

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire de fin d'études

Présenté par

BELMILOUD IMEN & AMRANI ROKIA

Pour l'obtention du diplôme de

Master en BIOLOGIE

Spécialité: Biochimie Appliquée

Thème

Evaluation de l'activité des paramètres
biochimiques chez
les femmes atteintes d'hypothyroïdie

Devant le Jury

Président	M. NEBBACHE. S	Grade MCB	U. Mostaganem
Encadreur	Mr. BAKADA.A	Grade Professeur	C.U. Tissemsilt
Examineur	M. TAHRI.M	Grade MCB	U. Mostaganem

Remerciement

Tout d'abord nous remercions Allah pour tous les bienfaits qu'il nous accordés et pour le courage qu'il nous a attribué afin de compléter ce travail et pour la force qu'il nous a donnée afin de passer devant tous les obstacles que nous ont rencontré. Nous adressons tout d'abord, nos remerciements à notre encadreur Monsieur BEKADA AHMED pour sa disponibilité, ses orientations et ses conseils. Nous vous témoignons notre plus grand respect, nos gratitude et nos sincères remerciements pour tout l'enseignement et l'encadrement de cette année et celles d'avant.

Je tiens à remercier chaleureusement le responsable de notre filière Mr. NEBACHE et membre du jury Mr TAHRI MILOU. Qui nous ont fait l'honneur d'accepter d'être la présidente de jury de ce mémoire. Nous vous remercions de tout ce que vous nous avez enseignés durant ces 5 années, ainsi de votre disponibilité, soutien et confiance.

Nous remercions nos amis (es) de la promotion Du master biochimie appliquée 2019-2020

Enfin, nous voudrions remercier toutes personnes qui vous avez aidés à mener ce travail à bout, recevez nos remerciements et nos gratitude la plus sincère.

Dédicace

Avec l'aide de Dieu le tout puissant qui m'a éclairé les chemins du savoir, j'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie à Mes très chers parents, avec tout mon amour, ma tendresse et mon estime, je n'arriverai jamais à leurs rendre ce qu'ils ont fait pour moi. Que Dieu vous protège. A mon cher frère pour tout l'amour qu'il m'apporte et son soutien.

A toute la famille: Belmiloud et la famille Berrached

A Ma très chère binôme : Rejia et sa famille

A toutes mes amies pour leurs encouragements.

En fin , a tous ceux que m'aime et qui m'aiment

Imen

Dédicace

C'est grâce à Allah, à Lui Seul la louange, que nous avons pu finir ce travail ; Et je tiens fermement à signaler que cette aventure nous a permis d'apprendre énormément de connaissances.

Comme je saisis cette occasion pour dédier cette œuvre :

À mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études. À mes chères sœurs pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral, et À tout mes amis.

À mon binôme Imene et toute la famille BeLmiLouD.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

À toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible,

Rokia.

Résumé

Actuellement, la maladie de la thyroïde fait partie des troubles hormonaux les plus couramment observés dans notre société. Les femmes sont les plus fréquemment atteintes d'hypothyroïdie.

Notre travail consiste à réaliser une étude sur la pathologie thyroïdienne, l'hypothyroïdie et la prévalence des troubles thyroïdiens chez des sujets qui ont une indication d'un bilan thyroïdien. On se propose pour étudier l'impact du traitement substitutif sur les troubles métaboliques chez les femmes. Une étude cas/témoins est menée auprès de 34 femmes dont 17 femmes hypothyroïdiennes sous traitement par l'évothyroxine et 17 femmes témoins. La seconde étude est réalisée sur une population de 42 femmes (saines et atteintes d'hypothyroïdie) afin de déterminer l'effet des paramètres biochimiques sur le métabolisme corporel chez les femmes atteintes d'hypothyroïdie. Pour cela nous avons réalisé une étude comparative des teneurs plasmatiques de différents paramètres biochimiques (la créatinine, le cholestérol, les triglycérides l'urée et les protéines plasmatiques) chez des personnes présentant une hypothyroïdie sous traitement où non avec des témoins saines.

Les résultats montrent qu'un dysfonctionnement au niveau de la thyroïde entraîne des répercussions directes sur la teneur en créatinine, urée, en plus des lipides et protéines totales.

En conclusion, cette modification est importante et peut altérer le fonctionnement du métabolisme corporel des patients, ce qui peut induire par la suite d'autres complications beaucoup plus graves.

Mots clés : hypothyroïdie, métabolisme, traitement substitutif

Abstract

Currently, thyroid disease is one of the most common hormonal disorders seen in our society.

Women are the most common being with hypothyroidism.

Our work consists of carrying out a study on thyroid pathology, hypothyroidism and the prevalence of thyroid disorders in subjects who have an indication of a thyroid workup, we propose to study the impact of replacement therapy on metabolic disorders in women.

A case / control study was carried out 34 women ,including 17 hypothyroid women treatment with evothyroxine and 17 control women, and the second study is carried out on a population of 42 women (healthy and with hypothyroidism) to determine the effect of biochemical parameters on body metabolism in women with hypothyroidism.

To do this, we carried out a comparative study of the plasma levels of different biochemical parameters (creatinine, cholesterol, triglycerides, urea and plasma proteins) in people with hypothyroidism under treatment or not with healthy controls.

The results show that a dysfunction in the thyroid has direct repercussions on the content of creatinine, urea, in addition to lipids and total proteins...

In conclusion, this modification is important and can alter the functioning of the body metabolism of patients which can subsequently induce other much more serious complications.

Key words: hypothyroidism, metabolism, treatment substitute

ملخص

حاليا ، يعد مرض الغدة الدرقية أحد أكثر الاضطرابات الهرمونية شيوعا في مجتمعنا . النساء هن الأكثر تعرضا لهذا المرض قصور الغدة الدرقية . يتكون عملنا من دراسة عن أمراض الغدة الدرقية و قصورها و مدى انتشار اضطرابات الغدة الدرقية في الأشخاص اللذين لديهم مؤشرات على عمل هذه الغدة .

نقترح دراسة تأثير العلاج البديل على اضطرابات التمثيل الغذائي لدى النساء ، تم اجراء دراسة حالة / شاهد على 34 امرأة بما في ذلك 17 امرأة تعاني من قصور الغدة لدرقية تحت العلاج بالإيفوتيروكسين و 17 بصحة جيدة ، أجريت الدراسة الثانية على 42 امرأة (هناك من منهن بصحة جيدة و أخريات لا تعاني من أي مرض) لتحديد تأثير العوامل الكيميائية الحيوية على التمثيل الغذائي في الجسم لدى النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية .

للقيام بذلك أجرينا دراسة مقارنة لمستويات البلازما لمختلف العوامل الكيميائية الحيوية (الكرياتينين ، الكوليستيرول ، الدهون الثلاثية ، اليوريا و بروتينات البلازما) لدى الأشخاص اللذين يعانون من المرض مع أخذهم الدواء مقارنة بالنساء السليمات .

أظهرت النتائج أن الخلل الوظيفي في الغدة الدرقية له انعكاسات مباشرة على محتوى الكرياتينين و اليوريا بالإضافة إلى الدهون و البروتينات .

في الختام ، هذا التعديل مهم يمكن أن يؤثر على أداء التمثيل الغذائي في الجسم للمرضى مما يؤدي لاحقا إلى مضاعفات أخرى أكثر خطورة .

الكلمات المفتاحية : قصور الغدة الدرقية ، التمثيل الغذائي ، العلاج البديل

Liste des abréviations

REG : Réticulum endoplasmique HTs

: Hormones thyroïdiennes.

L : Lévogyre

T3 : 3, 5,3'-triiodothyronine

T4 : 3, 5,3',5'-tétraïodothyronine

T4L : Thyroxine libre

T3L : Tri-iodothyronine libre

T4T : Thyroxine libre

T3T : Tri-iodothyronine libre

TG: Thyroglobuline

Na+: Sodium

NIS: Symport sodium/iodure

I⁻: Ion iodure

TSH: Thyroïd Stimulating Hormone

TRH: Thyrotropin-releasing hormone

RXR: Retinoid-X receptor

TR: Receptor thyroid

TRE: Thyroid responsive element

ADN: Acide désoxyribonucléique

ARN: Acide ribonucléique

IMC: Indice de masse corporelle

ATP: Adénosine triphosphate TPO:

Thyropéroxydase

H₂O₂: Peroxyde d'hydrogène

KD: kilo dalton

MIT: Mono-iodo-tyrosine

DIT: Di-iodo-tyrosine

LDL: Low density lipoprotein

TG: Triglycérides

HDL: High density lipoprotein

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

LDH: Lactate Déshydrogénase

ADH : Hormone antidiurétique

NADH: Nicotinamide-adénine-di nucléotide

GLDH: Glutamate déshydrogénas

POD: Peroxydase

DAP: Dihydroxyacétone phosphate

G3P: Glycerol3-phosphate

GK: Glycérol kinase

HMG-COA: Hydroxy-méthyl-glutaryl-coenzyme A

LPL: Lipoprotéine lipase

GPO: Glycérol phosphate déshydrogénase

PAL: Phosphatase alcaline

ALAT: Alanine-Aminotransférase

ASAT: Aspartate-Aminotransférase

TGO: Transaminase glutamo oxaloacétique

TGP: Transaminase glutamo pyruvique anti

NIS : Anticorps anti-Co transporteur Na⁺/I

ANAS: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

VO₂ : Volume d'oxygène

Liste des figures

Figure 1: Anatomie de glande thyroïde	5
Figure 2 : Photomicrographie montrant quelques follicules thyroïdiens	7
Figure 3 : Structure des hormones thyroïdiennes	8
Figure 4: Deux types d'unités saccharidiques A et B	9
Figure 5 : Représentation schématique des étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes	10
Figure 6 : Le couplage des iodotyrosines par thyroperoxydase	12
Figure 7 : Représentation schématique de La désiodation	14
Figure 8 : Régulation de la production des hormones thyroïdiennes	15
Figure 9 : Axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïde et rôles multiples des hormones thyroïdiennes	18

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principales caractéristiques de la T3 et de la T4	13
Tableau 2 : Conséquences de l'hypothyroïdie sur différentes fonctions et organe	23
Tableau 3 : Les caractéristiques de population étudiée	39
Tableau 4 : Valeurs moyennes des paramètres biochimiques	40
Tableau 5: Les caractéristiques de la population étudiée	41
Tableau 6: Paramètres biochimiques chez les femmes témoins et les femmes atteintes d'hypothyroïdie.....	42

Sommaire

Introduction	1
Partie I : Etude bibliographique	
Chapitre 01 : la thyroïde	
I- La glande thyroïde	
1.Définition.....	5
2Anatomie.....	5
3-Histologie.....	6
3.1.Les cellules folliculaires.....	6
3.2.Les cellules C ou para folliculaires.....	6
3.3.Le colloïde.....	7
4.Physiologie.....	7
4.1. Les Hormones thyroïdiennes	7
4.2. La biosynthèse des Hormones thyroïdiennes.....	8
4.2.1 Pénétration de l'iodure.....	10
4.2.2 Transport apical de l'iode.....	11
4.2.3 Oxydation des iodures et iodation de la thyroglobuline.....	11
4.2.4 Couplage.....	11
4.2.5Libération des Hormones thyroïdiennes.....	12
5.Transport des hormones thyroïdiennes.....	13
6.Catabolisme des hormones thyroïdiennes.....	14
7.Régulation de la synthèse des Hormones thyroïdiennes.....	15
8.Mécanismes d'action de Hormones thyroïdiennes.....	16

9. Les effets biologiques des Hormones thyroïdiennes.....	16
9.1. Effets physiologiques.....	16
9.2. Effets métaboliques.....	16
9.3. Effets sur le système nerveux central.....	17
9.4. Effets sur les muscles squelettiques.....	17
9.5. Effets cardio-vasculaire.....	17
9.6. Effets sur le système digestif.....	17
9.7. Effets sur la fonction rénale.....	17
Chapitre 02: L'hypothyroïdie	
1. Définition.....	20
2. Épidémiologie.....	20
2. 1. Déficit d'hormones thyroïdiennes où hypothyroïdie.....	20
2.1.1. Atteinte primitive de la glande thyroïde.....	20
2.1.2. Atteinte hypothalamo-hypophysaire.....	21
3. Signes cliniques de l'hypothyroïdie.....	21
4. Autres anomalies biologiques.....	22
4. 1. Anomalies hématologiques.....	22
4.2. Anomalies ioniques et métaboliques.....	22
5. Physiopathologie de l'hypothyroïdie.....	21
6. Les différentes origines de l'hypothyroïdie	21
6.1. L'hypothyroïdie d'origine périphérique(thyroïdienne).....	22
6.1.1. Les hypothyroïdies d'origine auto-immune.....	22
6.1.2. La thyroïde du post -partum.....	22
6.1.3. L'hypothyroïdie par anticorps bloquants.....	23

6.1.4.La thyroïdite subaigüe de Quervain.....	24
6.1.5.Les hypothyroïdie d'origine iatrogène.....	24
6.2.L'hypothyroïdie d'origine centrale.....	24
7.Autres thyroïdites.....	24
8. Les causes de l'hypothyroïdie.....	25
9.Facteurs de risques.....	25
10.Cas particulier : L'hypothyroïdie durant la grossesse.....	25
10.1.Complications maternelles.....	25
10.2.Complications fœtales.....	26
10.3.Particularités biologiques.....	26
11.La relation d'hypothyroïdie et quelques paramètres biochimique.....	26
11.1.Cholestérol et triglycérides.....	27
11.2.Protéines totales.....	27
11.3.Les protéines de la fonction rénale.....	27
12.Diagnostic biologique.....	27
13.Traitement.....	27

Partie II: Étude expérimentale

I. Dosage de quelques paramètres biochimiques chez les femmes atteintes

hypothyroïdie	27
I.1.Protocole expérimentale (A) selon Benasid,2013.....	28
1.Le choix de la population	28
2.Prélèvement et préparation des échantillons.....	28
3.Dosage de quelques paramètres biochimiques.....	29
3.1.Dosage de la glycémie.....	31
3.2.Dosage de la créatinine.....	31
3.3.Dosage de l'urée	31
3.4.Dosage de l'acide urique.....	31
3.5.Dosage des protéines totales.....	32

II. Impact de traitement substitutif sur les troubles métaboliques chez les femmes atteintes

une hypothyroïdie.....	32
------------------------	----

II.1. Protocole expérimentale (B) selon Messaoudi, 2019.....	32
1.Le choix de la population.....	32
2.prélèvement et préparation des échantillons.....	32
3.Les paramètres biochimiques.....	33
3.1.Détermination des paramètres lipidiques.....	33
1.Dosage du cholestérol totale.....	34
2. Dosage de triglycérides.....	34
3.Dosage de HDL.....	34
4.Dosage de LDL-Cholestérol.....	34
3. 2.Détermination des paramètres hépatiques	34
1.Dosage de TGO.....	34
2.Dosage de TGP.....	35
3.Dosage de PAL.....	35
4.Dosage de GGT.....	35
3.3..Dosage de la bilirubine direct	35
3.4.Détermination de l'albumine.....	36
3.5.Détermination des protéines totales.....	36
3.6.Dosage de la TSH,T3 etT4.....	36
III. Les Résultats	37
<i>I) Résultats obtenus par l'étude(A).....</i>	<i>37</i>
1.Les caractéristiques de la population étudiée.....	38
2.Paramètres biochimiques.....	38
3.Détermination des altérations métaboliques.....	38
3.1.La teneur sérique en glucose.....	38
3.2.La teneur sérique en protéines totales	39
3.3.La teneur sérique en créatinine.....	39
3.4.La teneur sérique en urée.....	39
3.5.La teneur sérique en acide urique.....	39

2) Résultats obtenus par l'étude(B).....	40
1.Caractéristiques de la population étudiée.....	40
2.Paramètres biochimiques.....	40
3.Détermination des altérations métaboliques.....	40
3.1.La teneur sérique en TG , cholestérole totale.....	40
3.2. Teneurs sériques en HDL-C et LDL-C.....	40
3.3.Teneurs sériques en TGO et TGP.....	41
3.4.Teneurs sériques en GGT,PAL et bilirubine direct.....	41
3.5.Teneurs sériques en urée et créatinine.....	42
3.6.Teneurs sériques en Glucose.....	43
3.7 Teneurs plasmatiques en protéines totales et albumine.....	43
3.8 Teneurs plasmatiques en acide urique.....	44
Discussion.....	45
Conclusion.....	51
Références bibliographiques	
Annexes	

Introduction

Le corps humain est un système complexe d'organes liés qui doivent fonctionner ensemble. Le système endocrinien joue un rôle de première importance au sein de l'organisme et la glande thyroïde est l'un des éléments-clés de celui-ci.

