K., Pearce, E. N., Brent, G. A., Brown, R. S., Chen, H., Dosiou, C., ... & Sullivan, S. (2017). 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*, 27(3), 315-389.
5. Aljabri, K. S., Alnasser, I. M., Facharatz, B. S., Alshareef, M. A., Khan, P. M., Mallosho, A. M., ... & Hawsawi, A. I. (2019). The frequency of hypothyroidism in Saudi community-based hospital: a retrospective single centre study. *Trends Diabetes Metab*, 2(1), 1-4.
6. Alkafajei, A., Amarin, Z., Alazaizeh, W., Khader, Y., & Marji, M. (2012). Prevalence and risk factors for hypothyroidism in Jordanian women: comparison between different reference ranges. *East Med Health J*, 18, 2.
7. Al Mourad, A. S. A. M., Almaghamsy, K. H. A. M., Al, F. A. A. N. R., Alhazmi, J. A. S., Musa, M. Y. S. S. A., Alzahrani, D. A., ... & Abdelhamid, H. E. B. E. (2020). Diagnosis and Management of Hypothyroidism in Gulf Cooperation Council (GCC) Countries. *Adv Ther*, 37, 3097-3111.
8. Alqahtani, S. A. M. (2021). Prevalence and Characteristics of Thyroid Abnormalities and Its Association with Anemia in ASIR Region of Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study. *Clinics and practice*, 11(3), 494-504.
9. Al Shahrani, A. S., El-Metwally, A., Al-Surimi, K., Salih, S. B., Saleh, Y., Al-Shehri, A., & Ali, A. (2016). The epidemiology of thyroid diseases in the Arab world: A systematic review. *Journal of Public health and Epidemiology*, 8(2), 17-26.

10. Alzahrani, A. S., Al Mourad, M., Hafez, K., Almaghamsy, A. M., Alamri, F. A., Al Juhani, N. R., ... & Abdelhamid, E. (2020). Diagnosis and Management of Hypothyroidism in Gulf Cooperation Council (GCC) Countries. *Advances in Therapy*, 37, 3097-3111.
11. Amadou, K. A. K. E., DIALLO, M., SYLLA, D., DIALLO, A., CAMARA, I., KEITA, A., ... & BALDE, M. (2020). Pathologie thyroïdienne au Centre Hospitalier Universitaire de Conakry en Guinée. *Revue Africaine de Médecine Interne*, 7(2-1), 32-37.
12. Amna, A. A., Eman, A., & Abdul Majeed, A. (2008). Prevalence and risk factors of hypothyroidism in primary health centers, Qatar.
13. Aninch, E. A., & Bianco, A. C. (2016). The history and future of treatment of hypothyroidism. *Annals of internal medicine*, 164(1), 50-56.
14. Armstrong, M., Asuka, E., & Fingeret, A. (2019). Physiology, thyroid function.
15. Atraki, S., El Aziz, S., Bensbaa, S., & Chadli, A. (2018, September). Dysthyroïdie et grossesse. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 79, No. 4, p. 371). Elsevier Masson.
16. Benvenga, S., Tuccari, G., Ieni, A., & Vita, R. (2018). Thyroid gland: anatomy and physiology. Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier, Amsterdam. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-8012,3,8-3>.
17. Baudin, B. (2021). Déficits nutritionnels en oligoéléments. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2021(533), 25-32.
18. BENALLIA, N., CHIKHAOUI, N. E. H., & KHIREDDINE, L. (2018). Le diabète et la dysthyroïdie.
19. BENHABEROU BRUN, D. (2014). *L'hypothyroïdie: l'épidémie silencieuse. PERSPECTIVE INFIRMIERE*, 11(3), 25-27.
20. Benvenga, S., Klose, M., Vita, R., & Feldt-Rasmussen, U. (2018). Less known aspects of central hypothyroidism: Part 1—Acquired etiologies. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, 14, 25-33.
21. Berthélémy, S. (2015). L'hypothyroïdie, un trouble sous surveillance. *Actualités Pharmaceutiques*, 54(545), 37-40.
22. Bertinato, J., Xiao, C. W., Ratnayake, W. N., Fernandez, L., Lavergne, C., Wood, C., & Swist, E. (2015). Lower serum magnesium concentration is associated with diabetes, insulin resistance, and obesity in South Asian and white Canadian women but not men. *Food & nutrition research*, 59(1), 25974.

