

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

Bensaid Soror

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité: Biochimie Appliquée

THÈME

*Evaluation des perturbations thyroïdiennes chez
la femme diabétique dans la localité de
Mostaganem*

Soutenue publiquement le : 24/06/2019

DEVANT LE JURY

Président	M. Benakriche. B. M	Pr. Univ. Mostaganem
Encadreur	M. Dahmouni. S	MA. A Univ. Mostaganem
Examineurs	Dr. Ethalhi. M	DEMS Biologie Médicale

Thème réalisé au laboratoire d'analyse médical privé Dr. Kharroubi S

Année Universitaire : 2018-2019

REMERCIEMENTS

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

J'ai l'honneur et le plaisir de présenter ma profonde gratitude et mes sincères remerciements à mon encadrant M. Dahmouni. S, pour son précieux aide, ces orientations et le temps qu'il m'a accordé pour mon encadrement.

Je remercie par ailleurs vivement les membres du jury M. Benakrèche et M. Ethalhi de nous avoir fait l'honneur de juger notre travail et d'assister à la soutenance.

J'adresse sincères remerciements à M.Kellabe et M.Semara Maîtres de Conférences à l'Université de Mila, qui ont participé à la concrétisation de ce mémoire.

Je remercie également Dr. Kfarroubi qui m'avoir accepté durant un mois au niveau de son laboratoire des analyses médicales et merci à tous les membres permanents du laboratoire pour la confiance et l'aide qu'il m'a accordé.

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

DEDICACE

Je dédie ce modeste travail ... A la flamme Qui éclairait ma vie, source de tendresse ma chère mère que j'aime beaucoup.

A la personne qui m'a donné l'espoir et l'encouragement, mon père.

A mon cher mari qui m'a donné la confiance, le soutien et les encouragements et à ma belle famille.

A mes très cher frères et sœurs Mohamed Mounder ; Mohamed Mehdi ; Farah, et la petite « Soudjoud »

A ma très chère ami Rayen qui a toujours su m'inspirer la force et le courage pour continuer

A mes tous chers amis pour leur amour et amitié

A Toute personne que j'aime et à toute personne qui m'aime

Liste des figures :

Figure 1 : situation de la glande thyroïde	2
Figure 2 : structure des hormones thyroïdiennes.....	3
Figure 3 : les étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes.....	6
Figure 4 : Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes.....	7
Figure 5 : Régulation des hormones thyroïdiennes.....	10
Figure 6 : L'endocrinologie du pancréas.....	13
Figure 7 : fréquence des perturbations thyroïdiennes chez les diabétiques.....	31
Figure 8 : pourcentage de population étudiée selon l'année.....	31
Figure 9 : Répartition de la population étudiée en fonction de l'âge.....	32
Figure 10 : Répartition en fonction du type de diabète des patients.....	33
Figure 11 : Répartition des patientes selon le dysfonctionnement thyroïdien.....	33
Figure12 : Répartition des patients selon le type d'association diabète-pathologie thyroïdienne.....	34
Figure 13 : Répartition des pathologies thyroïdiennes en fonction d'âge.....	35
Figure14 : Valeurs moyennes de TSH selon l'âge.....	36
Figure 15 : Valeurs moyennes de la FT3 selon l'âge.....	36
Figure 16 : Valeurs moyennes de FT4 selon l'âge.....	37

Liste des abréviations

Dit: di-3,5-iodotyrosine

DT1 : Diabète de Type I

DT2 : Diabète de Type II

GH: growth hormone

GIP: Ggastric Inhibitory Polypeptide

GLP-1: Glucagon Like Peptide-1

GLUT-2 : Glucose transporter 2

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HGPO : HyperGlycémie Provoquée par voie Orale

HTA : HyperTension Arterielle

I⁻: l'iodure

I²: l'iode moléculaire

Mit: mono-3-iodotyrosine

RT : Récepteurs des hormones thyroïdiennes

rT3 : triiodotyronine reverse

T3 : triiodothyronine

T4 : tétraiodothyronine

TBG: thyroidbinding globulin

TBPA: (Thyroxin Binding Pre- Albumine)

Tg: thyroglobuline

Tpo: thyroperoxydase

TRH: Thyrotropin Releasing Hormone

TSH: Thyroïd Stimulating Hormone

VIP: Vasoactive Intestinal Peptide

Table des matières

Introduction	1
---------------------------	---

Partie I : Etude bibliographique

Chapitre I : la thyroïde

1. Aperçu général sur la thyroïde.....	2
1.1 Anatomie.....	2
1.2 Structure des hormones thyroïdiennes.....	3
1.3 La synthèse des hormones thyroïdiennes	3
1.3.1 Captation des iodures par les thyrocytes	3
1.3.2 La synthèse de la thyroglobuline	3
1.3.3 Oxydation des ions iodures	4
1.3.4 Organification de l'iode	4
1.3.5 Couplage des radicaux iodotyrosine	4
1.3.6 Le stockage et libération des hormones	4
1.3.7 Le devenir des hormones thyroïdiennes circulantes	4
1.3.8 La désiodation des hormones thyroïdiennes	5
1.4 Distribution et métabolisme des hormones thyroïdiennes	6
1.5 Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes	7
1.5.1 Site d'action nucléaire	7
1.5.2 Site d'action extra nucléaire	7
1.6 Effets biologiques des hormones thyroïdiennes	8
1.6.1 Os et squelette	8
1.6.2 Muscles et cœur	8
1.6.3 Système nerveux	8
1.6.4 Effets métaboliques	8
1.7 Hormones thyroïdiennes totales et libres	9
1.8 Régulation de la fonction thyroïdienne	9
1.9 Les Troubles thyroïdiens	10
1.9.1 Goitres simples et nodulaires	11
1.9.2 Nodule thyroïdien	11
1.9.3 L'hyperthyroïdie	11

1.9.4	. L'hypothyroïdie	12
1.9.5	. Cancer de la thyroïde	12

Chapitre II : le diabète

2.	Rappels sur le pancréas et le diabète.....	13
2.1.	Structure du pancréas	13
2.2.	Physiologie du pancréas	14
2.3.	Bases fonctionnelles du pancréas endocrine	14
2.3.1.	L'insuline	14
2.3.2.	Le glucagon	15
2.3.3.	La somatostatine	15
2.4.	Le diabète	16
2.4.1.	Classification	16
2.4.2.	Physiopathologie du Diabète Sucré	17
2.4.3.	Les complications du diabète Sucré	21