La thyroïde est une glande endocrine, de siège cervical qui assure l'équilibre fonctionnel de la plupart des organes, elle est constituée en grand partie de follicules thyroïdiens, qui sont des structures microscopiques ayant la forme de sac sphériques, la paroi de ces structure est composée principalement de cellules folliculaire qui produisent deux hormones : la thyroxine, aussi appelée tétraïodothyronine ou T4, parce qu'elle contient quatre atomes d'iode et la triodothyronine, ou T3, qui porte trois atomes d'iode. La T3 et T4 sont aussi appelées hormones thyroïdiennes

Ces hormones agissent sur le métabolisme glucidique, lipidique et azoté. D'une manière générale, les hormones thyroïdiennes stimulent la lipolyse, la glycolyse, la gluconéogenèse et la calorigenèse en augmentant la consommation d'oxygène par les cellules. Toutes variations très subtiles de sécrétion des hormones thyroïdiennes vont avoir des conséquences majeures sur l'ensemble de l'organisme (Schlienger, 2001).

Les pathologies thyroïdiennes sont des troubles endocriniens qui entraînent des conséquences assez diverses (Thierry et Al, 2005). Telle que l'hypothyroïdie, qui provoque un ralentissement des processus métaboliques en entier (l'hypercholestérolémie induite, LDL élevé, ainsi qu'une diminution de la dégradation des lipoprotéines accompagnée parfois d'une augmentation de l'aspartate aminotransférase (AST)(Christiane, 2008). hypothyroïdie, se définit comme l'incapacité de la glande thyroïde à produire suffisamment d'hormones thyroïdiennes associée à une augmentation de l'hormone stimulant la thyroïde (TSH) et qui peut survenir suite à une défaillance primaire des glandes ou suite à une stimulation insuffisante de la thyroïde par l'hypothalamus ou l'hypophyse engendrant un état d'hypométabolisme (Schlienger, 2001 ; David et al., 2012). Elles sont très fréquentes et touchent les femmes plus que les hommes. (Thierry et Al, 2005)

Le traitement de l'hypothyroïdie repose sur une substitution hormonale, en l'occurrence la prise de lévothyroxine (T4). Il n'est pas nécessaire de prendre également l'hormone la 3, 5,3'-triiodothyronine (T3), car la 3, 5,3',5'-tétraïodothyronine (T4) se transforme en T3 dans l'organisme. Ce traitement est sous forme de comprimé doit se prendre le matin à jeun, à distance

d'une éventuelle prise de calcium ou de fer, qui diminuent l'absorption de la lévothyroxine et la dose dépend essentiellement du poids de la personne (Benhaberou-Brun, 2014).

En vue de mieux comprendre l'évolution de l'hypothyroïdie chez les femme qu'elles que soient sous traitement ou non, cette étude de recherche a pour objectif d'évaluer l'impact de l'hypothyroïdie sur le métabolisme du corps. Pour cela, une étude retrospective cas témoins a été menée en vue d'évaluer les perturbations des paramètres biochimiques associée à l'hypothyroïdie.

Partie I

Etude Bibliographique

CHAPITRE I

LA THYROÏDE

I. La glande thyroïde

1. Définition de la glande thyroïde

La glande thyroïde (du grec « thyreoeides », qui signifie « en forme de bouclier»), c'est l'une des plus grosses glandes endocrines, c'est-à-dire un organe qui produit des hormones, substances transportées dans le sang et qui diffusent dans toutes les parties du corps. Elles agissent comme des messagers, capables d'ordonner des actions à distance de la thyroïde. La glande thyroïdienne est la seule glande de l'organisme qui stocke son produit de sécrétion au sein de ses cellules (Sohie et *al.*, 2007 ; Sanlaville et *al.*, 2012)

2. Anatomie

La thyroïde est une glande située dans la partie antéro-inférieure du cou, en avant des six premiers anneaux de la trachée, sous le cartilage. Elle est constituée par deux lobes latéraux ovoïdes, réunis par un isthme duquel se détache parfois un lobe intermédiaire ou pyramide de L'alouette, vestige de l'embryogenèse. Ce qui lui donne globalement la forme d'un H ou d'un papillon (figure 1). De petite taille, elle mesure 5 à 6 cm de hauteur et d'environ 2 cm de largeur et d'épaisseur. Son poids moyen est de 30g. Richement vascularisée, elle reçoit de 80 à 120 ml de sang par minute (Leclère et *al.*, 2001; Tortora et *al.*, 2007).

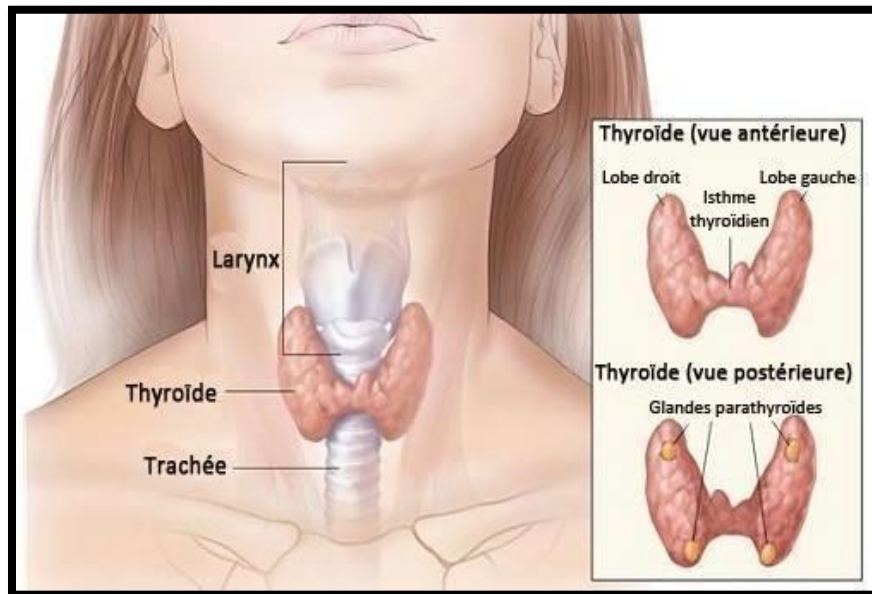


Figure 1: Anatomie de glande thyroïde (Lauralee , 2015)

3. Histologie

La thyroïde est constituée de lobules, eux-mêmes divisés en 20 à 40 follicules. Ce follicule thyroïdien, ou vésicule, est l'unité anatomique et fonctionnelle.

Ces follicules sont constitués d'une paroi épithéliale délimitant un espace rempli par une substance amorphe appelée colloïde.

Deux types de cellule composent l'épithélium:

- Les cellules folliculaires ou thymocytes, responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes;
- Les cellules C ou para folliculaires sécrétant la thyrocalcitonine.

3.1. Les cellules folliculaires

Les cellules folliculaires sont maintenues entre elles par des jonctions serrées, délimitant un compartiment étanche appelé lumière folliculaire. Ces jonctions ne sont retrouvées que du côté apical. Ce sont des cellules qui synthétisent les hormones thyroïdiennes. Leur taille et leur morphologie varient selon l'activité de la glande: une cellule plate est relativement inactive, et une cellule cubique active (Brouet, 2011).

3.2. Les cellules C ou para folliculaires

Ces cellules sont beaucoup moins nombreuses que les thyrocytes (moins de 0,1% de parenchyme thyroïdien). Non concernées par l'activité thyroïdienne. Elles sécrètent une hormone appelée calcitonine, qui a une action hypocalcémiant. Ce taux de calcitonine est utilisé comme un marqueur spécifique du cancer médullaire de la thyroïde (voir figure 2) (Brouet, 2011).

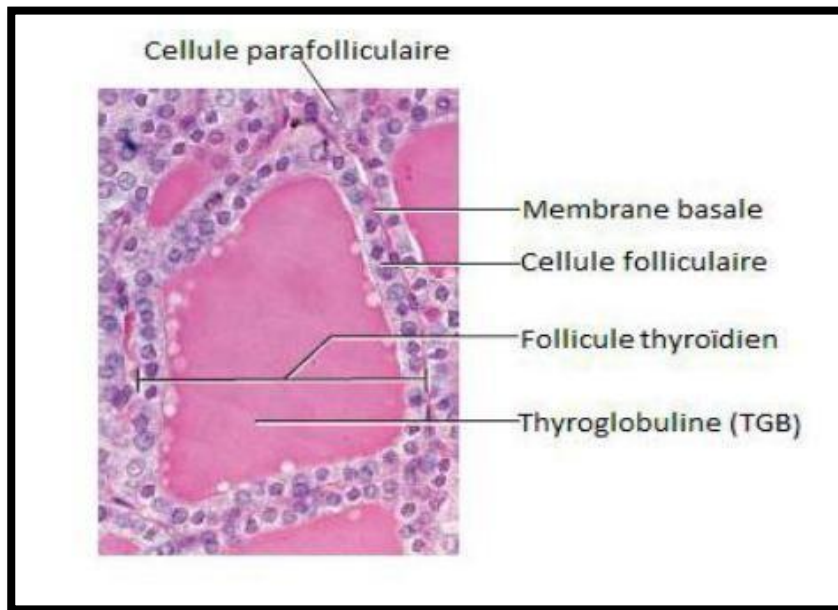


Figure 2 : Photomicrographie montrant quelques follicules thyroïdiens (Tortora et al., 2007)

3.3. Le colloïde

Le colloïde est une masse pâteuse jaune plus ou moins abondante selon l'activité de la glande, contenue dans la lumière folliculaire. Elle constitue une réserve d'hormones thyroïdiennes (Brouet, 2011).

4. Physiologie

4.1. Les hormones thyroïdiennes

La thyroïde a une production endocrine double : elle sécrète la calcitonine, par les cellules C para folliculaires et les cellules folliculaires assurent la production des hormones thyroïdiennes sous forme de tri-iodothyronine (T_3) et tétra-iodothyronine (T_4 ou thyroxine). Elles possèdent une structure organique commune : la thyronine, dérivant de l'acide aminé tyrosine et comprenant deux cycles phénols réunis par un pont diphényl-éther. Les hormones thyroïdiennes ne diffèrent que par le nombre et la position des atomes d'iode qu'elles portent (fig. 3) (Wémeau, 2010).

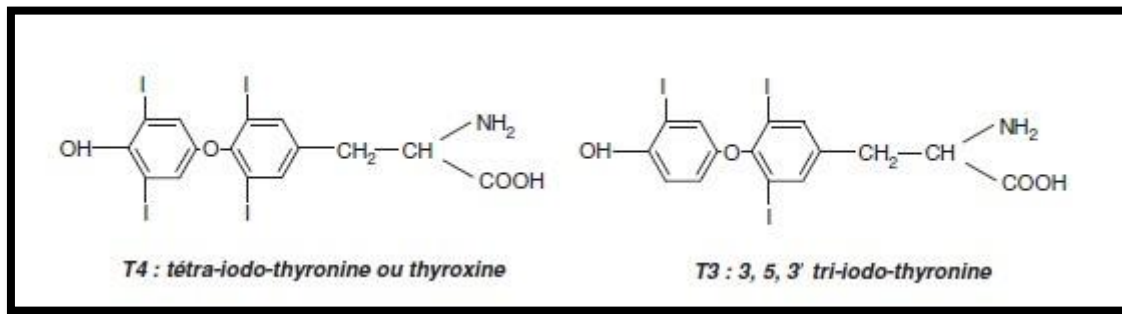


Figure 3 : structure des hormones thyroïdiennes (Wémeau, 2010)

Dans la circulation sanguine, les hormones thyroïdiennes tétra-iodothyronine ou thyroxine (**T4**) et triiodothyronine (**T3**) sécrétées par la glande thyroïde après protéolyse de la thyroglobuline sont présentes sous forme libre (T4L et T3L) et liées à des protéines de transport (T4T et T3T). Seules les fractions libres des hormones qui représentent 0,03 % de la T4 et 0,3 % de la T3 traversent la membrane capillaire. Les dosages de T4L et de T3L ont donc une plus grande sensibilité et spécificité diagnostiques que ceux de T4T et T3T (Gauchez, 2014).

4.2. La biosynthèse des hormones thyroïdiennes :

Deux constituants sont essentiels dans la composition des hormones thyroïdiennes : l'iode et la thyroglobuline.

- **L'Iode** : indispensable à la formation des hormones thyroïdiennes constitue aussi un élément important de sa régulation (Wémeau et *al.*, 2014).

L'iode est un oligo-élément relativement rare, dont les réserves sont faibles dans l'organisme (10 à 20 mg dans la thyroïde). Les besoins varient selon l'âge: de l'ordre de 100 microgramme (µg) /j chez l'enfant, 100 à 150 µg /j chez l'adolescent et l'adulte et de 100 à 300 µg /j durant la grossesse et l'allaitement. Ils devraient être couverts par les apports alimentaires (poissons, crustacés, laitages et sels iodés).

Depuis 1952, le sel de cuisine est supplémenté en iode (10 à 20 mg par kilo) mais les sels industriels ne le sont pas. Plusieurs études montrent que les besoins sont insuffisamment couverts en particulier au cours de la grossesse ce qui justifie une supplémentation. L'iode peut également être récupéré à partir des mécanismes de désiodation périphérique et intra-thyroïdienne (cycle interne de l'iode) (Pérez-Martin, 2007).

• **La thyroglobuline** est la protéine la plus exprimée dans la glande thyroïde où elle représente le précurseur des hormones thyroïdiennes.

La TG représente 95 % des protéines de la colloïde c'est une glycoprotéine, riche en résidus tyrosyl, de **MM= 660000 Da**, composée de deux sous-unités identiques comprenant chacune 2748 acides aminés chaque sous-unité de 12S réunie forme la Tg de 19 S. la fraction glucidique, **10%** de la molécule est représentée par deux types d'unités saccharidiques A et B (Racadot, 1991).