23. **Bessila, Z., Nekkaa, M., Bennamoun, L., Boukhalkhal, A. (2016).** Evaluation de la prévalence des dysthyroïdies dans la consultation d'endocrinologie. Mémoire de Master, Université Frères Mentouri Constantine, soutenu le 13-07-2016.
24. **Birtwhistle, R., Morissette, K., Dickinson, J. A., Reynolds, D. L., Avey, M. T., Domingo, F. R., ... & Thombs, B. D. (2019).** Recommendation on screening adults for asymptomatic thyroid dysfunction in primary care. *CMAJ*, *191*(46), E1274-E1280.
25. **Brah, S., Sani, M. A. M., Daou, M., Andia, A., Malam-Abdou, B., Bakasso, R., ... & Adehossi, E. (2016).** Les Dysthyroïdies dans le Service de Médecine Interne de l'Hôpital National de Niamey–Niger. *Health Sciences and Disease*, *17*(4).
26. **Bricaire, L., & Groussin, L. (2015).** Pathologies thyroïdiennes et grossesse. *La Revue de Médecine Interne*, *36*(3), 203-210.
27. **Brucker-Davis, F., Hiéronimus, S., & Fénichel, P. (2016).** Thyroïde et environnement. *La Presse Médicale*, *45*(1), 78-87.
28. **Cheungpasitporn, W., Thongprayoon, C., & Qian, Q. (2015, August).** Dymagnesemia in hospitalized patients: prevalence and prognostic importance. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 90, No. 8, pp. 1001-1010). Elsevier.
29. **Childs, D. B. (2016).** *Comparison of Thyroid Disease Mortality between Urban and Rural Populations in Southwest Georgia* (Doctoral dissertation, Walden University).
30. **Chiovato, L., Magri, F., & Carlé, A. (2019).** Hypothyroidism in context: where we've been and where we're going. *Advances in therapy*, *36*(2), 47-58.
31. **Crichton, R. (2019).** *Magnesium–Phosphate Metabolism and Photoreceptors*. *Biological Inorganic Chemistry*, 289–313. doi:10.1016/b978-0-12-811741-5.00010-2.
32. **Czeczuk, A., Huk-Wieliczuk, E., Dmitruk, A., & Poplawska, H. (2017).** An analysis of selected risk factors of osteoporosis-dietary patterns and physical activity-in pubescent girls from the Lubelskie province. *Przegl Epidemiol*, *71*(1), 99-110.
33. **Damoune, I., Boufaida, N., El Ouahabi, H., & Ajdi, F. (2016, September).** Les hypothyroïdies: profil épidémiologique, clinique, paraclinique et étiologique. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 77, No. 4, pp. 380-381). Elsevier Masson.
34. **De Baaij, J. H., Hoenderop, J. G., & Bindels, R. J. (2015).** Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiological reviews*.
35. **Dev, N., Sankar, J., & Vinay, M. V. (2016).** Functions of thyroid hormones. In *Thyroid disorders* (pp. 11-25). Springer, Cham.