Chapitre III : l'interrelation entre le diabète et la thyroïde

3.	La relation diabète-thyroïde	24
3.1.	Fréquence des troubles thyroïdiens dans la population	24
3.2.	Effets des hormones thyroïdiennes sur le diabète	24
3.2.1.	Effets sur l'homéostasie du glucose	24
3.2.2.	Leptine, adiponectine, ghréline et hormones thyroïdiennes	25
3.3	Effets du diabète sucré sur la thyroïde	27

Partie II : Matériel et méthodes

1.	Objectif	28
2.	Lieu d'étude.....	28
3.	Population étudiées.....	28
4.	Matériel et méthode.....	28
4.1	Matériels	28
4.2	Réactif	28

4.3	Méthode.....	28
4.3.1	Dosage de la TSH	28
4.3.2	Dosage de FT ₄	29
4.3.3	Dosage de FT ₃	29
4.4	Etudes statistiques	30

Partie III : Résultats et discussion

1.	Prévalence des perturbations thyroïdiennes chez les diabétiques	31
2.	Pourcentage de patientes selon les bilans annuels	31
3.	Fréquence d'association diabète-perturbations thyroïdiennes selon l'âge	32
4.	Le type du diabète le plus dominant	32
5.	La pathologie thyroïdienne la plus dominante en association avec le diabète	33
6.	Les types d'association diabète-pathologie thyroïdienne	34
7.	La pathologie thyroïdienne la plus rencontrée selon l'âge	34
8.	Les dosages hormonaux selon l'âge	36
9.	Discussion générale	38
	Conclusion et perspectives.....	41

Références bibliographiques

Résumé :

L'association du diabète et les troubles thyroïdiens est une pathologie fréquente en endocrinologie. Les troubles thyroïdiens peuvent avoir un impact majeur sur le contrôle de la glycémie et les troubles thyroïdiens non traités affectent la gestion du diabète chez les patients. Durant la période d'étude s'étalant de l'année 2018 jusqu'à 31 Mars 2019, qui s'est déroulée dans les deux laboratoires d'analyse médical privé Dr. Kharroubi S; El chifa situés à Mostaganem. 657 consultations ont été enregistrés, parmi les quelles 42 femmes ont été admis pour l'association des 2 pathologies (diabète–pathologie thyroïdienne). En se base sur le dosage hormonal de TSH, FT4 et FT3 qui a été effectué par une technique immuno-enzymatique ELISA, les résultats montrent une prévalence de 6,40 % des troubles thyroïdiens chez la population étudiée avec nette prédominance de DT2 en association avec l'hypothyroïdie, notamment chez les ménopausées. Enfin, une approche systématique des tests thyroïdiens chez les patients diabétiques est recommandée.

Mots clés : Troubles Thyroïdiens ; Diabète Type 2 ; TSH ; T4 ; T3.

Abstract:

The association of diabetes and thyroid disorders is a common pathology in endocrinology. Thyroid disorders can have a major impact on glycemic control and untreated thyroid disorders affect the management of diabetes in patients. During the study period from 2018 to 31 March 2019, which took place in the two medical analysis laboratories Kharroubi; El chifa located in Mostaganem. 657 consultations were recorded, among which 42 women were admitted for the association of 2 pathologies (diabetes-thyroid pathology). Based on the hormonal assay of TSH, FT4 and FT3 that was performed by an enzyme immunoassay Elisa, the results show a prevalence of 6.40% of thyroid disorders in the study population with a clear predominance of T2D in association with hypothyroidism, especially in menopause. Finally, a systematic approach to thyroid testing in diabetic patients is recommended.

Keywords: Thyroid disorders; Diabetes Type 2; TSH; T4; T3.

Introduction :

La thyroïde et le pancréas sont deux glandes endocrines situées respectivement à la base du larynx et le long du duodénum. La thyroïde est responsable, entre-autre, de la synthèse de deux hormones iodées (la T4 ou 3-5-3'-5'-tétraiodothyronine et la T3 ou 3-5-3'-triiodotyronine) qui interviennent dans toutes les fonctions vitales de l'organisme en contrôlant le processus du métabolisme. Le pancréas est une glande mixte (endocrine et exocrine) annexe du tube digestif qui sécrète des hormones dont l'insuline qui joue un rôle primordial dans le métabolisme glucidique. Par ailleurs, ces glandes semblent particulièrement exposées à des affections auto-immunes (par production d'auto-anticorps), comme le diabète et les maladies thyroïdiennes. Les dysendocrinies thyroïdiennes et pancréatiques sont, par définition, des altérations fonctionnelles de ces glandes endocrines qui se traduire par un fonctionnement en hypo ou en hyper de la glande lorsque la sécrétion hormonale est, respectivement, diminuée ou augmentée.

Les maladies de la thyroïde et le diabète sucré sont les deux troubles endocriniens les plus courants rencontrés en pratique clinique. Il a été démontré que le diabète et les troubles de la thyroïde s'influençaient mutuellement et que des associations entre les deux affections étaient décrites depuis longtemps (**Feely et Isles, 1979 ; Gray et al, 1979**). D'une part, les hormones thyroïdiennes contribuent à la régulation du métabolisme des glucides et de la fonction pancréatique, et d'autre part, le diabète affecte les tests de la fonction thyroïdienne à des degrés divers (**Chen et al, 2018**).

Les femmes risquent beaucoup plus de développer ces maladies à cause des interactions hormonales qu'elles connaissent à différentes périodes de leur vie, en particulier pendant la ménopause (**Micheline, 2012**).

Cette étude s'articule sur trois chapitres : dont le premier décrit le système thyroïdien et ses différentes pathologies. Le deuxième chapitre donne un aperçu général sur le pancréas et ses sécrétions endocriniennes, et également décrit le diabète afin de maîtriser la maladie et ses complications divers. Dans le troisième chapitre on va établir le lien entre le diabète et les perturbations thyroïdiennes en expliquant les mécanismes mis en jeu entre les deux glandes thyroïde-pancréas.

L'objectif de cette étude est d'évaluer les problèmes thyroïdiens susceptibles d'être développés au cours du diabète chez la femme diabétique dans la localité de Mostaganem.



Partie I : Etude bibliographique

1. Aperçu général sur la thyroïde

1.1. Anatomie

La thyroïde est une glande endocrine, située dans la région cervicale médiane basse, constituée de deux lobes reliés par un isthme (**Figure 1**). Elle est organisée en follicules d'un diamètre moyen de l'ordre de 200 micromètre. Ces derniers sont formés par un épithélium simple de cellules folliculaires (thyrocytes) délimitant une cavité (l'espace folliculaire) contenant la substance colloïde (**Lauralee, 2015**).