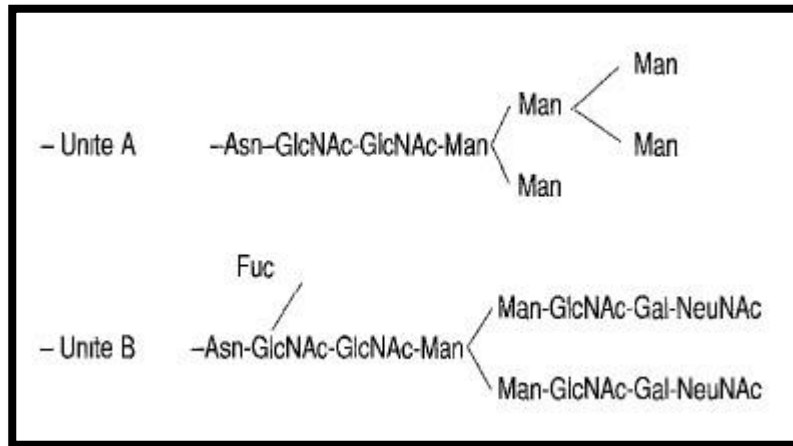


Figure 4: Les deux types d'unités saccharidiques A et B

Par ailleurs, la cellule folliculaire synthétise la thyroglobuline. Sa fraction protéique est synthétisée par les ribosomes dans le réticulum endoplasmique granulaire à partir d'acides aminés (tyrosine) du sang. Puis elle passe dans l'appareil de Golgi où sa fraction glucidique est synthétisée et s'y ajoute. Les vésicules golgiennes gagnent ensuite la surface apicale de la cellule et par un mécanisme d'exocytose déversent la thyroglobuline qu'elles contiennent dans la lumière du follicule où elle contribue à former la colloïde (André et *al.*, 2007)

La biosynthèse des hormones thyroïdiennes se déroule en plusieurs étapes représentées sur la figure 5 :

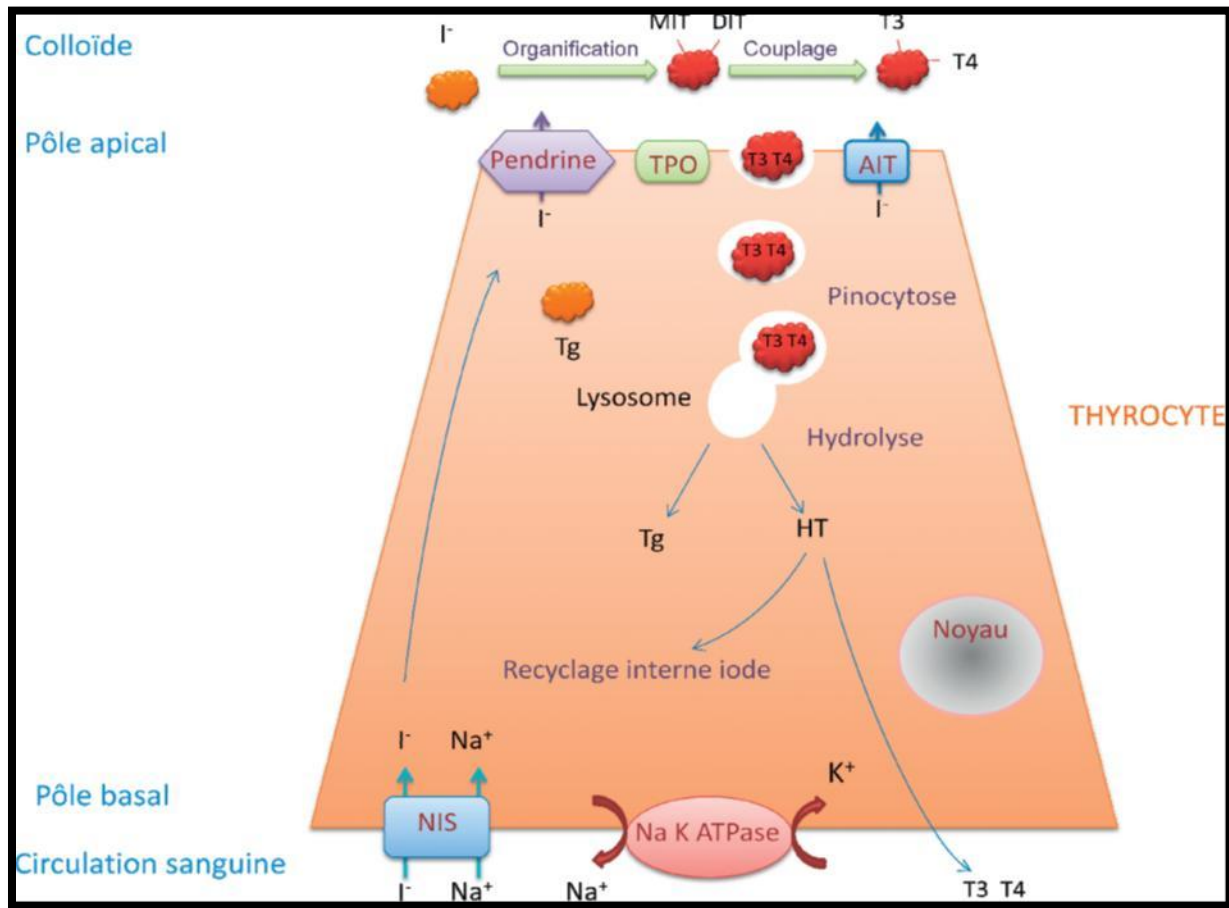


Figure 5 : Représentation schématique des étapes de biosynthèse des hormones thyroïdiennes (Wémeau, 2010)

4.2.1. Pénétration de l'iodure : Symporteur sodium iodure (NIS)

La pénétration intrathyroïdienne de l'iodure doit s'effectuer contre un gradient de concentration (l'iodure est 20 à 40 fois plus abondant dans la thyroïde que dans le plasma) et contre un gradient électrochimique (l'ion iodure doit pénétrer dans la thyroïde chargée négativement). On a reconnu tardivement que ce transport actif, saturable, n'est permis que par le couplage au sodium (Na) grâce à un transporteur membranaire : le symporteur sodium iodure (Wémeau, 2010).

Cette glycoprotéine de 85 kD possède 13 domaines transmembranaires et permet le transport actif de l'iodure dans la glande thyroïde et dans de rares tissus extrathyroïdiens

(NIS est situé dans la membrane basolatérale des thyrocytes et permet ainsi de concentrer 30 à 60 fois l'iodure dans le thyrocyte par rapport à la concentration circulante contenue dans le

compartiment sanguin (Weiss et al., 1984; Kaminsky et al., 1994). Il assure, ainsi, le transport actif de l'iode du sang vers l'intérieur du follicule.)

Dans ce mécanisme actif, l'énergie est apportée par un flux entrant de Na⁺ dont le gradient électrochimique est maintenu par la pompe Na⁺/K⁺ ATPase. Ce mécanisme est saturable puisqu'en présence d'une surcharge iodée, le trouble de l'organification de l'iodure décrit par Wolff et Chaikoff entraîne une accumulation d'iode non organifié qui réduit l'influx d'iodure. Cet effet est transitoire car si l'apport excessif d'iode se prolonge, la glande reprend une hormonosynthèse quasi normale : un échappement à l'effet Wolff-Chaikoff (Wémeau, 2010)

4.2.2. Transport apical de l'iode

L'iode intracellulaire est ensuite transporté à travers la membrane apicale afin d'enrichir le colloïde au sein de la lumière folliculaire. Plusieurs protéines sont mises en jeu.

Tout d'abord la pendrine, dont le gène PDS (Pendred Syndrom Gene) a été cloné en 1997, cette protéine de 780 acides aminés possède 11 à 12 domaines transmembranaires, se situe au pôle apical du thyrocyte, constitue un transporteur d'anions qui semble impliqué dans l'efflux passif de l'iodure vers la lumière folliculaire.

L'Apical Iodide Transporter (AIT) qui présente 70 % de similitude avec le NIS a été caractérisé plus récemment. Localisé au pôle apical, il contribuerait aussi au transport passif de l'iodure (Wémeau, 2010).

4.2.3. Oxydation des iodures et iodation de la thyroglobuline

Avant l'iodation des résidus tyrosine, il existe une étape indispensable: l'oxydation de l'iodure I⁻ par la thyroperoxydase pour obtenir une espèce oxydée réactive I⁺. Les ions I⁺ se substitueront à des atomes d'hydrogène contenus dans les résidus tyrosine.

La thyroperoxydase ou TPO est une enzyme clef, localisée au niveau des microvillosités de la membrane apicale des thyrocytes. Elle n'est active qu'en présence de peroxyde d'hydrogène ou H₂O₂ (Brouet, 2011).

Puis l'iodure oxydé est fixé sur l'acide aminée tyrosine de la Tg (115 résidus tyrosine par molécule de Tg). Il y a formation de monoiodotyrosine MIT et de diiodotyrosine DIT. Cette réaction nécessite aussi la présence de TPO (Ader et al., 2006)

4.2.4. Couplage

Il conduit à la formation des thyronines ou hormones thyroïdiennes (T3 et T4). Le couplage d'une molécule de MIT avec une molécule de DIT donne la triiodothyronine ou T3 (3,5,3' triiodothyronine) et le couplage de deux molécules de DIT conduit à la formation de la thyroxine ou T4 (3,5,3',5' tétraiodo-thyronine). Les T3 et T4 ainsi formées restent donc toujours fixées sur la protéine porteuse d'origine c'est à dire la Tg.

La thyroperoxydase catalyse également le couplage des iodotyrosines entre-elles pour former des iodothyronines : la T3 et la T4 ou la thyroxine ou encore la T3-reverse, hormone inactive (Kim et al., 2010) (figure 6).

L'activité de la TPO est stimulée par la TSH et inhibée par un excès d'iode ou par les antithyroïdiens de synthèse.

Il y a trois possibilités de couplage (Carric, 2010):

- MIT + DIT (MIT sur le DIT) = Tri iodotyronyle = T3
- DIT + DIT = Tetra iodotyronyle = T4
- DIT + MIT (DIT sur le MIT) = reverse T3 (rT3)

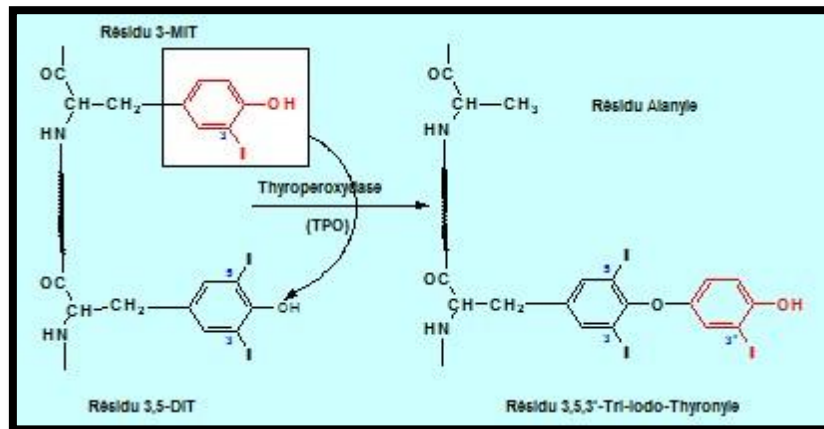


Figure 6 : Le couplage des iodotyrosines par thyroperoxydase (Carric, 2010)

4.2.5. Libération des hormones thyroïdiennes

La libération des hormones thyroïdiennes dans la circulation sanguine met en jeu une microendocytose de la thyroglobuline du colloïde vers la cellule épithéliale. Il se forme des gouttelettes de colloïde contenant la thyroglobuline iodée. Ces gouttelettes fusionnent avec des lysosomes, dans lesquels l'hydrolyse par des enzymes protéolytiques permet la libération des hormones thyroïdiennes T3 et T4. 80% des T3 libérées provient de la transformation de T4 en T3 par désiodation sous l'influence de la 5'-désiodase, l'iodure ainsi libéré peut être récupéré pour une

nouvelle synthèse hormonale. Le recyclage de l'iodure est régulé par les besoins périphériques en hormones thyroïdiennes. Enfin, la T3 et la T4 diffusent à travers la membrane basale pour rejoindre la circulation générale, où elles sont transportées par des protéines plasmatiques, pour atteindre les tissus cibles périphériques (Massart et al., 2006)

5. Transport des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes circulent principalement sous forme liée. La fraction libre, seule biologiquement active, représente pour la T4 0,03% de la T4 totale et pour la T3 0,3% de la T3 totale. Elles sont liées à des protéines de transport d'origine hépatique essentiellement l'albumine, la pré albumine ou la Thyroid Binding Pre Albumine (TBPA) et la Thyroïde Binding Globulin (TBG) qui est la principale protéine de transport fixant presque 75% de la T4 (Tahboub et al., 2009). Seul la fraction libre de ces hormones est biologiquement active et peut pénétrer dans les cellules (**Tab.01**)

Tableau 1 : Principales caractéristiques de la T3 et de la T4 (Larsen et al., 2003)

Caractéristiques	T4 T3 (valeurs moyennes)	
Taux de production :		
• Nmol/j	110	50
• Pourcentage par la thyroïde	100	20
Activité biologique	0.3	0.1
Concentration sérique :		
• Totale (nmol/l)	100	1.8
• Libre (pmol/l)	20	5
Fraction hormone libre	(%) 0.02	0.3
Volume de distribution	(L) 10	40
Fraction intracellulaire	(%) 15	64
Demi-vie (jours)	6.7	0.75

6. Catabolisme des hormones thyroïdiennes

La désiodation de la T4 ne représente qu'une étape particulière du processus plus général du catabolisme des HT. Elle assure 80 % de la dégradation de la T4 (Wémeau, 2014). La désiodation périphérique est le fait d'enzymes :

- la 5' désiodase qui permet la conversion de T4 en T3 et dont il existe plusieurs types :

La 5' désiodase de type 1, retrouvée dans le foie, le rein, la thyroïde et de nombreux autres tissus périphériques, est fortement modulée par l'état nutritionnel.

La 5' désiodase de type 2 est présente dans le système nerveux central, l'hypophyse et la thyroïde. Son activité est majorée en cas d'hypothyroïdie de façon à couvrir les besoins du système nerveux central en hormones actives.

- la 5 désiodase transforme la T4 en T3 reverse, inactive (Pérez-Martin, 2007).

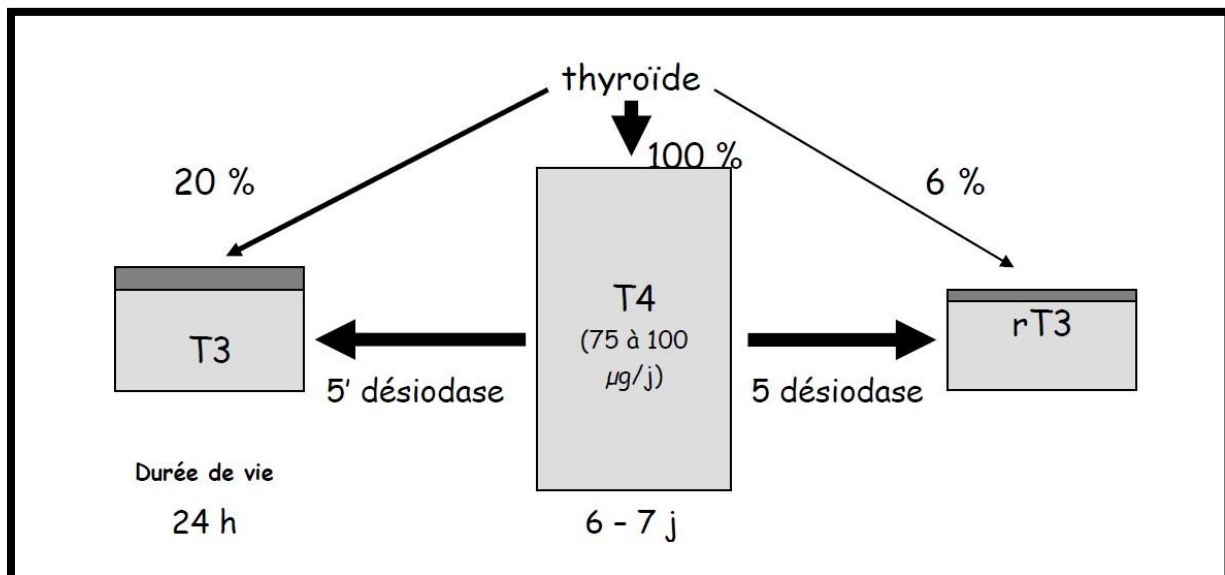


Figure 7 : Représentation schématique de la désiodation (Pérez-Martin, 2007)

L'autre voie métabolique du catabolisme des hormones thyroïdiennes étant représentée par la glucuronoconjugaison, la sulfoconjugaison, la décarboxylation, la désamination, et le clivage du pont éther entre les deux anneaux.