- 36. DiNicolantonio, J. J., O’Keefe, J. H., & Wilson, W. (2018).** Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open heart*, 5(1), e000668.
- 37. Djerdjar, L., Ramdane, S., Djermoun, A., & Oussadou, L. (2020).** Relation entre le statut en vitamine D et les niveaux plasmatiques du magnésium et de la parathormone chez des sujets jeunes adultes en bonne santé dans la région de Blida (Algérie). *Nutrition & Santé*, 9(2), 87-95.
- 38. Dopter, A., El Ouadrhiri, Y., & Margaritis, I. (2021).** La consommation d’algues peut-elle conduire à un excès d’apport en iode?. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*.
- 39. Feller, M., Snel, M., & Moutzouri, E. (2019).** Faut-il traiter l’hypothyroïdie infraclinique?. *Minerva*, 18(4), 40-42.
- 40. Fiorentini, D., Cappadone, C., Farruggia, G., & Prata, C. (2021).** Magnesium: biochemistry, nutrition, detection, and social impact of diseases linked to its deficiency. *Nutrients*, 13(4), 1136.
- 41. Flores-Rebollar, A., Pérez-Díaz, I., Vega-Vega, O., Rivera-Moscoso, R., Fagundo-Sierra, R., Carbajal-Morelos, S. L., ... & Correa-Rotter, R. (2021).** Prevalence of thyroid dysfunction in healthy adults according to the estimated iodine intake in 24-hour urine samples: The SALMEX cohort. *European Journal of Nutrition*, 60(1), 399-409.
- 42. Gauchez, A. S., Chikh, K., Kuczewski, E., & Charrie, A. (2016).** Nécessité d’un nouveau test TSH pour le diagnostic précoce de l’hypothyroïdie. *Médecine Nucléaire*, 40(6), 393-398.
- 43. Gietka-Czernel, M. (2017).** The thyroid gland in postmenopausal women: physiology and diseases. *Przegląd menopauzalny= Menopause review*, 16(2), 33.
- 44. Gilbert, J. (2021).** Hypothyroidism. *Medicine*, 49(8), 512514. doi:10.1016/j.mpmed.2021.05.013
- 45. Han, H., Fang, X., Wei, X., Liu, Y., Jin, Z., Chen, Q., ... & Cao, Y. (2017).** Dose-response relationship between dietary magnesium intake, serum magnesium concentration and risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrition journal*, 16(1), 1-12.
- 46. Hoermann, R., Midgley, J. E., Larisch, R., & Dietrich, J. W. (2015).** Homeostatic control of the thyroid–pituitary axis: perspectives for diagnosis and treatment. *Frontiers in endocrinology*, 6, 177.

- 47. Hrubby, A., Guasch-Ferré, M., Bhupathiraju, S. N., Manson, J. E., Willett, W. C., McKeown, N. M., & Hu, F. B. (2017).** Magnesium intake, quality of carbohydrates, and risk of type 2 diabetes: results from three US cohorts. *Diabetes Care*, *40*(12), 1695-1702.
- 48. Huang, X., Zhang, X., Zhou, X., Han, X., Fu, Z., Li, Y., & Ji, L. (2020).** Prevalence of thyroid dysfunction in a chinese population with different glucose intolerance status: a community-based cross-sectional study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, *13*, 4361.
- 49. Idelman, S., & Verdetti, J. (2020).** CHAPITRE 5 LA GLANDE THYROÏDE. In *Endocrinologie et communications cellulaires* (pp. 197-220). EDP Sciences.
- 50. Jacob, H., & Peters, C. (2015).** Screening, diagnosis and management of congenital hypothyroidism: European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guideline. *Archives of Disease in Childhood-Education and Practice*, *100*(5), 260-263.
- 51. Jennings, R., & Premanandan, C. (2017).** *Veterinary histology*. Ohio State University.
- 52. Jiang, L., He, P., Chen, J., Liu, Y., Liu, D., Qin, G., & Tan, N. (2016).** Magnesium levels in drinking water and coronary heart disease mortality risk: a meta-analysis. *Nutrients*, *8*(1), 5.
- 53. KACEM, F. H., GARGOURI, L., GHORBEL, D., MAHFOUDH, A., MNIF, M., & ABID, E. (2018).** DEMARCHE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE D'UNE HYPOTHYROÏDIE PRIMAIRE DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC APPROACH OF PRIMARY HYPOTHYROIDISM. *Journal de l'Information Médicale de Sfax*, *9*.
- 54. Kateb, M. E., & Topf, J. M. (2019).** *Disorders of magnesium metabolism. Nephrology Secrets*, 539–548.
- 55. Kaur, J., Ahemad, N., & Gupta, A. (2014).** Changes in the electrolyte profile of patient having hypothyroidism. *Journal of Medical Science and Clinical Research*, *2*(4), 633-37.
- 56. Khan, Y. S., & Farhana, A. (2019).** Histology, thyroid gland.
- 57. Kirkland, A. E., Sarlo, G. L., & Holton, K. F. (2018).** The role of magnesium in neurological disorders. *Nutrients*, *10*(6), 730.