Les thyrocytes, représentent plus de 99% des cellules de la glande, sont responsables de la synthèse des hormones thyroïdiennes. Il s'agit de cellules bipolaires (pôle basal et pôle apical) à double fonctionnement : endocrine vers la circulation sanguine et exocrine vers la cavité folliculaire. La thyroïde comporte par ailleurs des cellules claires ou para folliculaires responsables de la synthèse de thyrocalcitonine (**Lauralee, 2015**).

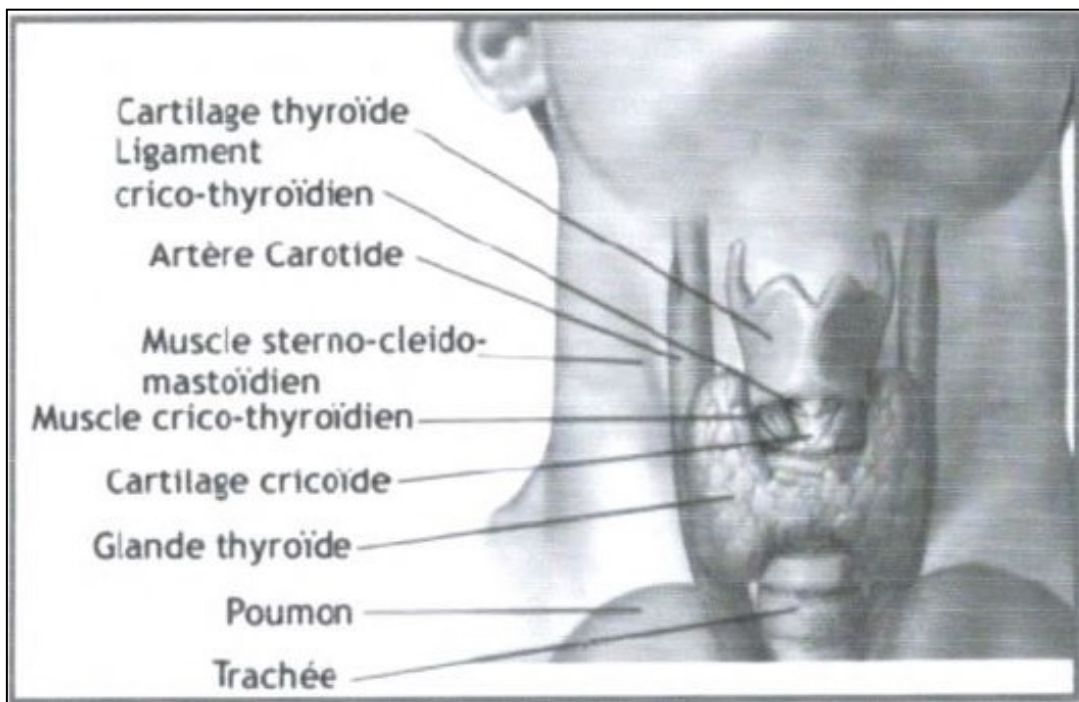


Figure 1 : situation de la glande thyroïde (**Gossot *et al*, 2010**)

Chapitre I : la thyroïde

1.2. Structure des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes représentent une même structure organique la thyronine, formée par deux noyaux aromatiques reliés par un pont éther. Ces hormones se différencient entre elles par le nombre et la position variables des atomes d'iode qu'elles portent (**Figure 2**) (**Hasard et Perlemuter, 2000**).

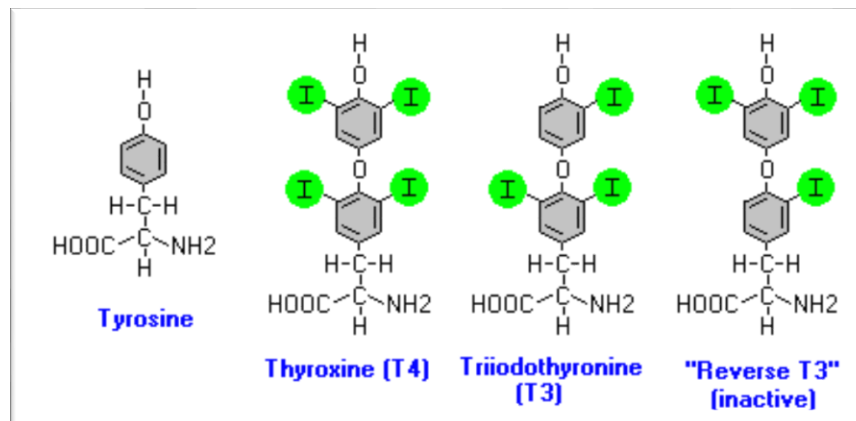


Figure 2: structure des hormones thyroïdiennes (**Feldman et Nelson, 1996**)

1.3. La synthèse des hormones thyroïdiennes:

1.3.1. Captation des iodures par les thyrocytes :

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

1.3.2. La synthèse de la thyroglobuline :

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

Chapitre I : la thyroïde

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

1.3.3. Oxydation des ions iodures :

La transformation de l'iode minéral apporté par l'alimentation qui est capté par la thyroïde en iode organique immédiatement utilisable pour l'hormonesynthèse, ces sous la dépendance d'une peroxydase thyroïdienne. Il s'agit d'une enzyme liée à la membrane qui reconnaît trois substrats : l'iode, la thyroglobuline et H_2O_2 . Les iodures sont oxydés (par élimination d'électron) et transformés en iode (Elainen et Katjahoehn, 2015).

1.3.4. Organification de l'iode :

Elle correspond à l'incorporation de l'iode moléculaire sur les résidus tyrosines de la thyroglobuline. Sur les 120 résidus tyrosine, seulement 30 à 40 sont iodés. La fixation d'un atome d'iode sur un résidu tyrosine aboutit à la formation de la mono3-iodotyrosine (MIT). La fixation d'un second atome d'iode sur la MIT aboutit à la di-3,5-iodotyrosine (DIT) (figure 3) (Hennen, 2001).