7. Régulation de la synthèse des hormones thyroïdiennes

La régulation de la production des hormones thyroïdiennes est sous la dépendance du couple hypothalamo-hypophysaire. La TSH ou thyroïdostimuline est une glycoprotéine *de 211 acides aminés* constituée de deux sous-unités α et β dont la production est favorisée par la TRH hypothalamique. Elle possède un effet trophique sur le développement de la thyroïde et un effet stimulant sur la production hormonale (intervenant à toutes les étapes de sa biosynthèse) (Wémeau, 2014).

Les hormones thyroïdiennes exercent un rétrocontrôle négatif sur leur propre production en inhibant la sécrétion de TRH et de TSH ainsi que les cellules folliculaires elles-mêmes (Wémeau, 2010)

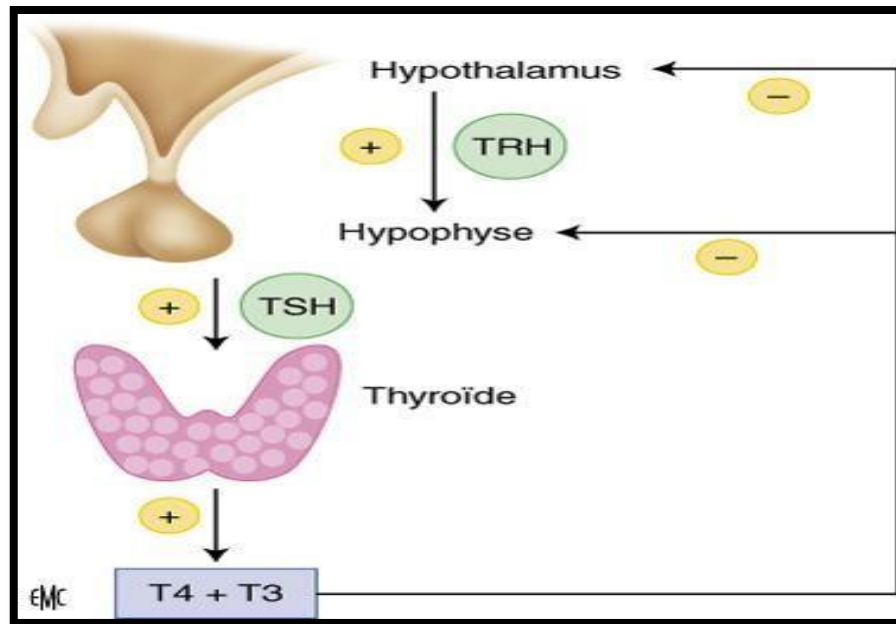


Figure 8 : Régulation de la production des hormones thyroïdiennes (Gauchez, 2014)

Par ailleurs, le statut nutritionnel influence également la fonction thyroïdienne, en particulier le catabolisme des hormones en cas de jeûne, de dénutrition ou d'hypercatabolisme, la 5' désiodase est inhibée avec diminution des taux sanguins de T3 et augmentation de ceux de T3 reverse (PérezMartin, 2007).

Autres facteurs régulant la fonction thyroïdienne :

- La somatostatine, La dopamine et glucocorticoïdes
- la baisse de la TSH dans certaines situations de stress tels l'anorexie mentale, les maladies générales et les troubles psychiatriques.
- la sérotonine, la vasopressine, la cholecystokinine et certaines cytokines sont aussi capables d'influencer la sécrétion de TSH.

8. Mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes

Après passage transmembranaire (et éventuellement conversion de T4 en T3), les hormones thyroïdiennes vont agir à différents niveaux :

- Sites d'actions nucléaires : La T3 se lie à un récepteur cytosolique nucléotrope ; le complexe entre dans le noyau et participe à la régulation de l'expression génique
- Sites d'actions extra nucléaires : La T3 exerce des actions membranaires avec un effet facilitateur du métabolisme cellulaire (potentialisation des récepteurs adrénergiques et des pompes ioniques, facilitation du passage de substrat énergétiques tels que le glucose et les acides aminés).

Elle exerce également des effets au niveau de la mitochondrie avec augmentation de la calorigénèse et de la VO₂ (volume d'oxygène :consommation d'O₂) (Pérez-Martin, 2007).

9. Effets biologiques des hormones thyroïdiennes

9.1 Effets physiologiques

Les hormones thyroïdiennes agissent sur de nombreux organes (figure 09), leur sécrétion est indispensable au développement et au maintien de l'homéostasie (Tramalloni et Monopeyssen, 2005).

- **Au cours de la vie embryonnaire et fœtale**

La thyroïde maternelle assure les besoins de l'embryon jusqu'à la dixième semaine de vie intrautérine et elle passe librement la barrière placentaire. La thyroïde fœtale va ensuite devenir fonctionnelle.

Le rôle des hormones thyroïdiennes est important au niveau de la croissance osseuse et surtout de la maturation nerveuse. Tout déficit dû à une carence maternelle ou embryonnaire peut se manifester par un retard de développement psychomoteur. Le dépistage de l'hypothyroïdie néonatale est essentiel afin de corriger très précocement le déficit (Tramalloni et Monoeyssen, 2005).

9.2 Effets métaboliques

Les hormones thyroïdiennes augmentent tous les métabolismes. Elles sont de ce fait:

- Thermogéniques (base de l'ancien test diagnostique étudiant le métabolisme de base);
- Hyperglycémiantes (elles majorent l'absorption intestinale de glucides et favorisent la production hépatique de glucose).
- Hypolipidémiantes (avec une augmentation de la synthèse de cholestérol mais également de sa dégradation hépatique, une augmentation de la lipogénèse et de l'oxydation des acides gras libres, elles exercent un effet hypocholestérolémiant. Aussi, devant toute Hypercholestérolémie, il convient de rechercher des signes d'hypothyroïdie).
- Protéolytiques, (les hormones thyroïdiennes augmentent la synthèse protéique mais ont également un effet catabolisant, qui devient prépondérant à doses supra physiologiques).
- Ostéolytiques (Tramalloni et Monoeyssen, 2005).

9.3 Effet sur le système nerveux central

Les HT favorisent la myélinisation des fibres nerveuses et stimulent le développement et la croissance des axones, des corps cellulaires et des dendrites (Masson, 2014).

9.4 Effet sur les muscles squelettiques

La carence en HT entraîne une augmentation du volume et de la consistance des muscles squelettiques donc la contraction est ralentie alors que dans l'hyperthyroïdie cette contraction se fait à une vitesse presque normale mais est relativement inefficace.

L'administration à un hypothyroïdien de faible dose d'HT augmente l'efficacité du travail musculaire, alors que de fortes doses la diminue (Pérez-Martin, 2007).

9.5 Effet cardio-vasculaire

Les HT augmentent le débit vasculaire et surtout le rythme cardiaque. Elles imitent un état hyperadrénergique en stimulant les récepteurs β -adrénergiques du myocarde. L'effet cardiaque est couplé à une vasodilatation périphérique due à l'augmentation du métabolisme de tous les tissus et à la calorigénèse (Masson, 2014).

9.6 Effet sur le système digestif

Les HT favorisent les accélérations de la motricité et du transit intestinal.

9.7 Effet sur la fonction rénale

Les HT augmentent le taux de filtration glomérulaire et le débit sanguin rénal. Cependant, en excès, elles diminuent la capacité de concentration hydrique du rein. Elles maintiennent donc une diurèse hydrique (Masson, 2014).

Les HT participent à la régulation de l'hématopoïèse et du métabolisme du fer, l'hypothyroïdie s'accompagnant d'une anémie (Pérez-Martin, 2007).

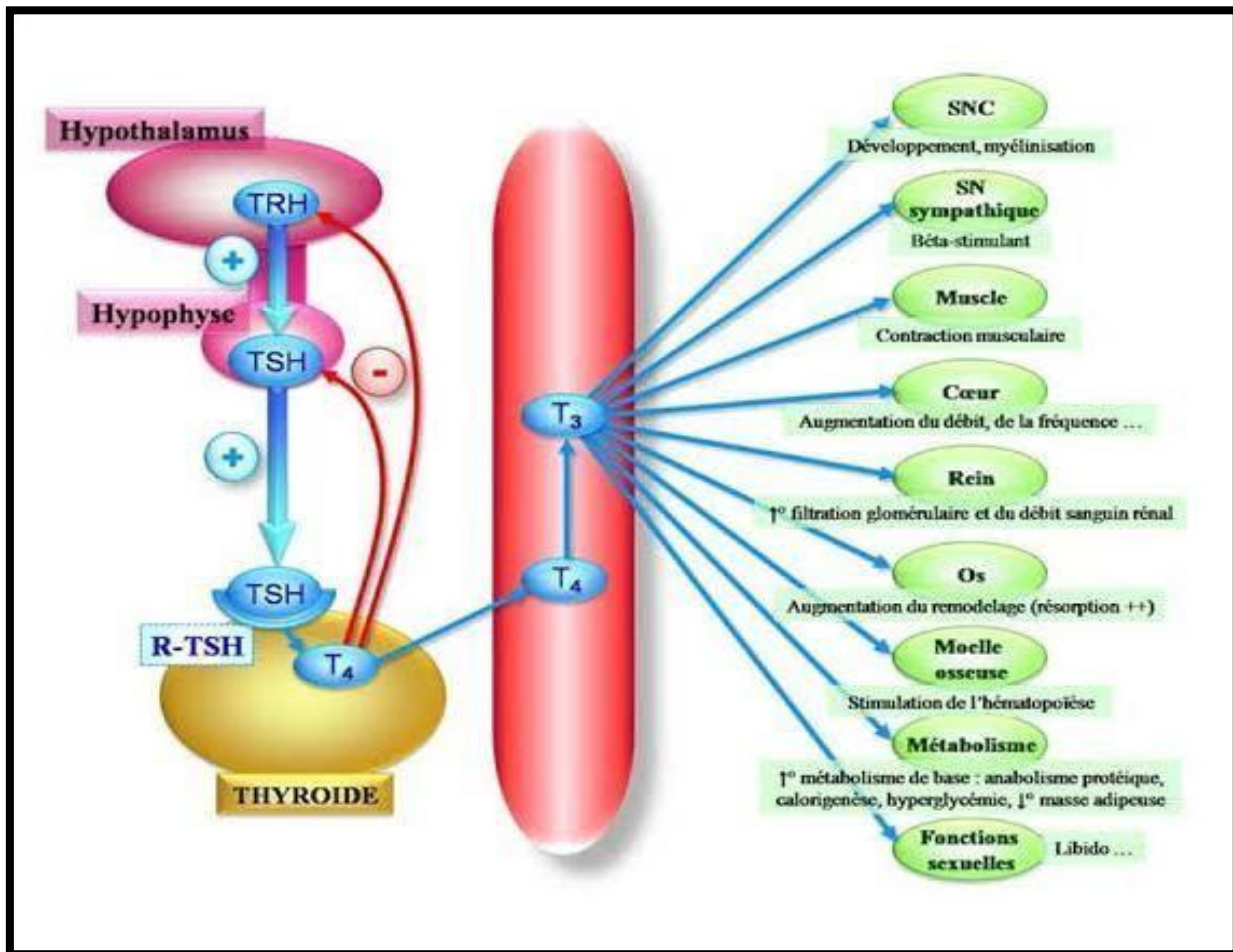


Figure 9 : Axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïde et rôles multiples des hormones thyroïdiennes (Masson, 2014)

CHAPITRE II

L'HYPOTHYROÏDIE

1. Définition

L'hypothyroïdie est une des maladies endocriniennes les plus fréquentes (2 à 3% de la population). peut se définir comme étant une sécrétion insuffisante d'hormones thyroïdiennes (Triodo tyronine et tyroxine) par la glande thyroïde .Ce défaut de sécrétion peut-être dû à une anomalie de la glande elle-même, auquel cas on qualifie l'hypothyroïdie primitive ou périphérique, ou il peut être causé par une anomalie des structures hypothalamo-hypophysaire intervenant dans l'axe thyroïdienne, situation dans laquelle on parle d'hypothyroïdie secondaire ou centrale (Ladous ,2010).

2. Épidémiologie

L'hypothyroïdie augmente avec l'âge et sa prévalence mondiale est estimée à 4,3 % (Garber et al., 2012). De même cette pathologie est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes et on estime sa prévalence avec une prédominance du sexe féminin est de 4 à 8 %) dans le champ des patients ce qui représente 2 à 3 femmes pour 1 homme (Roberts et Ladenson, 2004 ; Bachlelot et al., 2011). Cette répartition est due à des interactions hormonales que les femmes connaissent à différentes périodes de leur vie, en particulier pendant la ménopause (Gallois, 2008; Reid et al., 2010).

2.1.Déficit en hormones thyroïdiennes ou hypothyroïdie

Le déficit en hormones thyroïdiennes peut être secondaire :

- à une atteinte primitive de la glande thyroïde (insuffisance thyroïdienne primitive ou hypothyroïdie primaire, périphérique.
- à une atteinte hypothalamo-hypophysaire (insuffisance thyroïdienne ou hypothyroïdie secondaire ou centrale)(Jacques ,2011).

2.1.1.Atteinte primitive de la glande thyroïde :

-La TSH est élevée (par levée du rétrocontrôle négatif des hormones thyroïdiennes sur la TSH hypophysaire), ce qui pose le diagnostic :

- ✓ si la T4 libre (fT4) est normale, on parle d'hypothyroïdie fruste (ou infraclinique) ; la TSH est alors peu élevée, le plus souvent entre 4 et 10 mUI/ L ;

- ✓ si la fT4 est basse, on parle d'hypothyroïdie patente ; la TSH est alors plus élevée, supérieure à 10 mUI/L.

L'hypothyroïdie primaire est la plus fréquente (environ 2 %) ; la prévalence de l'hypothyroïdie est plus importante chez les femmes.

Par la généralisation du dosage de la TSH, le mode actuel de découverte le plus fréquent est le bilan systématique ou le bilan pour asthénie. L'hypothyroïdie est le plus souvent fruste.