- 58. Kolanu, B. R., Vadakedath, S., Boddula, V., & Kandi, V. (2020).** Activities of Serum Magnesium and Thyroid Hormones in Pre-, Peri-, and Post-menopausal Women. *Cureus*, 12(1).
- 59. Kravets, I. (2016).** Hyperthyroidism: diagnosis and treatment. *American family physician*, 93(5), 363-370.
- 60. Kumar,S., Gupta,RC.(2020)** COMPARISON OF PREVALENCE OF SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM IN URBAN AND RURAL POPULATION OF NORTHERN INDIA. INTERNATIONAL JOURNAL OF SCIENTIFIC RESEARCH. 9 (7),45-46.
- 61. Kyelem, C. G., Yaméogo, T. M., Nikièma, Z. Z., Ouédraogo, S. M., & Drabo, Y. J. (2016).** Cholestase hépatique anictérique : une forme clinique rare d'hyperthyroïdie. *Revue Africaine de Médecine Interne*, 3(1), 56-59.
- 62. Léger, J. (2019).** Épidémiologie de l'hypothyroïdie congénitale en France : données récentes. *Biologie Aujourd'hui*, 213(1-2), 1-5.
- 63. Lerma, E. V., Sparks, M. A., & Topf, J. (2018).** *Nephrology Secrets E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- 64. Luongo, C., Dentice, M., & Salvatore, D. (2019).** Deiodinases and their intricate role in thyroid hormone homeostasis. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(8), 479-488.
- 65. Luster, M., Aktolun, C., Amendoeira, I., Barczyński, M., Bible, K. C., Duntas, L. H., ... & Führer, D. (2019).** European perspective on 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: proceedings of an interactive international symposium. *Thyroid*, 29(1), 7-26.
- 66. Mansour, A. A., Ali Alhamza, A. H., Abdullah Almomin, A. M. S., Zaboony, I. A., Alibrahim, N. T. Y., Hussein, R. N., ... & Imran, H. J. (2020).** SUN-418 Patterns of Thyroid Disease in Basrah, Iraq. Retrospective Study. *Journal of the Endocrine Society*, 4(Supplement\_1), SUN-418.
- 67. Marriott, B. P., Birt, D. F., Stalling, V. A., & Yates, A. A. (Eds.). (2020).** *Present Knowledge in Nutrition: Basic Nutrition and Metabolism*. Academic Press.
- 68. Maynard, M. A., Marino-Enriquez, A., Fletcher, J. A., Dorfman, D. M., Raut, C. P., Yassa, L., ... & Huang, S. A. (2014).** Thyroid hormone inactivation in gastrointestinal stromal tumors. *New England Journal of Medicine*, 370(14), 1327-1334.