1.3.5. Couplage des radicaux iodotyrosine :

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

1.3.6. Le stockage et libération des hormones :

La thyroglobuline porteuse d'hormones thyroïdiennes est alors stockée dans la cavité colloïde. Sous l'action de la TSH, le colloïde est internalisé dans des vésicules d'endocytose qui fusionnent avec des lysosomes. L'intérieur de ces vésicules de fusion, migrant vers le pôle basolatéral et grâce aux peptidases lysosomiales libèrent MIT (mono-3-iodotyrosine), DIT (di-3,5-iodotyrosine), T3 et T4 (triiodotyronine et thyroxine) de la thyroglobuline. Le produit de ces vésicules est ensuite libéré dans les capillaires sanguins par exocytose. (Ambert, 2010).

1.3.7. Le devenir des hormones thyroïdiennes circulantes :

Dès qu'elles sont sécrétées par les thyrocytes, la majeure partie des hormones thyroïdiennes se lie à des protéines plasmatiques de synthèse hépatique : la TBG (Thyroxin Binding Globulin), la TBPA (Thyroxin Binding Pre- Albumine) et l'albumine. Seule la forme libre, non liée à ces protéines, possède une activité biologique. La T4 a beaucoup plus d'affinité pour les protéines plasmatiques que la T3. Elle a donc une fraction

Chapitre I : la thyroïde

libre beaucoup plus faible (0,03%) que celle de la T3 (0,3%). C'est pourquoi la T3 est plus diffusible et a donc une activité biologique dans les tissus plus importante (**Piketty, 2001**).

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

1.3.8. La désiodation des hormones thyroïdiennes :

Au niveau périphérique, les hormones thyroïdiennes (T3 et T4) subissent une réaction de désiodation. A travers cette réaction de désiodation, T4 peut donner soit la T3 biologiquement active, soit la T3 reverse, biologiquement inactive (**Piketty, 2001**).

La désiodation par 2 types d'enzymes:

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

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

L'action de désiodases permet la libération d'iodure endogène qui intégrera un nouveau cycle hormonal au sein du thyrocyte (**Pérez, 2007**).

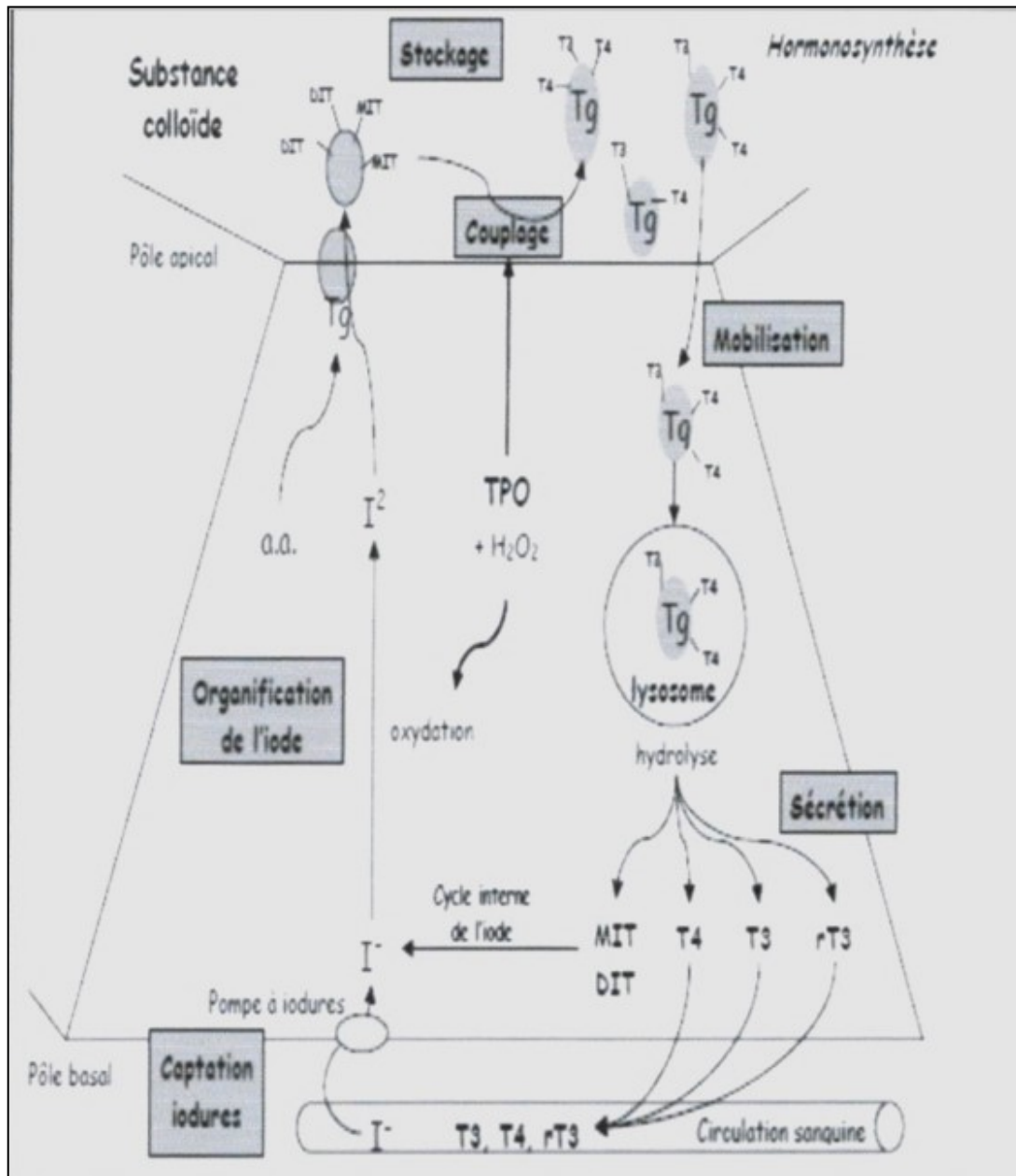


Figure 3: les étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes (Pérez, 2007).
(Tg: thyroglobuline; Tpo: thyroperoxydase ; I^- : l'iodure ; I_2 : l'iode moléculaire ; DIT: di-3,5-iodotyrosine ; MIT: mono-3-iodotyrosine ; rT₃ : triiodotyronine reverse)

1.4. Distribution et métabolisme des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes sont hydrophobes et nécessitent, donc, à des protéines de transport :

- Non spécifique : albumine (pour une petite partie).
- Spécifiques : TBG – Thyroxin Binding Globulin (pour environ 60 à 75 %) et TBPA (Thyroxin Binding Pre –Albumin).