2.1.2 Atteinte hypothalamo-hypophysaire :

La fT4 est basse et la TSH est :

- ❖ soit basse, soit normale, donc inadaptée au taux bas de fT4 (ce qui témoigne de l'origine hypothalamo-hypophysaire) ;
- ❖ soit légèrement élevée : dans ce dernier cas, la TSH est biologiquement inactive (d'où l'hypothyroïdie) mais immun réactive (donc dosable) ; elle reste inférieure à 10-12 mUI/L. Elle contraste alors avec une fT4 franchement basse.

C'est le couple fT4 et TSH qui pose le diagnostic. Le piège diagnostique est une TSH normale ou une TSH comprise entre 4 et 10 mUI/L, qui fait faussement conclure à une hypothyroïdie primaire fruste.

L'insuffisance thyroïdienne est beaucoup plus rare que l'hypothyroïdie primaire, avec une prévalence estimée à 0,005 %. Elle constitue moins de 5 % des hypothyroïdies. Il existe le plus souvent un contexte de pathologie hypophysaire qui permet de poser le diagnostic (Jacques,2011).

3. Signes cliniques de l'hypothyroïdie

Les signes cliniques de l'hypothyroïdie sont très variés, et touchent le corps humain dans son ensemble car la thyroïde est le régulateur central de notre organisme. Beaucoup sont liés à l'état d'hypo-métabolisme résultant de la carence hormonale.

Ce dysfonctionnement thyroïdien se traduit par une infiltration cutanéomuqueuse de substances riches en polysaccharides acides, une dépilation, une grande fatigue physique et psychique, qui s'ajoute à une éventuelle dépression, des palpitations, un essoufflement et un ralentissement du transit (Willem, 2010; Garber et al., 2012).

La forme ultime de l'hypothyroïdie, rarement rencontrée à notre époque, est le coma myxoedemateux. Il se présente comme un coma de profondeur variable, aréflexique mais avec des crises de convulsion dans presque 1 cas sur 5. L'hypothermie est associée à une bradycardie et à une bradypnée. Sa mortalité est proche des 20% (Willem, 2010). Le tableau suivant représente les différentes manifestations liées à l'hypothyroïdie.

4. Autres anomalies biologiques

1. Anomalies hématologiques : Des anémies de tout type peuvent être observées, souvent macrocytaires. L'hypothyroïdie peut alors révéler une anémie de Biermer associée dans le cadre d'une polyendocrinopathie auto-immune : l'anémie de Biermer doit être suspectée si la macrocytose ne régresse pas avec le traitement de l'hypothyroïdie.

Des troubles de la coagulation par défaut d'adhésivité plaquettaire ainsi que des anomalies des facteurs de l'hémostase peuvent également être retrouvés.

2. Anomalies ioniques et métaboliques : Ces anomalies sont les suivantes :

- Hypercholestérolémie (LDL) quasi constante en hypothyroïdie patente, plus rarement hypertriglycéridémie (VLDL) par diminution de la dégradation des lipoprotéines ;
- Augmentation des CPK par infiltration des fibres musculaires, avec parfois augmentation des ASAT, de la LDH ; myoglobine, créatinine.
- Hyponatrémie de dilution (opsiurie, augmentation de l'ADH).
- Hyperuricémie, en particulier chez les hommes ;
- Tendance à l'hypoglycémie
- Hyperprolactinémie, surtout chez la femme jeune ;
- Diminution des marqueurs d'imprégnation périphériques en hormones thyroïdiennes.

Tableau 2 : Conséquences de l'hypothyroïdie sur différentes fonctions et organes (Metais, 1989)

Fonctions et organes	Conséquences de l'hypothyroïdie
Consommation d'oxygène (foie, rein, muscles squelettiques et cardiaque)	↓ du métabolisme de base
Muscles squelettiques	Faiblesse, hypotonie, Hypotrophie
Appareil cardiovasculaire	↓ du débit cardiaque ↓ de la tension artérielle ↓ du pouls
Tube digestif	f ↓ de l'appétit ↓ du transit intestinal ↓ de la vitesse d'absorption de certains nutriments
Thermogenèse	Hypothermie, frilosité, thermophilie
Croissance staturo-pondérale	Taille réduite ↑ masse corporelle
Tissu cutané	Myxoedème, Peau sèche et froide.

À la lumière de ces données, plusieurs facteurs peuvent déclencher l'hypothyroïdie qu'elle soit réversible ou non réversible. Une infection, une maladie auto-immune, une grossesse, une radiothérapie, l'exposition à l'iode radioactif, une défaillance de l'axe hypothalamo-hypophysaire ou bien des prises de médicaments peuvent engendrer une hypothyroïdie. Si les signes cliniques de l'hypothyroïdie sont multiples c'est que les hormones thyroïdiennes contribuent au maintien de l'homéostasie de l'organisme, leurs actions s'exercent sur différents organes et tissus (muscle, cœur, foie, rein, tissu adipeux

5. Physiopathologie de l'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est due à une carence en T3 et en T4 par destruction ou inhibition de la glande thyroïde (Hazard et Perlemuter, 2000; Hennen, 2001; Perlemuter, 2002). Elle peut être due soit à une affection de la thyroïde dite hypothyroïdie périphérique dont Environ 50 % sont d'origine auto-immune comme la thyroïdite d'Hashimoto, mais aussi, secondaires au traitement d'une hyperthyroïdie par l'iode radioactif, la chirurgie ou les antithyroïdiens de synthèse dans environ 40 % d'entre elles ; soit, plus rarement et dans des cas particuliers, à un déficit de stimulation hypophysaire causant un déficit en TSH ce qu'on appelle hypothyroïdie centrale (Hennen, 2001; Duranleau et al., 2012).

6. Les différentes origines de l'hypothyroïdie

6.1.L'hypothyroïdie d'origine thyroïdienne

L'hypothyroïdie primaire concerne 0,4% de la population générale, en particulier les femmes à des périodes comme la grossesse, le post-partum, ou encore la ménopause (Willem, 2010).

Selon l'origine de l'hypothyroïdie on distingue :

1.Les hypothyroïdies d'origine auto-immune

Une hypothyroïdie spontanée est fréquemment due à une auto-immunité. L'atteinte thyroïdienne peut être isolée, ou atteindre d'autres organes provoquant un diabète de type I, une insuffisance surrénalienne, une ovarite auto-immune, etc...

On distingue :

- la thyroïdite lymphocytaire chronique à forme atrophiante ou myxœdème idiopathique postménopausique. La thyroïde s'atrophie progressivement, provoquant une hypothyroïdie irréversible.
- la thyroïdite de Hashimoto dans laquelle l'hypothyroïdie apparaît le plus souvent progressivement.
- la thyroïdite auto-immune asymptomatique (sans goitre ni anomalie hormonale), qui est biologiquement caractérisée par la présence d'anticorps anti-thyroïdiens.

2.La thyroïde du post- partum

L'hypothyroïdie apparaît autour du cinquième mois après l'accouchement dans 5 à 10% des cas. Elle fait suite à une courte période d'hyperthyroïdie.

Elle se résout spontanément dans la grande majorité des cas en quelques semaines ou mois, mais la thyroïde s'atrophie dans environ 1 fois sur 10, rendant l'hypothyroïdie définitive.

3. L'hypothyroïdie par anticorps bloquants

Plusieurs dizaines d'années après une hyperthyroïdie due à la maladie de Basedow, l'hypothyroïdie s'installe fréquemment, causée par des anticorps anti-récepteurs de la thyroïde non pas stimulants, mais bloquants.

4. La thyroïdite subaiguë De Quervain

Dans la phase aiguë de thyroïdite, il s'agit d'une thyrotoxicose. Mais en phase de récupération, l'hypothyroïdie peut se rencontrer pendant quelques semaines ou quelques mois, rarement définitivement.

5. Les hypothyroïdies d'origine iatrogène

Elles se rencontrent après des traitements chirurgicaux ou médicamenteux :

- Après post-thyroïdectomie totale ou partielle. Dans le premier cas, elle sera définitive, imposant une hormonothérapie substitutive. Dans le deuxième, l'effet est variable selon le volume thyroïdien retiré.
- Après traitement par iode radioactif, une hypothyroïdie transitoire peut survenir dans les semaines qui suivent et qui peut-être définitive parfois plus de 10 ans après le traitement.
- Après radiothérapie de la région cervicale (cancer ORL par exemple), l'hypothyroïdie est possible encore des années après.
- Après traitement par l'amiodarone (CordaroneR), dont un comprimé apporte plus de 500 fois la quantité d'iode journalière recommandée. Elle disparaît généralement après l'élimination de la surcharge iodée.
- Sous traitement par le lithium (troubles maniaco-dépressifs), dans environ 10% des patients, surtout chez les femmes. Le lithium inhibe la lyse de la thyroglobuline et diminue donc la production d'hormones thyroïdiennes.

6.2.L'hypothyroïdie d'origine centrale

Beaucoup plus rare que l'hypothyroïdie d'origine thyroïdienne, l'hypothyroïdie d'origine centrale est rarement isolée et s'accompagne d'autres troubles hypophysaires. La thyroïde fonctionne au ralenti par défaut de stimulation hypothalamo-hypophysaire (Gallois, 2008).

7. Autres thyroïdites

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

8. Les causes de l'hypothyroïdie

Les principales causes de l'hypothyroïdie sont les suivantes :

- D'origine auto-immune.
- Certains médicaments peuvent bloquer la production des hormones thyroïdiennes (ex : lithium, interférons, médicaments antithyroïdiens).
- Inflammations de la thyroïde (thyroïdites) peuvent causer une hypothyroïdie.
- Différents traitements utilisés pour d'autres maladies de la thyroïde (hyperthyroïdie, nodule ou cancer) (Leux, 2012)
- Traitement à l'iode radioactif ou une opération chirurgicale de la thyroïde.
- La carence en iode (composant principal des HT) (Perlemuter, 2003).
- Le tabagisme durant l'allaitement : il est possible que le tabagisme de la mère diminue la quantité d'iode passant dans le lait maternel ; ce qui pourrait affecter la fonction thyroïdienne de son bébé (Leux, 2012)..
- Des carences nutritionnelles : particulièrement : en iode, (composant principal des HT) (Perlemuter, 2003) ; en sélénium, et en zinc.

9. Les factures de risques

Les facteurs de risques pour une hypothyroïdie sont :

- Le sexe féminin (en particulier après 50 ans).
- La carence alimentaire en iode.
- La grossesse (car les besoins en HT augmentent durant cette période).
- Les antécédents personnels ou familiaux de maladies de la thyroïde ou de maladies auto immunes (diabète de type 1, insuffisance des glandes surrénales).
- Les tumeurs de l'hypophyse. (Thomas, 2003)
- Personnes ayant des parents au premier degré souffrant de maladies auto immunes de la thyroïde. (Fischli, 2012).

10. Cas particulier : hypothyroïdie durant la grossesse

10.1. Complications maternelles : Ce sont : HTA, prééclampsie, fausse couche, hémorragie du post-partum.

10.2. Complications fœtales : Si l'hypothyroïdie est présente au 1er trimestre (thyroïde fœtale non fonctionnelle, le fœtus dépend donc des hormones maternelles), il existe un risque de troubles du développement neuro-intellectuel (même pour une hypothyroïdie maternelle fruste) ; une hypotrophie est également possible.

10.3. Particularités biologiques : Le diagnostic est parfois compliqué par la baisse physiologique de la fT4 tout au long de la grossesse, qui peut faire conclure à tort à une insuffisance thyroïdienne. Il faut se fier à la TSH, la situation la plus fréquente étant une hypothyroïdie primaire.

11. La relation d'hypothyroïdie et quelques paramètres biochimiques

11.1. Cholestérol et Triglycérides

Certains états peuvent causer des taux élevés de triglycérides (TG), le plus souvent l'hypothyroïdie car elle ralentit le métabolisme global et provoque une accumulation de TG.

L'hypothyroïdie a des effets synergiques sur les paramètres lipidiques, notamment sur la diminution du cholestérol totale et LDL (Muller et al., 1995).

En résumé l'hypothyroïdie modifie le profil lipidique de manière endogène. Ces modifications sont représentées par une augmentation du cholestérol total, des triglycérides accompagnés de l'aggravation du risque athérogène sont indépendantes de tout apport nutritionnel qu'il faut aussi prendre en considération.

11.2. Protéines totales

Les HT circulent avec des protéines qui ont pour fonction de les lier. La thyroïde secrète les HT qui stimulent les cellules afin qu'elles produisent des protéines. Quand cette glande se dérègle, donc sa provoque un dérèglement dans la détermination du taux métabolique dans le corps. Donc la variation du taux de T3 et T4 est liée à la variation du taux des protéines.

11-3. Les paramètres de fonction rénale

Il existe une relation étroite entre la glande thyroïde et les reins. Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans le développement et la physiologie du rein, ce dernier est à son tour nécessaire pour la sécrétion, le, le métabolisme et l'émanation des hormones thyroïdiennes (Piglesias et Diez, 2009).

- **Créatinine**

L'hypothyroïdie est associée à une élévation constante du niveau de la créatinine sérique, vraisemblablement due à une diminution de la filtration glomérulaire ; et démontre que c'est un changement réversible qui se développe rapidement (Kreisman et al., 1999).

- **L'urée**

Constitue un déchet de métabolisme issu de dégradation et de l'utilisation des protéines de l'organisme. L'urée produite doit être éliminée au niveau des reins. La quantité d'urée est déterminée lorsque les reins n'ont plus la capacité à les éliminer ; donc elle est élevée en cas d'hypothyroïdie et d'insuffisance rénale (Saldman, 2013).

12. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique d'hypothyroïdie repose sur l'élévation de la TSH (thyroid Stimulating hormone), qu'il y ait ou non abaissement de la T4 libre. Dans le cadre d'une simple suspicion clinique, l'intérêt d'un dosage couplé de T4 libre est discutable.

Le risque de méconnaître une insuffisance thyroïdienne d'origine haute est négligeable en l'absence de contexte clinique évocateur (syndrome tumoral hypophysaire, autres signes d'insuffisance antéhypophysaire).

En cas d'élévation de la TSH, un dosage de contrôle associé à un dosage de la T4 libre est justifié.

Le dosage de la T3 libre n'a pas d'intérêt diagnostique dans l'hypothyroïdie. Un taux abaissé se retrouve dans de nombreuses affections non endocriniennes (cirrhose hépatique, dénutrition...) responsables d'un syndrome de T3 basse, sans qu'il y ait hypothyroïdie.

Le test à la TRH (thyrotropin releasing hormone) a perdu son intérêt depuis l'avènement des dosages de TSH ultrasensibles (Popelier et Delbot, 1998).

Le dosage des anticorps antithyroïdiens confirme la thyroépathie auto-immune. Les anticorps antiperoxydase sont plus spécifiques que les anticorps antithyroglobuline.

Le dosage de l'iodurie des 24 heures authentifie une surcharge iodée. Il s'agit d'un examen non remboursé par la Sécurité sociale, qui n'est pas réalisé par tous les laboratoires.

La difficulté du recueil urinaire des 24 heures justifie qu'on le couple au dosage de la créatininurie afin de le valider.

Le dosage de l'iodémie n'a pas d'intérêt diagnostique (Popelier et Delbot, 1998).

13. Traitement

Les patients qui doivent être traités sont ceux dont l'hypothyroïdie est confirmée et symptomatique. Le traitement est substitutif. L'instauration de l'hormonothérapie (lévothyroxine) est progressive jusqu'à ce que les doses normalisent le taux de TSH (Babaramallard, 2010).