- 69. Meghelli, S., Khelil, N. E. H., Aoumeur, I., Khelil, S., Medjahedi, A., & Berber, N. (2022).** Prévalence de la thyroïdite d'Hashimoto dans la wilaya de Tlemcen: expérience du service de médecine nucléaire du CHU de Tlemcen (Algérie). *Médecine Nucléaire*, 46(2), 69-70.
- 70. Mendes, D., Alves, C., Silverio, N., & Marques, F. B. (2019).** Prevalence of undiagnosed hypothyroidism in Europe: a systematic review and meta-analysis. *European thyroid journal*, 8(3), 130-143.
- 71. Milanese, A., & Brent, G. A. (2017).** Iodine and thyroid hormone synthesis, metabolism, and action. In *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals* (pp. 143-150). Academic Press.
- 72. Minetto, D., Stirnemann, J., & Serratrice, J. (2016).** Le magnésium dans la pratique clinique quotidienne. *Rev Médicale Suisse*, 12, 1761-5.
- 73. Moini, J., Pereira, K., & Samsam, M. (2020).** *Epidemiology of Thyroid Disorders*. Elsevier.
- 74. Moncayo, R., & Moncayo, H. (2022).** Practical Guidelines for Diagnosing and Treating Thyroid Disease Based on the WOMED Metabolic Model of Disease Focusing on Glycolysis and Coenzyme Q10 Deficiency—A Clinical Alternative to the 2021 Retired Clinical Practice Guidelines of the Endocrine Society. *Diagnostics*, 12(1), 107.
- 75. Muñoz-Ortiz, J., Sierra-Cote, M. C., Zapata-Bravo, E., Valenzuela-Vallejo, L., Marin-Noriega, M. A., Uribe-Reina, P., ... & De-La-Torre, A. (2020).** Prevalence of hyperthyroidism, hypothyroidism, and euthyroidism in thyroid eye disease: a systematic review of the literature. *Systematic reviews*, 9(1), 1-12.
- 76. Nilsson, M., & Fagman, H. (2017).** Development of the thyroid gland. *Development*, 144(12), 2123-2140.
- 77. Odum, J. (2022).** Disrupters of thyroid hormone action and synthesis. In *Endocrine disruption and human health* (pp. 105-126). Academic Press.
- 78. Okafor, E. N., Ugonabo, M. C., Chukwukelu, E. E., Okonkwo, I. N., Ezigbo, E., & Odurukwe, O. (2019).** Prevalence and pattern of thyroid disorders among patients attending University of Nigeria Teaching Hospital, Enugu, Southeastern Nigeria. *Nigerian medical journal: journal of the Nigeria Medical Association*, 60(2), 62.
- 79. Peter, B. (2021).** Hypocalcémie, hypomagnésémie et hypophosphatémie.

- 80. Peterson, E., De, P., & Nuttall, R. (2012).** BMI, diet and female reproductive factors as risks for thyroid cancer: a systematic review. *PloS one*, 7(1), e29177.
- 81. Patil, N., Rehman, A., Jialal, I., & Saathoff, A. D. (2021).** Hypothyroidism (Nursing).
- 82. Petite, C., & Meier, C. A. (2004).** Prise en charge de l'hypothyroïdie. *Médecine et hygiène*, 926-932.
- 83. Philipp Schuchardt, J., & Hahn, A. (2017).** Intestinal absorption and factors influencing bioavailability of magnesium-an update. *Current Nutrition & Food Science*, 13(4), 260-278.
- 84. Pirahanchi, Y., Tariq, M. A., & Jialal, I. (2021).** Physiology, thyroid. StatPearls [Internet].
- 85. Quidi, W., Tarmidi, M., & Mansouri, A. (2021).** Magnesium status in a population of type 2 diabetes mellitus in Morocco. *Endocrinol Metab Int J*, 9(1), 20-23.
- 86. Rabbani, E., Golgiri, F., Janani, L., Moradi, N., Fallah, S., Abiri, B., & Vafa, M. (2021).** Randomized study of the effects of zinc, vitamin A, and magnesium co-supplementation on thyroid function, oxidative stress, and hs-CRP in patients with hypothyroidism. *Biological Trace Element Research*, 199(11), 4074-4083.
- 87. Rashad, N. M., & Samir, G. M. (2019).** Prevalence, risks, and comorbidity of thyroid dysfunction: a cross-sectional epidemiological study. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*, 31(4), 635-641.
- 88. Reddy, S. T., Soman, S. S., & Yee, J. (2018).** Magnesium balance and measurement. *Advances in chronic kidney disease*, 25(3), 224-229.
- 89. Reyt, V., & Buxeraud, J. (2018).** Médicaments des dysfonctionnements thyroïdiens. *Actualités Pharmaceutiques*, 57(574), 1-6.
- 90. Rodríguez-Morán, M., Simental-Mendía, L. E., Gamboa-Gómez, C. I., & Guerrero-Romero, F. (2018).** Oral magnesium supplementation and metabolic syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Advances in chronic kidney disease*, 25(3), 261-266.
- 91. Rousset, B., Dupuy, C., Miot, F., & Dumont, J. (2015).** Thyroid hormone synthesis and secretion. Endotext [Internet].
- 92. Ryndak-Swiercz, A. (2010).** Ontogénèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde. In *Les maladies de la thyroïde* (pp. 3-11). Elsevier Masson.