Chapitre I : la thyroïde

La totalité de la T4 circulante provient de la production thyroïdienne, tandis que la plus grande partie de la T3 est issue de la conversion périphérique de T4 en T3 (**Hasard et Perlemuter, 2000**).

1.5. Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes :

Après passage transmembranaire, (et éventuellement conversion de T4 en T3), les hormones thyroïdiennes vont agir à différents niveaux (**Figure 4**).

1.5.1. Site d'action nucléaire :

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

1.5.2. Site d'action extra nucléaire :

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

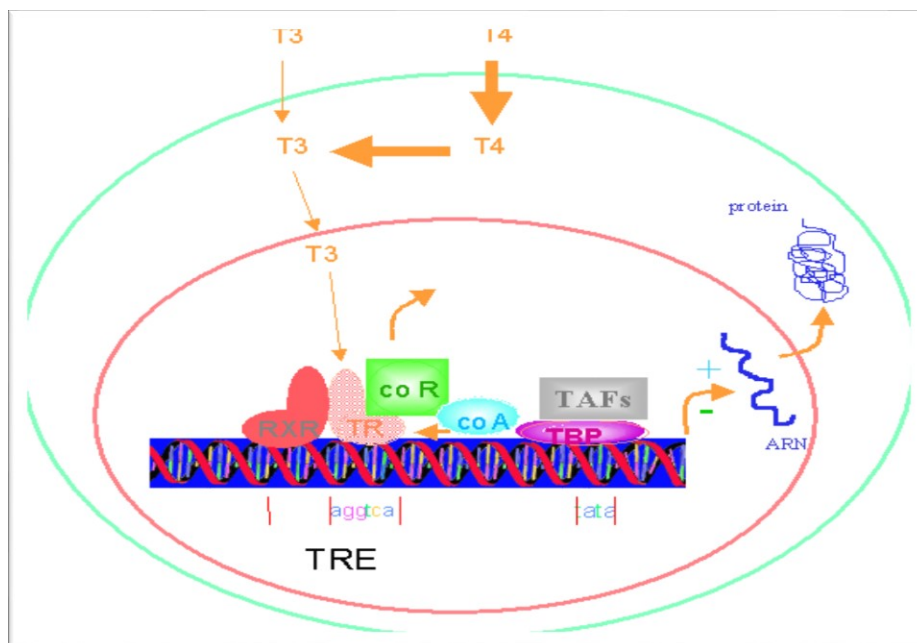


Figure 4 : Mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes (**Dupouy, 1992**).

1.6. Effets biologiques des hormones thyroïdiennes

1.6.1. Os et squelette :

Les hormones thyroïdiennes agissent à la fois sur la synthèse et la destruction osseuse, la destruction étant quand même un peu plus active que la synthèse. Par conséquent, une ostéoporose peut apparaître dans les hyperthyroïdies, réversible au retour à l'euthyroïdie (Quevauvilliers, 2007).

1.6.2. Muscles et cœur :

Ces hormones ont une action sur les protéines musculaires, en particulier la myosine. Au niveau cardiaque, la T3 et la T4 ont un effet chronotrope (augmentent la fréquence cardiaque), inotrope (augmentent la force de contraction), et dromotrope (facilite la vitesse de conduction). Les muscles lisses sont également concernés, comme ceux impliqués dans la motilité intestinale : une augmentation du métabolisme thyroïdien les stimule, accélérant le transit jusqu'à provoquer une diarrhée (Quevauvilliers, 2007).

1.6.3. Système nerveux :

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans le développement et la maturation du système nerveux. Une carence à la naissance ou pendant les premières années de vie peut conduire à un retard mental plus ou moins important. Chez l'adulte, un manque d'hormones va ralentir l'intellect, le sujet devient léthargique. Au contraire, un sujet qui reçoit un excès d'hormones thyroïdiennes est hyper-irritable et réagit excessivement à son environnement. (Quevauvilliers, 2007).

1.6.4. Effets métaboliques :

- Accélération du métabolisme basal: les hormones thyroïdiennes stimulent la calorifugence en augmentant la consommation d'oxygène par les cellules grâce à leur action stimulatrice de la croissance et du développement mitochondrial (Ryndak-Swiercz, 2010)

-Métabolisme glucidique: Les hormones thyroïdiennes sont hyperglycémiantes (Elles majorent l'absorption intestinale de glucides et favorisent la production hépatique de glucose) (Ryndak-Swiercz, 2010)

-Métabolisme lipidique: les hormones thyroïdiennes stimulent la lipolyse en augmentant la sensibilité des tissus adipeux à la lipolyse, avec une augmentation de l'expression des

Chapitre I : la thyroïde

récepteurs pour le LDL cholestérol, et l'oxydation des acides gras libres. Donc elles exercent un effet hypocholestérolémiant (**Ryndak-Swiercz, 2010**)

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

1.7. Hormones thyroïdiennes totales et libres :

La thyroxine est produite en totalité par la glande thyroïde. Sa concentration est un excellent reflet de la production thyroïdienne. La T4 circule dans le sang sous formes libre (0,02 %) et liée aux protéines vectrices (albumine, transthyrétine et TBG). La tri-iodothyronine est l'hormone la plus active. La majorité de la T3 circulante (80 %) provient de la désiodation de la T4 au niveau des tissus périphériques (foie, rein, muscle, cerveau, etc.). T3 et T3 libres constituent d'abord un reflet de la production périphérique, et leur valeur diagnostique dans l'évaluation de la sécrétion thyroïdienne est limitée (**Herbomez, 2010**).

Les dosages des formes libres ont supplanté ceux des hormones totales trop tributaires des concentrations, et de l'affinité des protéines de transport (modifiés par la grossesse, les traitements oestrogéniques, l'insuffisance rénale). Ces dosages sont actuellement automatisés. Mais des problèmes méthodologiques persistent, notamment chez les femmes enceintes et les insuffisants rénaux. Pour une bonne interprétation, des normes spécifiques à chaque dosage doivent être fournies correspondant aux valeurs à la naissance, pendant la grossesse, et chez les sujets âgés (**Herbomez, 2010**).

1.8. Régulation de la fonction thyroïdienne :

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

La TSH est une glycoprotéine sécrétée par l'hypophyse, et leur sécrétion est elle-même stimulée par une neurohormone de trois acides aminés, la TRH (Thyrotrophin Releasing Hormone) sécrétée par l'hypothalamus. La plus importante des régulations du système hypothalamo-hypophysaire est le rétrocontrôle négatif exercé par les hormones

Chapitre I : la thyroïde

thyroïdiennes T3 et T4 (la triiodotyronine et la thyroxine) sur la sécrétion de TRH par l'hypothalamus et la sécrétion de TSH par l'hypophyse (Ambert, 2010).