Il consiste le plus souvent en un apport de lévothyroxine qui est une substance synthétique identique à la T4 endogène. Sa demi-vie plasmatique est de six à sept jours, ce qui explique

l'absence de symptômes d'hypothyroïdie en cas d'oubli du médicament pendant quelques jours. Lors d'administration par voie orale, l'absorption digestive est d'environ 80% mais peut diminuer en cas de prise concomitante de nourriture, ce traitement est indiqué à vie dans toutes les hypothyroïdies cliniques. La posologie initiale de lévothyroxine est variable suivant le poids et la sévérité des symptômes.

Associée à un régime alimentaire riche en iode, sélénium et zinc (poisson de mer, fruits de mer...etc) (Solange,2010).

Partie II
Etude
Expérimentale

I. Dosage de quelques paramètres biochimiques chez les femmes atteintes d'hypothyroïdie

I-1 Protocole expérimental (A) selon Benasid, (2013)

1. Le choix de la population

Cette étude a été réalisée au niveau de la wilaya de Tlemcen: la population choisie a été constituée de 42 femmes âgées de 30-55 ans divisées en deux groupes:

- . Groupes témoins de **20 femmes en bonne santé**, ne présentant aucune pathologie
- Groupes atteintes de **l'hypothyroïdie de 22 femmes** ont été sélectionnés au niveau de service de médecine nucléaire (CHU de Tlemcen).

Les caractéristiques de la population étudiée prises en considération sont: L'âge, la taille, le poids et l'indice de masse corporelle (IMC : poids/taille²).

- ✓ **Remarque:** sont exclus de cette étude tous les cas ayant une insuffisance rénale ou étant sous traitement (lévothyroxine)

2. Prélèvement et préparation des échantillons

Les prélèvements sanguins ont été effectués le matin à jeun, sur la veine du pli du coude. Le sang prélevé a été récupéré sur tubes secs. Tous ces tubes sont étiquetés et répertoriés de manière précise. Après coagulation, le sang prélevé sur tubes secs a été centrifugé à 3000 tours / min pendant 10 minutes à température ambiante. Le sérum récupéré a été utilisé pour les dosages biochimiques.

3. Dosages de quelques paramètres biochimiques

3.1 -Dosage de la glycémie

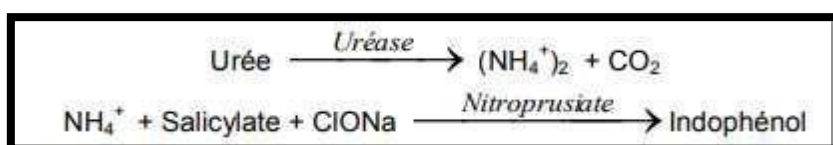
Le glucose sérique est déterminé par la méthode enzymatique et colorimétrique en présence d'une enzyme, la glucose oxydase (GOD). Le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de peroxydase et de phénol, oxyde un chromogène (Le 4- amino-antipyrine) incolore en couleur rose. La coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en glucose présente dans l'échantillon. La lecture se fait en spectrophotométrie à une longueur d'onde de 505 nm (Kit SPINREACT).

3.2 -Dosage de la créatinine

Les méthodes les plus utilisées pour la détermination de la créatininémie reposent sur la réaction de Jaffe (kit SPINREACT). Le principe général de cette méthode consiste à mesurer, à 492 nm, l'intensité de la coloration du complexe jaune formé par la créatinine et l'acide picrique en milieu alcalin à 30 secondes puis à 90 secondes. La concentration de créatinine est proportionnelle à l'intensité de la coloration.

3.3 -Dosage de l'urée

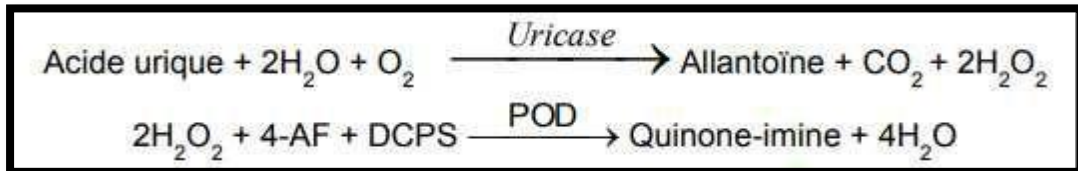
Leur dosage est effectué par la méthode enzymatique et colorimétrique basée sur l'action spécifique de l'uréase qui hydrolyse l'urée en ammoniac et en dioxyde de carbone.



Les ions ammonium forment ensuite avec le chlore et le salicylate un complexe coloré vert. L'absorbance est mesurée à 580 nm et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de l'urée (kit CHRONOLAB).

3.4 -Dosage de l'acide urique

Le dosage de l'acide urique se fait par la enzymatique et colorimétrique (kit CHRONOLAB) basé sur l'action de l'enzyme l'uréase qui est convertie L'acide urique en allantoïne et en peroxyde d'hydrogène, qui sous l'influence catalytique de la peroxydase, oxyde acide 3,5-Dichloro-2- hydroxy benzene sulphonique (DCPS) et 4-aminophénazone (4-AP) pour former un composé quinone-imine rouge-violet.



L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la quantité d'acide urique présent et est mesurée à une longueur d'onde égale à 520 nm.

3.5 -Dosage de protéines totales

La méthode de dosage des protéines totales est basée sur les modifications de la réaction de Biuret (kit SPINREACT). Dans cette réaction, la solution protéique est traitée à l'aide d'ions de cuivre dans un milieu très alcalin.

Les ions Cu^{+2} réagissent créant des liens peptides entre les atomes d'oxygène carbonyle et d'azote amidé afin de former un complexe coloré bleu-violet appelé Cu-protéine.



La quantité de protéine totale présente dans l'échantillon est directement proportionnelle à l'absorbance du complexe Cu-protéine mesuré à 540 nm

II. impact de traitement substitutif sur les troubles métaboliques chez les femmes atteintes une hypothyroïdie

II.1 Protocole selon Messaoudi, (2019)

1. Le choix de la population

Ce travail à été réalisé au niveau de laboratoire centrale de l'établissement hospitalier (EH) du docteur Ben ZERDJEB de Ain Témouchent. Cette étude a porté sur un échantillon de 34 femmes (17 témoins ,17 atteints d'une hypothyroïdie et sous traitement de l'évothyroxine) sont écartés de cette étude toutes femmes enceintes ayant un diabète, une insuffisance rénale, un état inflammatoire, un cancer ou tout autres pathologies chronique et dans chaque dossier sont relevés les paramètres suivants : L'âge, la taille, le poids, la durée de traitement et la dose l'évothyroxine prise.

2. Prélèvements et préparation des échantillons

Les prélèvements sanguins sont était effectués sur les femmes au niveau du la veine du pli du coup après 12 heures de jeûne, récupérer dans des tubes héparines et étiquetés et répertoriés précisément. Ces derniers sont centrifugés à 3000 tr/min pendant 10 min. Le plasma est récupéré en vue des dosages des différents paramètres biochimiques.

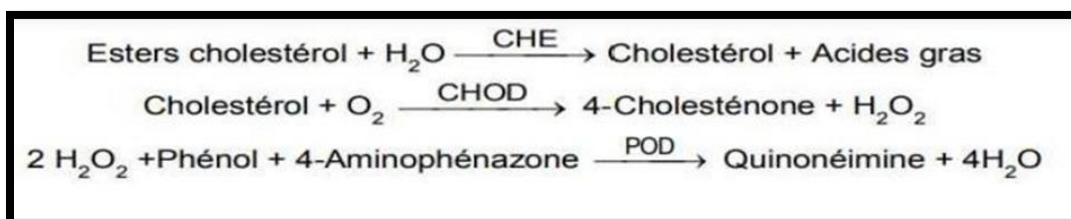
3. Les paramètres biochimiques

En plus des analyses précédents (la première étude : dosage de glycémie, urée, créatinine,...), la deuxième étude s'appuyait sur d'autres analyses médicales :

3.1 . Détermination des paramètres lipidiques

1.Dosage du cholestérol total

Le dosage du cholestérol total est réalisé par méthode enzymatique et colorimétrique, Le cholestérol présent dans l'échantillon donne lieu à un composé coloré, selon la réaction suivante :



La concentration en quinoné-imine colorée est mesurée à 510 nm, elle est proportionnelle à la concentration du cholestérol total présent dans l'échantillon (Kit Spinreact, Spain).

2.Dosage de triglycérides

▪ Principe

Les triglycérides sont hydrolysés par la lipoprotéine lipase (LPL) en glycérol et en acides gras. Le glycérol est ensuite phosphorylé en glycérol-3-phosphate par l'ATP dans une réaction catalysée par la glycérine kinase (GK). L'oxydation du glycérol-3-phosphate est catalysée par la glycérol-phosphate-oxydase (GPO) pour former du phosphate de dihydroxyacétone et du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂).

En présence de peroxydase (POD), le peroxyde d'hydrogène agit sur le couplage oxydatif du 4-chlorophénol et de la 4-aminophénazone pour former un colorant Quinone imine de couleur rouge .

L'augmentation de l'absorbance est directement proportionnelle à la concentration de triglycérides dans l'échantillon.

3.Dosage de HDL (High Density lipoprotein)

Dans les laboratoires de biologie médicale, les techniques de dosage utilisées pour mesurer le HDL-cholestérol peuvent être séparées en deux groupes; les techniques par précipitation sélective et les techniques homogènes (Mesmoudi, 2014). Les lipoprotéines de très faible

densité (VLDL) et faible densité (LDL) du sérum ou plasma se précipitent avec le phosphotungstate en présence d'ions magnésium.

Après leur centrifugation, le surnageant contient les lipoprotéines de haute densité (HDL). La fraction de cholestérol HDL est déterminée en employant le réactif de l'enzyme cholestérol total (Kit Spinreact, Spain).

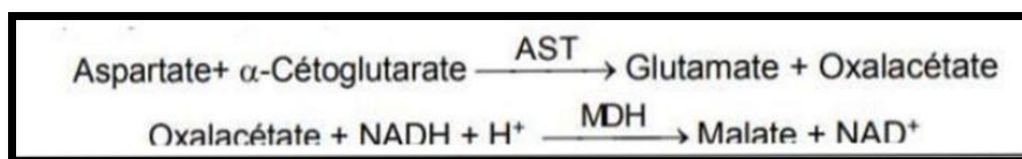
4. Dosage de LDL-cholestérol (Low Density lipoprotein)

Dans 87 % des cas, la concentration en LDL-cholestérol est calculée indirectement par l'utilisation de l'équation de Friedewald, autres techniques de dosage entièrement automatisées également appelées « techniques homogènes » sont utilisées par 13 % des laboratoires de biologie médicale (Heuillet, 2015). Dans cette étude le LDL plasmatique est calculé utilisant l'équation de Friedewald.

3.2. Détermination des paramètres hépatiques

1. Dosage de TGO (Transaminase glutamo oxaloacétique)

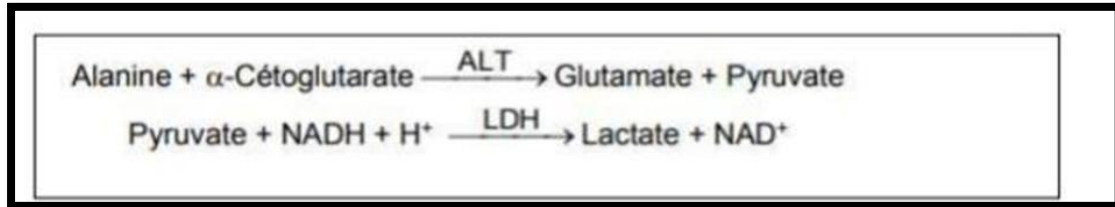
Détermination cinétique de l'aspartate amino transférase (AST), initialement appelée transaminase glutamate oxaloacétique (GOT) repose sur la catalyse du transfert réversible d'un groupe animique de l'aspartate vers l'alpha-cétoglutarate pour former de glutamate et d'oxalacétate.



L'oxalacétate produit est réduit en malate en présence de la malate-déshydrogénées (MDH) et NADH, La diminution dans la concentration de NADH mesurée à une longueur de 340 nm photométriquement est proportionnelle à la concentration catalytique de GOT (ASAT) dans l'échantillon (Kit Spinreact, Spain).

2. Dosage de TGP (Transaminase Glutamo Pyruvique)

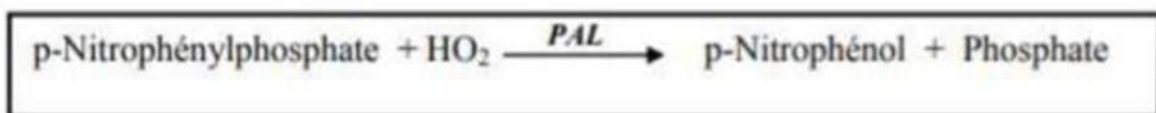
Détermination cinétique de l'alanine amino transférase (ALT), initialement appelée transaminase glutamique pyruvique (GPT) repose sur la catalyse du transfert réversible d'un groupe amimique d'alanine vers l'alpha-cétoglutarate pour former le glutamate et de pyruvate. Le pyruvate produit est réduit en lactate en présence de lactate déshydrogénase (LDH) et NADH :



La diminution dans la concentration de NADH mesurée photométriquement à une longueur de 340 nm, est proportionnelle à la concentration catalytique de GPT (ALAT) dans l'échantillon (Kit Spinreact, Spain).

3. Dosage de PAL (Phosphatase Alcalin)

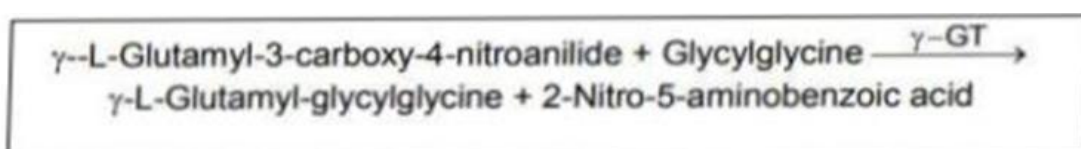
La phosphatase alcaline catalyse l'hydrolyse de p-nitrophényl phosphate à pH 10.4 pour donner le p-nitrophénol et le phosphate selon la réaction suivante :



La formation de p-nitrophénol est mesurée photométriquement à une longueur de 405 nm, où elle est proportionnelle à l'activité catalytique de la phosphatase alcaline dans l'échantillon (Kit Spinreact, Spain).

4. Dosage de GGT (Glutamyl transpeptidase)

Détermination cinétique de la gamma-glutamyl transférase (GGT) qui catalyse le transfert d'un groupe glutamyl du-glutamyl-p-nitroanilide à l'accepteur glycylglycine, selon la réaction suivante :



Le taux de formation d'acide 2-nitro-5-aminobenzoïque, mesuré photométriquement à une longueur de 405nm, est proportionnelle à la concentration catalytique de-GT présent dans l'échantillon (Kit Spinreact, Spain).

3.3. Dosage de la bilirubine directe

La bilirubine est convertie en azobilirubine par le diazonium de l'acide sulfanilique, la réaction est instantanée en milieu aqueux pour la bilirubine directe. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de la bilirubine présente dans l'échantillon qui est mesuré à une longueur de 630nm (Kit Spinreact, Spain).

3.4. Détermination de l'albumine

L'albumine se combine au vert de bromocrésol, à pH légèrement acide, entraînant un changement de couleur de l'indice, passant du jaune-vert au vert bleuté, L'intensité de la couleur formée est proportionnel à la concentration d'albumine présente dans l'échantillon testé, qui est mesuré à une longueur de 630nm (Kit Spinreact, Spain).