- 93. Sakaguchi, Y., Iwatani, H., Hamano, T., Tomida, K., Kawabata, H., Kusunoki, Y., ... & Isaka, Y. (2015).** Magnesium modifies the association between serum phosphate and the risk of progression to end-stage kidney disease in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *Kidney international*, 88(4), 833-842.
- 94. Sanyal, D., & Raychaudhuri, M. (2016).** Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 20(4), 554.
- 95. Sawicka-Gutaj, N., Gutaj, P., Sowiński, J., Wender-Ożegowska, E., Czarnywojtek, A., Brązert, J., & Ruchała, M. (2014).** Influence of cigarette smoking on thyroid gland—an update. *Endokrynologia Polska*, 65(1), 54-62.
- 96. Serefko, A., Szopa, A., & Poleszak, E. (2016).** Magnesium and depression. *Magnesium research*, 29(3), 112-119.
- 97. Shahid, M. A., Ashraf, M. A., & Sharma, S. (2018).** Physiology, thyroid hormone.
- 98. Shaikh, S., & Rajkumar Honest, P. C. (2021).** Burden of hypothyroidism in the primary care population in Qatar. *Middle East Journal of Family Medicine*, 19(9).
- 99. Sow, D. S., Mariko, M., Traoré, D., Koné, D., Traoré, B., Traoré, N., ... & Sidibé, A. T. (2021).** Thyroïdites : Approches Épidémiologiques, Diagnostiques, Thérapeutiques et Évolutives À l'Hôpital du Mali (Bamako): Thyroïdites à l'hôpital du Mali à Bamako. *HEALTH SCIENCES AND DISEASE*, 22(9).
- 100. Song, R. H., Wang, B., Yao, Q. M., Li, Q., Jia, X., & Zhang, J. A. (2019).** The impact of obesity on thyroid autoimmunity and dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in immunology*, 2349.
- 101. Springer, D., Jiskra, J., Limanova, Z., Zima, T., & Potlukova, E. (2017).** Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 54(2), 102-116.
- 102. Stathatos, N. (2019).** Anatomy and physiology of the thyroid gland. In *The thyroid and its diseases* (pp. 3-12). Springer, Cham.

- 103. Stepien, B. K., & Huttner, W. B. (2019).** Transport, metabolism, and function of thyroid hormones in the developing mammalian brain. *Frontiers in endocrinology*, *10*, 209.
- 104. Stoupa, A., Kariyawasam, D., Polak, M., & Carré, A. (2022).** Génétique de l'hypothyroïdie congénitale. *médecine/sciences*, *38*(3), 263-273.
- 105. Taylor, P. N., Albrecht, D., Scholz, A., Gutierrez-Buey, G., Lazarus, J. H., Dayan, C. M., & Okosieme, O. E. (2018).** Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*, *14*(5), 301-316.
- 106. Tiron, O. I. (2018).** THE MAIN EXOGENOUS AND ENDOGENOUS FACTORS THAT CAN AFFECT THE MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE THYROID GLAND (LITERATURE REVIEW). *Reports of Vinnytsia National Medical University*, *22*(4), 760-765.
- 107. Ter Borg, S., Verlaan, S., Hemsworth, J., Mijnders, D. M., Schols, J. M., Luiking, Y. C., & de Groot, L. C. (2015).** Micronutrient intakes and potential inadequacies of community-dwelling older adults: a systematic review. *British Journal of Nutrition*, *113*(8), 1195-1206.
- 108. Tramalloni, J., & Monpeyssen, H. (2021).** *Échographie thyroïdienne et parathyroïdienne*. Elsevier Health Sciences.
- 109. Tuttle, R. M., Ahuja, S., Avram, A. M., Bernet, V. J., Bourguet, P., Daniels, G. H., ... & Hegedüs, L. (2019).** Controversies, consensus, and collaboration in the use of 131I therapy in differentiated thyroid cancer: a joint statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid*, *29*(4), 461-470.
- 110. UK, N. G. C. (2019).** Monitoring thyroid disease: Thyroid disease: assessment and management.