La deuxième grande forme de régulation de l'hormonogénèse thyroïdienne est l'effet de l'iode lui-même sur la glande thyroïde. Il s'agit de l'effet Wolff-Chaikoff: des fortes doses d'iode inhibent l'organification en T3 ou T4 et le couplage des radicaux iodotyrosine. Ce mécanisme a pour objectif de protéger la glande contre des excès soudains d'iode (Ambert, 2010).

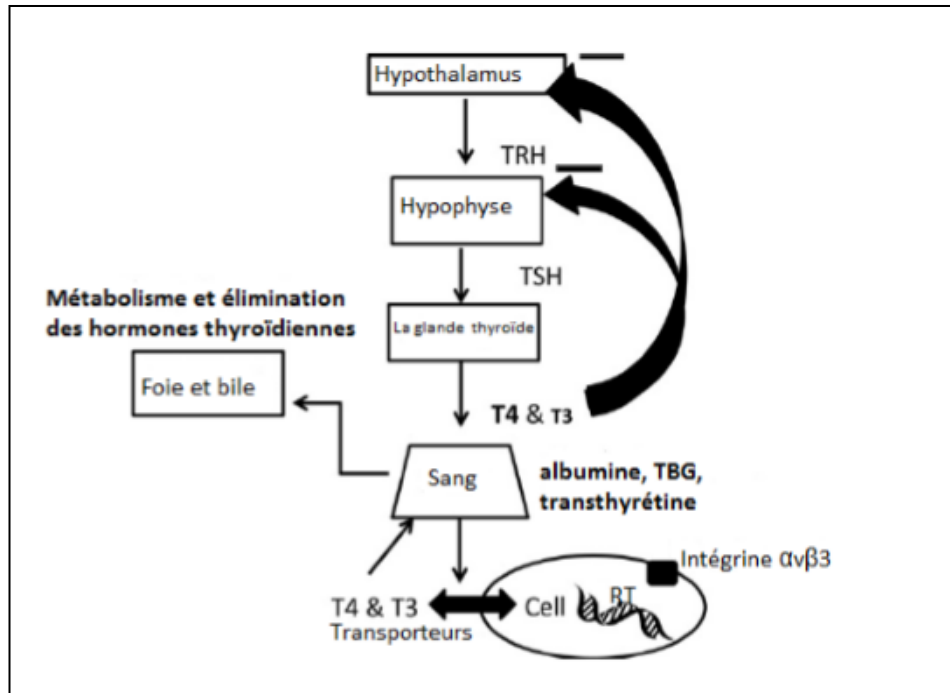


Figure 5: Régulation des hormones thyroïdiennes (Schlenker, 2012)

*TRH: Thyrotropin Releasing Hormone ; TSH: Thyroid Stimulating Hormone,
TBG : thyroidbinding globulin ; RT : Récepteurs des hormones thyroïdiennes.*

1.9. Les Troubles thyroïdiens :

1.9.1. Goitres simples et nodulaires :

Un goitre simple ou diffus se définit comme une hypertrophie thyroïdienne diffuse normo-fonctionnelle (c'est-à-dire ne provoquant ni hypothyroïdie, ni hyperthyroïdie), non inflammatoire, et non cancéreuse. La thyroïde prend du volume, et un goitre qui a initialement un aspect homogène, évolue en formations nodulaires, sans signe clinique au début. Ces nodules sont majoritairement bénins, mais certains peuvent être cancéreux ou hyperfonctionnels avec une symptomatologie et des risques de complications lorsque le goitre est au stade multi-nodulaire. L'état caractérisé par un fonctionnement normal de la

Chapitre I : la thyroïde

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

Un facteur important de variation de la sécrétion d'hormones thyroïdiennes est l'âge. De nombreuses études ont été réalisées sur l'influence du vieillissement sur la TSH circulante, justifiées par l'importance du dosage de cette hormone en première intention dans l'évaluation de la fonction thyroïdienne **(Wemeau, 2010 ; Willem, 2010)**.

1.9.2. Nodule thyroïdien :

Un nodule thyroïdien est une hypertrophie localisée forme une masse généralement bénignes (951/odes cas). Le développement des nodules peut perturber le fonctionnement de la glande thyroïde. Aucun facteur de risque n'a été identifié, et les personnes ainsi atteintes ignorent généralement que leur thyroïde est affectée. On distingue les nodules froids et les nodules chauds : Les nodules qui ne captent pas l'iode radioactif lors de diagnostic par le médecin sont appelés « froids » et ceux qui captent presque tout l'iode radioactif sont appelés « chauds » et sont parfois hyperactifs et entraînent l'hyperthyroïdie. Seuls les nodules froids peuvent être cancéreux **(Brouet, 2011)**.

1.9.3. L'hyperthyroïdie :

L'hyperthyroïdie est un dysfonctionnement avec sécrétion excessive d'hormones thyroïdiennes dont la conséquence est la thyrotoxicose qui désigne les états d'hypermétabolisme secondaire à une élévation indésirable des hormones libres, sans préjuger de leur provenance .Elle se caractérise par une concentration en TSH inférieure à 0,1mU/L. Si cette mesure est associée à un taux de tétra-iodothyronine au-dessus des normales (taux de la T4 sérique libre est compris normalement entre 10 et 23 pmol/L ou 8 à 19ng/L), l'hyperthyroïdie est dite « franche », sinon elle est « sub-clinique » ou « infra-clinique » **(Willem, 2010)**. Elle est plus fréquente chez les femmes que chez l'homme et se manifeste chez les personnes âgées de 20 à 40 ans. La production excessive d'hormone thyroïdienne peut être attribuable à des problèmes de la thyroïde elle-même **(Jérôme et Hervé ,2011)**.

Chapitre I : la thyroïde

1.9.4. L'hypothyroïdie :

Le terme d'hypothyroïdie regroupe un ensemble de syndromes résultant d'une sécrétion insuffisante des hormones thyroïdiennes (taux sérique des hormones thyroïdiennes libre anormalement bas) (**WILLEM, 2011**).

Le déficit en hormones thyroïdiennes peut être lié soit :

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

L'hypothyroïdie est une affection qui touche surtout les femmes du fait de l'interaction de la thyroïde et les hormones sexuelles féminines notamment lors de la ménopause (**Mallard, 2010**).