3.5. Détermination des protéines totales

L'albumine se combine au vert de bromocrésol, à pH légèrement acide, entraînant un changement de couleur de l'indice, passant du jaune-vert au vert bleuté.

L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration d'albumine présente dans l'échantillon testé, qui est mesuré à une longueur de 630nm (Kit Spinreact, Spain).

3.6. Dosage de la TSH (Thyroïde Stimulating Hormon) T3 et T4

Le dosage de ces trois hormones se fait par l'analyseur Mini Vidas : automate qui permet de déterminer les taux sériques de T3, T4 et TSH, par la réalisation des tests sérologique en utilisant la méthode enzymatique par immun capture avec détection t Student pour les différents paramètres. Les différences sont considérées significatives à * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$.

III. RESULTATS

1) Les Résultats Obtenus par l'étude (A)

1. Caractéristiques de la population étudiée

Tableau 3 : Les caractéristiques de population étudiée

Caractéristiques	femmes Témoins	femmes Hypothyroïdiennes
Nombre	20	22
Age (ans)	44±11.73	47,316± 14.07
Poids (kg)	72.545 ± 12.85	77.833 ± 17.83
IMC (kg/m ²)	26.347±4.34	30.560±8.59*
TSH (mU/ml)	2,09±0.5	19.03±6.01***

Les résultats obtenus montrent qu'il n'existe aucune différence significative concernant l'âge, le poids et la taille. Par contre, l'indice de corporelle (IMC) est augmenté significativement chez les patientes comparées aux témoins. Chaque valeur représente la moyenne ± l'écart type ou le nombre au sein de la population étudiée. La comparaison des moyennes entre les patients et les témoins été effectuée par le test «t» de Student.

2. Paramètres biochimiques

Les résultats des paramètres biochimiques sont regroupés dans le tableau 5 suivant :

Tableau 4 : Valeurs moyennes des paramètres biochimiques

Paramètres biochimiques	Femmes témoins	Femmes hypothyroïdiennes
Glucose	0,941±0,109	1,208±0,2*
Protéines totales	63,477±7,334	66,589±7,617*
Acide urique	4,138±0,592	4,252±0,692
L'urée	17,765±3,741	26,06 1±5,832***
Créatinine	0,424±0,103	0,507±0,129* *

3.Déterminations des altérations métaboliques

3.1-La teneur sérique en glucose

Nos résultats montrent qu'il y a une augmentation significative de la glycémie chez les patientes présentant une hypothyroïdie comparées aux témoins.

3.2-La teneur sérique en protéines totales

La teneur sérique en protéines totales présente une augmentation significative chez les femmes hypothyroïdiennes par rapport aux témoins.

3.3-La teneur sérique en créatinine

Chez les patientes présentant une hypothyroïdie, la teneur sérique en créatinine présente une augmentation très significative par rapport aux témoins.

3.4-La teneur sérique en urée

Nos résultats montrent qu'il y a une augmentation hautement significative en urée chez les patientes présentant une hypothyroïdie comparées aux témoins.

3.5-La teneur sérique en acide urique

Nos résultats ne montrent aucune différence significative chez les patientes présentant une hypothyroïdie comparées aux témoins.

2) Les Résultats Obtenus par l'étude (B)

1. Caractéristiques de la population étudiée

Les caractéristiques de la population étudiée sont représentées dans le tableau 6.

L'analyse de cette dernière montre qu'il n'existe aucune différence significative concernant T4 et l'indice de masse corporelle (IMC), par contre l'âge, T3 et la TSH montrent une différence hautement significative chez les patientes comparées aux témoins.

Tableau 5: Les caractéristiques de la population étudiée

Caractéristiques	Femmes hypothyroïdiennes traités	Femmes témoins
Nombre	17	17
Âge(Années)	49 ± 7,97	36,05 ± 12,69
IMC(kg/m ²)	28,69 ± 4,59	27,41 ± 3,83
TSH	3,64 ± 2,13***	1,44 ± 0,71
T3	1,42 ± 0,53**	3,05 ± 0,98
T4	8,56 ± 1,18	8,90 ± 2,56

Chaque valeur représente la moyenne ± l'écart type ou le nombre au sein de la population étudiée, IMC : indice de masse corporelle (Poids(Kg)/Taille² (m²) ; thyroid stimulating hormone ; T3 : 3, 5,3'-triiodothyronine ; T4 : 3, 5,3',5'-tétraiodothyronine. La comparaison des moyennes entre témoins et femmes hypothyroïdiennes sous traitement est effectuée par le test « t » de Student après analyse de variance : ***P<0,001 : différence hautement significative

2. Paramètres biochimiques

Les résultats sont regroupés dans le tableau 7 suivant:

Tableau 6: Paramètres biochimiques chez les femmes témoins et les femmes atteintes d'hypothyroïdie.

Paramètres	Femmes témoins	Femmes hypothyroïdiennes traités
Glycémie	0,84±0,114	0,88±0,118
Urée	0,26±0,093	0,29±0,086**
Créatinine	6,98±1,01	8,29±1,43
Cholestérol total	1,88±0,31	1,96±0,37
Triglycérides	1,00±0,349	1,68±0,65***
HDL-C	0,63±0,21	0,60±0,18
LDL-H	0,96±0,33	0,99±0,42
TGO	17,17±5,33	16,10±5,89
TGP	8,29±7,06	11,7±6,53
GGT	19,05±6,59	25,8±10,49
P-AL	143,82±31,60	160,88±59,65
BiLD	2,89±2,02	3,42±1,67
Protéines totale	76,51±4,65	76,07±6,49
Acid urique	36,86±8,72	43,6±9,15
Albumine	42,82±3,7	40,22±9,48

3.Déterminations des altérations métaboliques

3.1.Teneurs sériques en triglycérides et cholestérol total chez les femmes témoins et les femmes hypothyroïdiennes traitées :

Une augmentation hautement significative de la teneur sérique en triglycéride est notée chez les patientes comparées aux femmes témoins ($P<0,001$). En revanche, la teneur sérique en cholestérol est similaire entre les deux groupes.

3.2.Teneurs sériques en HDL-C et LDL-C chez les femmes témoins et femmes hypothyroïdiennes traitées :

Les teneurs relatives en HDL-C et LDL-C sont similaires entre les deux cas.

3.3.Teneurs sériques en TGO et TGP chez les femmes témoins et les femmes atteinte d'hypothyroïdie :

Les teneurs sériques relatives en TGO et TGP sont similaires entre les deux groupes.

3.4.Teneurs sériques en GGT, PAL et bilirubine directe chez les femmes témoins et les femmes atteintes d'hypothyroïdie :

Une augmentation significative de la teneur en GGT est observée chez les patientes comparées aux témoins ($P<0,05$). En revanche. La teneur sérique en PAL et en bilirubine directe sont similaires entre les deux groupes.

3.5.Teneurs sériques en urée et en créatinine chez les femmes témoins et les femmes atteintes d'hypothyroïdie :

La teneur sérique en créatinine est significativement augmentée chez les patientes comparées aux témoins ($P<0,05$). Cependant la teneur sérique en urée est similaire entre les deux groupes.

3.6.Teneurs sériques en glucose chez les femmes témoins et les femmes atteintes d'hypothyroïdie :

Une teneur sérique similaire en glucose est observée entre les patientes et femmes témoins.

3.7.Teneurs plasmatiques en protéine total et albumine chez les femmes témoins et les femmes atteinte d'hypothyroïdie :

On remarque que les teneurs sériques en protéines totales et en albumine sont similaires entre les patientes et les femmes témoins.

3.8. Teneurs plasmatiques en acide urique chez les femmes témoins et les femmes atteinte d'hypothyroïdie :

Une augmentation significative de la teneur en acide urique chez les patientes comparées aux femmes témoins ($P < 0,05$).

Discussion

La thyroïde est une glande endocrine située à la base du cou agissant sur le métabolisme de la plupart des cellules de l'organisme par conséquent les troubles de la thyroïde sont les deuxièmes troubles endocriniens les plus fréquents chez les femmes, après le diabète. (ACOG, 2002)

En effet, toute perturbation de fonctionnement thyroïdien entraîne des anomalies au niveau du métabolisme corporel comme c'est le cas chez les hypothyroïdiens. (Silva, 1995) L'hypothyroïdie désigne l'hypofonctionnement de la glande thyroïde. Il est responsable d'une diminution de la production des hormones thyroïdiennes, et de ce fait d'un état d'hypométabolisme. (Wémeau, et al .2014),

Plusieurs travaux ont montrés que la fréquence de cette maladie augmente avec l'âge (Wemeau, 2002), et la moyenne d'âge de survenue est de 60 ans, mais on observe un pic d'incidence au moment de la ménopause (Brouet, 2011), ce qui explique la différence hautement significative entre l'âge des femmes atteinte d'hypothyroïdie ($P < 0,001$) et celui des femmes témoins.

D'une manière général ,Les HT contrôlent le métabolisme des glucides, des lipides (cholestérol, TG) et de l'azote (urée, créatinine)... (Ganong, 2005) .ils stimulent la lipolyse, la glycolyse et la gluconéogenèse.

Dans le cadre de notre étude, nous avons discuté et étudié les résultats biochimiques partagés entre les deux études.

Les hormones thyroïdiennes affectent le métabolisme du glucose via plusieurs mécanismes, en cas de dysfonctionnement de la thyroïde, l'équilibre homéostatique du glucose est rompu. En effet, en cas d'hypothyroïdie, le métabolisme du glucose est affecté bien que son impact clinique est moins évident (Brenta, 2010) .Concernant la fonction des cellules bêta, des taux d'insuline plasmatique basale, normaux ou réduits, ont été décrits dans l'hypothyroïdie, de plus, une diminution de l'élimination du glucose chez les personnes atteintes d'hypothyroïdie comparer aux témoins a été démontrée par technique de clamp. Ces résultats sont tout à fait compatibles avec l'idée d'une production de glucose endogène atténuée à l'état hypothyroïdien, ce qui explique la diminution des besoins en insuline chez les patients diabétiques atteints d'hypothyroïdie (Hidakel et al., 2005 ; Brenta,2010) ;celui-ci explique la augmentation significative de la glycémie chez femmes hypothyroïdiennes par port aux témoins qui montre dans les résultats obtenus dans première étude

Parmi les stratégies d'intervention dans ce cas, L'hypothyroïdie est traitée classiquement avec doses de lévothyroxine. D'après Hansudiry et ces collaborateurs, la glycémie à jeun demeure inchangée après le traitement de substitution (Handisurya et al., 2008), ces résultats sont en accord avec les résultats obtenus par la deuxième étude ou la glycémie été similaire entre les femmes hypothyroïdie sous traitement et témoins

L'acide urique provient de la dégradation de certains éléments dans l'organisme. Il constitue le terme ultime du catabolisme des purines : bases puriques, nucléosides et nucléotides.

L'élimination de l'acide urique se fait par voie rénale au 2/5, et digestive au 1/5. L'uricémie dépend des apports exogènes, du métabolisme endogène et de la capacité d'excrétion urinaire de l'acide urique dont une partie provient du catabolisme des nucléoprotéines alimentaires (Merriman & Dalbeth, 2010). L'hypothyroïdie peut causer l'hyper-uricémie due à la baisse du débit de filtration glomérulaire (Izzedine & Deray, 2011).

Cependant les résultats obtenus dans première étude ne montrent aucune différence entre femmes témoins et hypothyroïdiennes concernant l'acide urique. Ceci peut être expliqué par deux mécanismes de correction d'une hyperuricémie chronique : l'augmentation de l'excrétion intestinale de l'acide urique et la baisse de production de l'acide urique résultant d'une réduction de l'activité de la xanthine oxydase (Rosolowsky et al., 2008).

Par ailleurs, les résultats de deuxième étude montrent que la teneur plasmatique en acide urique est significativement élevée chez les femmes présentant une hypothyroïdie même si les patientes sont sous traitement.

Ces résultats, sont en accord avec la suggestion de Izzedine et ces collègues en 2011 où ils montrent que l'association de l'hypothyroïdie et l'hyper uricémie pourrait être due à une diminution du débit plasmatique et excrétion d'urate.

Lorsque l'HT est sécrétée moins qu'avant chez les patients hypothyroïdiens, le volume de sang diminue. Ainsi les tissus rénaux auront une inflammation due à un manque de sang et d'oxygène. L'inflammation rénale peut conduire à la rupture de la membrane de filtration des reins. Au fil du temps, les cellules de rein de plus en plus sont affectées. Ainsi, le rein ne peut pas filtrer les substances toxiques et l'excès d'eau.

La créatinine est un des produits finaux du métabolisme. Chez les personnes normales, peut être éliminée par les reins dans l'urine.

Cependant, il est très fréquent pour les personnes souffrant d'hypothyroïdie d'avoir des dommages aux reins ; insuffisance rénale : qui se traduit par des diminutions rénales du débit sanguin et par conséquent une élévation réversible de la créatinine sérique.

Les résultats montrent des modifications en teneur plasmatique en créatinine entre les femmes non traitées par rapport aux femmes témoins. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus par Anaes, (2000) qui montrent que la créatinine au niveau des reins des hypothyroïdiens ne peut pas être bien déchargée et ça provoque une élévation du taux de créatinine.

Aussi, les résultats marquent une diminution significative chez les femmes traitées par rapport aux non traitées. La teneur en créatinine sérique même après traitement par la thyroxine était supérieure à l'intervalle de référence chez les patients atteints d'hypothyroïdie (Schmid et al., 2004).

De nombreuses pathologies affectant les reins ou le foie peuvent modifier la concentration d'urée dans le sang. Lorsqu'il y a une augmentation de production d'urée par le foie ou une diminution de l'excrétion par les reins, les concentrations en urée dans le sang augmentent. (Meier, 2001).

L'urée est une substance très riche en azote, constitue un déchet de métabolisme issu de dégradation et de l'utilisation des protéines de l'organisme. L'urée produite doit être éliminée au niveau des reins. La quantité d'urée est déterminée lorsque les reins n'ont plus la capacité à les éliminer ; donc elle est élevée en cas d'hypothyroïdie et d'insuffisance rénale (Saldman, 2013).

L'urémie désigne le taux d'urée dans le sang. Par extension, on parle d'urémie chronique ou aigue lorsque le taux dans le sang est anormalement élevé (Saldman, 2013).

Des études montrent une corrélation significative entre la fonction thyroïdienne et le métabolisme de l'azote, caractérisées par une augmentation de la synthèse de l'urée par le foie avec une augmentation de l'activité des enzymes du cycle de l'urée chez les hypothyroïdies (Marti et al., 1988). Ce qui est en accord avec les résultats de première étude qui montrent une augmentation significative chez les patientes hypothyroïdiennes comparées aux témoins. Aussi, les femmes traitées ont une teneur plasmatique en urée diminuée en comparaison avec les femmes non traitées, ce qui nous explique la stabilité d'élimination de l'urée sous l'effet de l'évothyroxine.

En revanche, le taux sérique moyen de l'urée n'était pas significativement plus élevé chez les sujets atteints hypothyroïdie comparés aux sujets témoins (Mamatha et al., 2016). Ce qui est en accord avec les résultats de deuxième étude car la teneur sérique en urée était similaires entre les deux groupes.