- 111. Valdes, S., Maldonado-Araque, C., Lago-Sampedro, A., Lillo, J. A., Garcia-Fuentes, E., Perez-Valero, V., ... & Rojo-Martinez, G. (2017).** Population-based national prevalence of thyroid dysfunction in Spain and associated factors: Di@ bet. es Study. *Thyroid*, 27(2), 156-166.
- 112. Vargas-Poussou, R., & Hureaux, M. (2020).** Physiologie du magnésium.
- 113. Velayutham, K., Selvan, S. S. A., & Unnikrishnan, A. G. (2015).** Prevalence of thyroid dysfunction among young females in a South Indian population. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 19(6), 781.
- 114. Viering, D. H., de Baaij, J. H., Walsh, S. B., Kleta, R., & Bockenhauer, D. (2017).** Genetic causes of hypomagnesemia, a clinical overview. *Pediatric nephrology*, 32(7), 1123-1135.
- 115. Wang, K., Wei, H., Zhang, W., Li, Z., Ding, L., Yu, T., ... & Zhu, M. (2018).** Severely low serum magnesium is associated with increased risks of positive anti-thyroglobulin antibody and hypothyroidism: A cross-sectional study. *Scientific reports*, 8(1), 1-9.
- 116. Wang, Y., Dou, Y., Zhu, X., & Zheng, J. (2015).** A comparative study on iodine nutrition and thyroid function of different population in urban and rural areas of Wuwei, Gansu province. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue za zhi= Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*, 36(10), 1095-1098.
- 117. Wémeau, J. L. (2022).** *Les maladies de la thyroïde*. Elsevier Health Sciences.
- 118. YABRIR, B., SAILA, A., MEKENEZ, N., HACHI, M., HAMIDI, M., & AZOUZI, B. (2019).** Teneur en iode et qualité des sels alimentaires commercialisés dans la région de Djelfa. *Nutrition & Santé*, 7(2), 54-62.
- 119. Yuasa, R., Ohashi, Y., Saito, A., Tsuboi, K., Shishido, S., & Sakai, K. (2020).** Prevalence of hypothyroidism in Japanese chronic kidney disease patients. *Renal failure*, 42(1), 572-579.
- 120. Zahra, H., Berriche, O., Zayet, S., Mizouri, R., Khiari, M., Mahjoub, F., & Jamoussi, H. (2018).** Le statut en magnésium chez une population de diabétiques type 2. *La Revue de Médecine Interne*, 39, A123.
- 121. Zahra, H., Berriche, O., Mizouri, R., Boukhatia, F., Khiari, M., Gamoudi, A., ... & Jamoussi, H. (2021).** Plasmatic Magnesium Deficiency in 101 Outpatients Living with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinics and practice*, 11(4), 791-800.

**122. Zhang, Y., Shi, L., Zhang, Q., Peng, N., Chen, L., Lian, X., ... & Teng, W. (2019).**

The association between cigarette smoking and serum thyroid stimulating hormone, thyroid peroxidase antibodies and thyroglobulin antibodies levels in Chinese residents: A cross-sectional study in 10 cities. *PLoS One*, *14*(11), e0225435.

**Sites internet:**

**123. USDA Agricultural Research Service Food Surveys Research Group.** Table 1.

Nutrient Intakes from Food and Beverages. Mean Amounts Consumed Per Individual, by Gender and Age, in the United States, 2015e2016; 2016.

[https://www.ars.usda.gov/ARUserFiles/](https://www.ars.usda.gov/ARUserFiles/80400530/pdf/1516/Table_1_NIN_GEN_15.pdf)

[80400530/pdf/1516/Table\\_1\\_NIN\\_GEN\\_15.pdf](https://www.ars.usda.gov/ARUserFiles/80400530/pdf/1516/Table_1_NIN_GEN_15.pdf). Accessed March, 2022.