1.9.5. Cancer de la thyroïde :

Le cancer de la thyroïde est une tumeur maligne qui se forme à l'intérieur de la glande thyroïdienne dont les facteurs de risque sont l'irradiation de la glande thyroïde et les antécédents familiaux de cancer de la glande thyroïde (**Martin, 2010**).

2. Rappels sur le pancréas et le diabète

2.1. Structure du pancréas :

Le pancréas est une glande mixte, à la fois exocrine et endocrine, située dans une anse du duodénum. La partie endocrine est représentée par de petits îlots cellulaires disséminés dans le parenchyme exocrine, les îlots de Langerhans, dont le diamètre varie de 100 à 300 μ m et dont le total ne représente guère que 1% environ de la glande, soit un poids total de 1 à 2 g. (Kebèche, 2009)

Le pancréas mesure environ 15 cm de long, 6 à 7 cm de hauteur et 2 à 3 cm d'épaisseur. Son poids est d'environ 70 à 80 grammes (Halbron, 2000). Dans un îlot, on distingue quatre types cellulaires (A, B, D et F) qui ne sont pas représentés de manière uniforme, les cellules β (B) étant en très large majorité (75% des cellules des îlots) (Figure 6). Le pancréas est donc à l'origine de la sécrétion de nombreuses hormones telles que l'insuline, le glucagon, la somatostatine et le polypeptide pancréatique. (Klein, 2009)

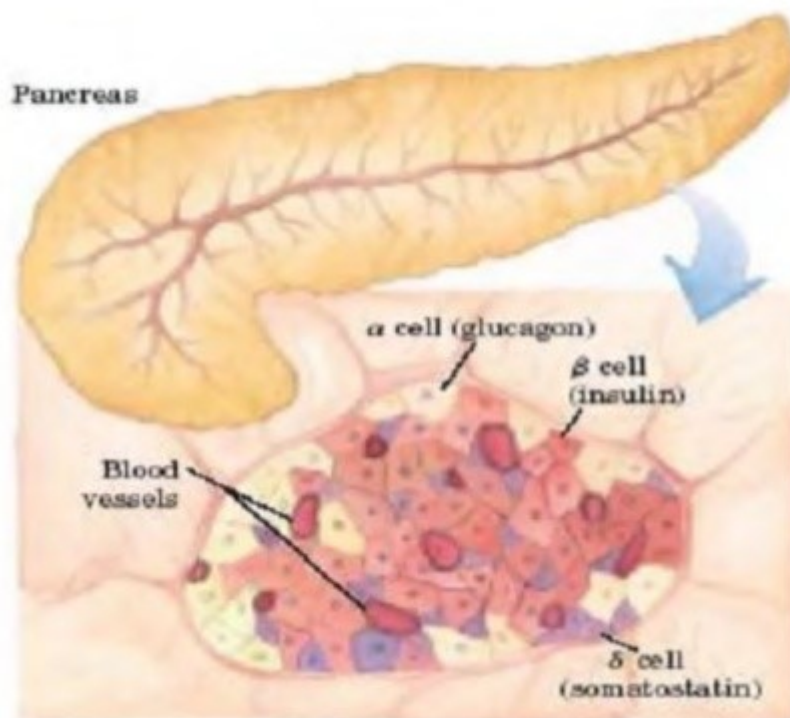


Figure 6: L'endocrinologie du pancréas (Kebièche, 2009)

2.2. Physiologie du pancréas :

Le pancréas assure deux fonctions : une fonction exocrine et une fonction endocrine. La fonction exocrine est représentée par les enzymes digestives qui sont responsables de la digestion des aliments ingérés, alors que la fonction endocrine, par la sécrétion hormonale telles que : l'insuline sécrété par les cellules bêta , le glucagon sécrété par les cellules alpha et la somatostatine sécrétée par les cellules delta (Klein, 2009) .

2.3. Bases fonctionnelles du pancréas endocrine :

La majorité des hormones pancréatiques sont élaborées par les îlots de Langerhans. Ces hormones déterminent particulièrement la glycorégulation.

2.3.1. L'insuline :

L'insuline est un hétéro dimère constitué de deux chaînes polypeptidiques. La chaîne A (21 acides aminés) et la chaîne B (30 acides aminés) sont reliées entre elles par deux ponts disulfures. Un pont disulfure intracaténaire relie les acides aminés 6 et 11 de la chaîne A (Portha, 2007). Il est stocké dans des vacuoles temporaires, ou il sera sécrété par exocytose, Sa sécrétion fait intervenir divers stimuli dont le plus important est sans contexte, l'élévation du taux plasmatique de glucose. En dehors du glucose, un certain nombre de substances biologiques sont insulinosécréteurs tels que les acides aminés, les acides gras, les corps cétoniques. (Saltiel et Kahn, 2001)

L'insuline se fixe à des transporteurs spécifiques type GLUT dont le nombre et l'affinité dépendent de la quantité de l'insuline circulant dans le plasma (down regulation). Il agit sur les tissus cibles en se fixant sur des récepteurs membranaires spécifiques appartenant à la classe des tyrosines kinases. Pendant cette étape « insuline – récepteur » ; l'insuline stimule l'activité intrinsèque de la tyrosine kinase, aboutissant à l'autophosphorylation du récepteur et à l'adhésion des molécules intracellulaires. Ces molécules activent une série de processus en cascade au niveau intracellulaire de réaction de phosphorylation et de déphosphorylation entraînant l'effet biologique (stimulation du transport de glucose, effets mitogènes, etc.) (Saltiel et Kahn, 2001).

2.3.2. Le glucagon :

Le glucagon est constitué d'une seule chaîne polypeptidique de 29 acides aminés. Son dosage est réputé délicat car cette hormone circule dans le sang sous plusieurs formes de polypeptides et ne persiste que très peu de temps (demi-vie d'environ 5 mn). Le glucagon, forme active, est synthétisé au niveau des cellules alpha, à partir d'un précurseur ; le proglucagon. Il est métabolisé par le foie et par le rein. Toutefois, à la différence de l'insuline, le foie ne dégrade que 15 à 20 % du glucagon lors de son premier passage (Wémeau et al, 2014).