Centaines protéines sont présentes dans le plasma appelées protéines totales. La majorité des hormones thyroïdiennes sériques (95 à 99%) sont liées aux protéines porteuses qui sont toutes synthétisées dans le foie. Les HTs stimulent la synthèse ainsi que la dégradation des protéines et les variations des taux de T3 et T4 sont liés aux variations du taux des protéines (Schlienger, 1996). De même, une augmentation significative de la teneur en protéines totale est observée chez femmes hypothyroïdiennes comparées aux témoins au moment de diagnostic (Davidson et al., 2013).

Les résultats de première étude montrent une augmentation significative de la concentration de protéines totales chez les femmes hypothyroïdiennes comparées aux témoins. Ces résultats sont en accord avec les travaux de Davidson et al., (2013) qui ont remarqué une élévation de la protéine C réactive plasmatique chez les personnes présentant une hypothyroïdie.

En revanche, dans la deuxième étude, des teneurs sériques similaires en protéines totales ont été notées chez les femmes sous traitement et témoins, ce qui signifie que les troubles associés à l'hypothyroïdie peuvent être rétablis après traitement.

De plus, il a été montré la présence de certaines perturbations des paramètres biochimiques chez les femmes hypothyroïdie même sous traitement. Le métabolisme lipidique est le plus influencé par les hormones thyroïdiennes. En effet, l'hypercholestérolémie touche 90% des patients atteint d'hypothyroïdie (Staub et al., 1992 ; Duntas, 2002).

Des études antérieures ont montré que chez ces patients les taux sériques du cholestérol total, TG et LDL-C étaient significativement augmentés, alors que le taux de HDL-c était diminués (Jung et al., 2017).

D'après Jiang et Al.,(2017) ,lors du traitement par la thyroxine des femmes hypothyroïdiennes, le taux sérique du cholestérol total était réduit à une concentration presque normale. Ce qui pourrait être le résultat d'une réduction ou d'une élimination accrue de la concentration du LDL-cholestérol puisque la substitution de la thyroxine diminue à la fois le LDL-cholestérol et Apo lipoprotéine B si le nombre de récepteurs LDL est réduit (Al-khodair et al., 2017). Ceci suggère qu'il peut y avoir un effet bénéfique de la thyroxine sur la réduction du taux du cholestérol total, ce qui concorde avec les résultats obtenus dans la deuxième étude où les teneurs en cholestérol total été similaire entre les deux groupes.

De même, il a bien été démontré que le traitement par thyroxine améliore légèrement les taux de HDL-C, LDL-C et TG (Brenta et Fretes, 2014) ce qui est en accord avec les résultats concernant les teneurs sériques en HDL-C, LDL-C similaires entres les deux groupes.

En revanche, on ce qui concerne les teneurs sériques en triglycérides les résultats ne concordent pas avec cette même étude car une augmentation hautement significative a été notée chez les femmes atteintes d'hypothyroïdie comparées aux femmes témoins.

Un dysfonctionnement de la thyroïde peut perturber la fonction hépatique car le taux normal d'hormones thyroïdiennes est important pour le bon fonctionnement du foie (kumarkalita et al., 2016).

En effet, il a été prouvé que l'hypothyroïdie peut affecter directement la structure et la fonction hépatique car elle peut modifier le taux de certaines enzymes telles que ALP, AST, ALT et GGT. En effet, l'hypothyroïdie peut être associée dans certains cas à un ictère cholestatique attribué à une réduction de l'excrétion de bilirubine et de la bile. Dans l'hypothyroïdie, l'activité de la bilirubine UDP-glucuronyl transférase est diminuée, ce qui entraîne une réduction de l'excrétion de la bilirubine.

Il existe une augmentation significative des paramètres biochimiques de la fonction hépatique AST, ALT et ALP chez les patients hypothyroïdiens lors du diagnostic (Malik et Hodgson, 2002). Aussi, des études récentes ont montré que les anomalies hépatiques associées à une hypothyroïdie peut être réversible par un traitement sur quelques semaines avec de la thyroxine (Huang et Liaw, 1995., Inkinen et al., 2000 ; Malik et Hodgson, 2002).

Ce qui explique les résultats obtenus, car les teneurs plasmatiques en AST, ALT et ALP sont similaires entre les deux groupes, par contre, une augmentation significative dans la teneur plasmatique en GGT chez les femmes hypothyroïdiennes a été notée comparées aux témoins.

Après cette évaluation des paramètres biochimiques, les teneurs plasmatiques en glucose, en acide urique, en triglycérides et en cholestérol montrent que l'hypothyroïdie a des effets néfastes sur le métabolisme endocrine, et toute perturbation de fonctionnement thyroïdien entraîne des anomalies au niveau du métabolisme corporel du patient (Partmann et Giusti,2007).

Conclusion

La thyroïde intervient sur l'ensemble du fonctionnement de l'organisme par la synthèse de deux hormones. Il existe de nombreuses pathologies perturbant cette synthèse hormonale et réduisent l'activité de la glande, les hypothyroïdies,

L'hypothyroïdie est une pathologie qui fait partie des dysfonctionnements thyroïdiens. Elle se définit par une diminution de la sécrétion d'hormones thyroïdiennes associée à une augmentation de la Thyroid-Stimulating-Hormone (TSH) engendrant un état d'hypométabolisme. Cette pathologie augmente avec l'âge et sa prévalence mondiale est estimée à 4,3 % ; Les femmes présentent 4 à 5 fois plus de risque d'être atteintes d'hypothyroïdie que les hommes à cause des interactions hormonales qu'elles connaissent à différentes périodes de leur vie, en particulier pendant le cycle menstruel, la grossesse, l'accouchement, l'allaitement, la pré-ménopause et la ménopause.

En raison du dysfonctionnement de la glande thyroïde, la production endogène d'hormones thyroïdiennes reste insuffisante. Les manifestations cliniques de cette insuffisance peuvent varier considérablement car les récepteurs des hormones thyroïdiennes sont présents dans la plupart des organes et des tissus du corps, ce qui résulte un profond Impact sur le métabolisme.

C'est dans cette approche que nous avons essayé de mettre en évidence l'impact de l'hypothyroïdie sur le métabolisme du corps par le dosage de quelques paramètres biochimiques (paramètres lipidiques : TG, cholestérol, HDL, LDL; paramètres hépatiques : TGO, TGP, PAL, urée, créatinine, protéines totales..) chez la population atteinte de l'hypothyroïdie par rapport aux témoins et aussi une autre population de femmes hypothyroïdiennes sous traitement pour voir aussi l'effet de médicaments sur l'évaluation des teneurs plasmatiques différents.

Les résultats des études révèlent des teneurs plasmatiques élevées en urée, créatinine chez les femmes atteintes d'hypothyroïdie comparées aux témoins. Le métabolisme protéique ainsi que le bilan rénal semblent subir des modifications métaboliques liées à l'hypothyroïdie.

L'hypothyroïdie, peut être contrôlée avec des doses quotidiennes de lévothyroxine aussi faibles que 25 à 50 µg. Le but est de maintenir le niveau de TSH dans les limites de la normale. Non seulement les niveaux d'HTs sont régis par des mécanismes de rétroaction sensibles et complexes, mais ils sont également soumis à l'influence de la maladie, de l'alimentation et de l'utilisation de médicaments concomitants.

Tandis que l'hypothyroïdie peut être contrôlée avec des doses quotidiennes de l'évothyroxine. Le bilan métabolique chez les femmes sous traitement indiqué aussi la présence de certaines perturbations, c'est le cas de la créatinine, protéines GGT et l'acide urique. Ces perturbations reflètent plusieurs altérations métaboliques chez les femmes hypothyroïdiennes. Un suivi et une prise en charge est nécessaire dans le but de prévenir les effets néfastes des dommages du métabolisme corporel.

Références bibliographiques

- Ader, J.L., Carré, F., Dinh-xuan, A.T. (2006). *Physiologies general*. 2^e édition Elsevier Masson, p 403
- Al-khodair Sahar, A. Damiati Samar, A. Zamzami Mazin, A. Samir, M Khoja. (2017). Association of Dyslipidemia with Hypothyroidism. *International Journal of Life Sciences Research*, King Abdulaziz University, Jeddah, Saudi Arabia, 5 (1), 1-9.
- Barrett Kime. Susan Barman. Scott Boitano et Heddwen Brooks. (2010). *Endocrine & Reproductive Physiology*. (23e Ed., p 301-426). Ganong's Review of Medical Physiology.
- Babar Mallard, (2010) *Gériatrie. Principaux Processus*, Estem. P : 76.
- Benhaberou-Brun Dalila. (2014). L'hypothyroïdie. L'épidémie silencieuse, 11 (3).
- Benasid FZ, 2013. Dosage de quelques paramètres biochimiques chez les femmes atteintes d'hypothyroïdie, thèse de Master, université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen, p35.
- Brouet, C. 2011. "Les pathologies thyroïdiennes: enquêtes sur le ressenti des Patients." □ Brenta Gabriela et Fretes Osvaldo. (2014). *Dyslipidemias and Hypothyroidism*.
- Department of Endocrinology and Metabolism, Argentina, 11, p.390-399. C. Massart, E. Corbineau. (2006) *Immuno-analyse & Biologie spécialisée*. 138-143
- Carric Elodie. (2010). *Gynéco-endocrine métabolisme des hormones thyroïdiennes*.
- Catala, M. André, J.M. Katsanis, G. et Poirier, J. (2007). *Histologie. Organes systèmes et appareils*, Université Paris-VI, 102p.
- Christiane, 2008 : Division d'endocrinologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, professeure adjointe de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal.
- David, Y. Gaitonde, MD. Kevin, D. Rowley, DO. Lori, B. Sweeney, MD et Dwight D. (2012). Eisenhower Army Medical Center. *American Family Physician*, 86(3), 244-251.
- Gauchez, AS. (2014). Thyroxine (totale et libre) et tri-iodothyronine (totale et libre). *Biologie médicale*, 1-6, 90-10-0900.
- J.-L. Wémeau. B. Vialettes. J.-L. Schlienger. 2014, *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien*. Elsevier Masson SAS. p 499
- Jean-Louis Schlienger (2009). *Hypothyroïdie acquise de l'adulte*. *Endocrinologie-Nutrition* : 1B-1B.
- Jacques Young (2011). *Hypothyroïdie, Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques*. Ed Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, France : 357-369.
- Gallois, M. (2008) *L'hypothyroïdie (quand la thyroïde se dérègle?)*. thèse de diplôme d'Etat de docteur en pharmacie de Lille 2.
- Garber, J. R., Cobin, R. H., Gharib, H., Hennessey, J. V., Klein, I., Mechanick, J. I., et al. (2012) *Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association*. *Thyroid*, 22, 1200-1235.

- Hennen George. (2001). Endocrinologie. 1^{ère} édition, maison d'édition Boeck Université, p 236.
- Kaminsky, S. M. et al. (1994) „Na⁻I-symport activity is present in membrane vesicles from thyrotropin-deprived non-I⁻-transporting cultured thyroid cells“, Proceedings of the National Academy of Sciences, 91(9), p. 3789. Available at: <http://www.pnas.org/content/91/9/3789.full.pdf>.
- KREISMAN SH, HENNESSEY JV(1999). Consistent Reversible Elevations Of Serum.
- Larsen PR et al., 2003. Williams Textbook of Endocrinology. 10th édition. Piladelphia : WB Saunders, p.342.
- Leclère, J., Orgiazzi, J., Rousset, B., Schlienger, J.-L. & Wémeau, J.-L. (2001) La thyroïde(des concepts à la pratique clinique).
- Leux C. (2012). Epidémiologie, Rôles Des Facteurs De Risque Familiaux, Individuels Et Environnementaux Dans Les Pathologies De La Thyroïde. Analyse D'études Cas-Témoins. Santé Publique. Paris Sud : Université Paris Sud XI, 188.
- L. Perlemuter, 2003 : Livre Endocrinologie, 5^e Edition, 2003, Editions Masson.
- Muller, B., Zulewski, H., Huber, P., Ratcliffe, J G., Staub, J. (1995). Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. N Engl J Med, 333, 964 -969.
- M Popelier et T Delbot (1998). Hypothyroïdie. Encycl Méd. Chir (Elsevier, Paris). Encyclopédie Pratique de Médecine, 3-0480, 5p.
- Messaoudi-Aissou S,2019. Impact du traitement substitutif sur les troubles métaboliques chez les femmes , thèse de Master, Centre universitaire Belhadj Bouchaib de Ain-temouchent ,p46 .
- Métais, A., Stahl (1989) Exploration biochimique en endocrinologie. In Biochimie clinique, pp. 305-319, Paris.Patricia FISCHER , Edouard GHANASSIA ,Marie-Caroline BARAUT .Endocrinologie diabétologie nutrition. 9^e édition .Vernazobre-Grego, 99 bd de l,Hôpital 75013 Paris 99 bd de l'Hôpital : 470 pages.
- Pérez-Martin Antonia. (2007). Physiologie des hormones –Physiologie de la glande thyroïde. Département de Physiologie -Faculté de Médecine Montpellier – Nîme.
- Piglesias Et JjDiez. (2009).Thyroid Dysfunction And Kidney Disease.European Journal Of Endocrinology.160:503-515.
- Racadot,A.(1991). Biosynthèse des hormones thyroïdiennes. Aspects biochimiques IMMUNO-analyse et biologie spécialisée , 27-32 Schlienger, J. (2001) Hypothyroïdie acquise de l'adulte. In Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Endocrinologie-Nutrition, pp. 10.Thèse de médecine." Université d'Henri poinare-nancy1.110.
- SALDMAN, (2013).Le Meilleur Médicament ; C'est Vous. Éditions Albin Michel.P272.

- Tortora, G. J., Derrickson, B., Forest, M. & Martin, L. (2007) Principes d'anatomie et de physiologie. De Boeck Bruxelles.
- Solange Liozon. (2010).Pathologies; Wolters Klinwer.110p.
- Vlaeminck-Guillem, V. (2011). Structure et physiologie thyroïdiennes. Encycl. Méd, Chir Endocrinologie-Nutrition, 10-002-B-10, , p.10-13.
- Weiss, S. J., Philp, N. J. and Grollman, E. F. (1984) „Iodide transport in a continuous line of cultured cells from rat thyroid“, *Endocrinology*, 114(4), pp. 1090–1098. doi: 10.1210/endo114-4-1090.
- Wémeau, JL. (2010). Les maladies de la thyroïde. Elsevier Masson, Paris, p.186.
- Willem, J. P. (2010) Les pathologies de la thyroïdes, les comprendre, les traiter.
- Yilmaz, S., Ozan, S., Benzer, F. & Canatan, H. (2003) .Oxidative damage and antioxidant enzyme activities in experimental hypothyroidism. *Cell biochemistry and function*, 21, 325-330.

Annexes

Contexte : ce questionnaire est destiné aux femmes atteintes d'hypothyroïdie

1) Identification de la malade:.....

2) Age :.....

3) Poids :

4) Taille :

5) IMC (kg/m²):.....

6) Age de découverte de la maladie.....

7) Nombre d'enfant :.....

5) Nombre de grossesse :.....

6) Fausse couche : oui

Non

7) Prise de pilule contraceptive : Oui Non

8) Autres maladies :.....

.....

9) Contrôle spécialisé : régulier irrégulier

Précisé :

3mois

6 mois

9mois

12mois

> 12 mois précisé :.....

10) Prise du levothyrox :.....

11) La dose prise :.....

12) Durée de consommation de la même dose :

3 mois

6mois

9 mois

12 mois

Plus Précisé :.....

Exercer une activité physique :.....