La sécrétion de glucagon est stimulée par l'hypoglycémie, les acides aminés et le système parasympathique. Le glucagon augmente la production endogène de glucose en favorisant la glycogénolyse et la néoglycogénèse à partir des acides aminés et des lactates. L'homéostasie du glucose est assurée entre autres par les effets antagonistes de l'insuline et du glucagon. L'hormone se fixe sur des récepteurs spécifiques et stimule la production intracellulaire de l'adénosine monophosphate cyclique. Il s'agit aussi d'un lipolytique puissant par stimulation de la lipase hormono-sensible (Wémeau et al, 2014).

La réduction de l'hypersécrétion de glucagon ou l'inhibition des effets d'un excès de glucagon au niveau de son récepteur (GLP-1) sont des voies innovantes dans la recherche de médicaments visant à améliorer le contrôle métabolique du diabète (Lefèbvre, 2011 ; Kalbermatten et al, 2014).

2.3.3. La somatostatine :

La somatostatine est largement distribuée dans le système nerveux central, le tractus gastro-intestinal et dans le pancréas endocrine (cellules D) (Wémeau et al, 2014). C'est un tétradécapeptide de demi-vie brève (\approx 2 minutes). La somatostatine réduit la production de GH, de TSH, de l'insuline, de glucagon et de polypeptide pancréatique. Elle limite aussi la production de gastrine, sécrétine, VIP, GIP, motiline, entéroglucagon, sérotonine, et sa propre production (Wémeau et al, 2014).

Elle est utilisée en thérapeutique variée sous forme d'analogues retard actifs contre deux à quatre des cinq sous-types du récepteur tout en veillant au respect de l'équilibre glycémique et de la réponse de l'insulino-sécrétion (Wémeau et al, 2014)

2.4. Le diabète :

Définition :

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le terme « diabète » se définit comme étant un trouble métabolique à l'étiologie multiple, caractérisé par une hyperglycémie chronique accompagnée de perturbations du métabolisme des hydrates de carbone, des lipides et des protéines à cause des désordres dans la sécrétion et/ou l'action de l'insuline (insulinorésistance) (OMS, 2015).

2.4.1. Classification :

La diabétologie humaine a scindé le diabète sucré en grands groupes : le diabète insulino-dépendant (DID) et le diabète non insulino-dépendant (DNID) . Cette ancienne classification prenait en compte le type de traitement. Cependant, en 1985, l'OMS a inclus dans la classification du diabète sucré deux catégories supplémentaires : « le diabète gestationnel», les diabètes « secondaires » (Klein, 2009).

La nouvelle classification répartit le diabète selon l'étiologie. Pour cette raison, on a laissé tomber les notions «insulino-dépendant» et «non insulino-dépendant» (Spinas, 2001).

2.4.1.1. Diabète type 1 :

Le diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant=Diabète juvénile =diabète maigre, est une maladie auto-immune dont laquelle survient une destruction progressive et irréversible des cellules B des Ilots pancréatique .la genèse de cette destruction est le résultat de plusieurs facteurs : génétique, auto-immuns, et environnementaux (Youssef, 2007).

2.4.1.2. Diabète type 2 :

Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant= diabète de la Maturité, car il était habituellement observé chez des sujets de plus de 40 ans. il s'agit d'un groupe hétérogène, non pas fondé sur des caractéristiques propres mais sur l'absence des caractéristiques du diabète de type 1 (Klein, 2009).

2.4.1.3. Diabètes secondaires :

Peu fréquents, comprennent : les affections génétiques, les infections, les affections du pancréas exocrine, endocrinopathies, causes médicamenteuses. **(Dehayem, 2011)**. Ce type de diabète peut être à l'origine d'une destruction des îlots pancréatiques et donc d'une insulino-pénie, d'une insulino-résistance ou d'une association des deux. **(Klein, 2009)**.

2.4.1.4. Diabète gestationnel :

Le diabète gestationnel est une entité qui est définie par la présence d'un trouble quelconque de la glycorégulation pendant la grossesse. Cette définition est indépendante du devenir des anomalies de la glycorégulation après la grossesse. Certains de ces états peuvent disparaître, d'autres peuvent persister, voire même s'aggraver. **(Monnier, 2010)**. Les femmes ayant présenté un diabète gestationnel ont un risque élevé de développer par la suite un DT2 **(Klein, 2009)**. On trouve également des formes rares de diabètes liés à une pathologie du système immunitaire **(Arbouche, 2007)**. Par exemple la production d'anticorps dirigés contre les récepteurs insuliniques peut conduire à des états diabétiques. Toutefois dans certains cas, ces anticorps peuvent conduire non pas à un diabète mais à des hypoglycémies **(Monnier, 2010)**.

2.4.2. Physiopathologie du Diabète Sucré

2.4.2.1 Les causes :

De nombreux facteurs, notamment l'hérédité et l'obésité sont importants Dans le développement du diabète.

a. L'hérédité : antécédents familiaux de diabète. Si vous avez un parent, grand parent, frère ou sœur qui souffre de diabète, vous êtes plus susceptible de développer le diabète. Il s'agit d'un risque de 5% de développer un diabète de type 2 si votre père, mère, frère ou une sœur est atteint de diabète. Il y a un risque plus élevé (jusqu'à 50%) de développer un diabète de type 2 si votre parent ou des frères diabète de type 2 et que vous êtes en surpoids.

Chapitre II: le diabète

b. Facteurs environnementaux :

- **L'obésité** : 80% des personnes atteintes de diabète de type 2 sont en surpoids au moment du diagnostic. Symptômes du diabète disparaît dans un grand nombre de ces patients obèses quand ils perdent du poids.
- **La mauvaise alimentation** : Une alimentation riche en acides gras saturés induit une insulino-résistance. Au cours de la vie fœtale une dénutrition protéino-calorique (alimentation déséquilibrée) aurait pour certains auteurs un effet diabéto-gène.
- **La sédentarité** : constitue un facteur de risque, puisque des études récentes montrent que l'exercice continu entraîne l'amélioration de l'équilibre glycémique.

c. Facteurs physiologiques :

- **Grossesse** : Les hormones produites pendant la grossesse peuvent bloquer l'effet de l'insuline.
- **Age** : âge avancée cause mauvais fonctionnement du pancréas.

d. Facteurs pathologiques :

- **Infections** : Certains virus peuvent détruire les cellules β chez les personnes sensibles,
- **Défaut du système immunitaire**: Il n'est pas la cause de diabète, mais de multiples facteurs qui peuvent déclencher le système immunitaire pour détruire les cellules β .
- **Un traumatisme physique** : Un accident ou une blessure peut détruire le pancréas, où l'insuline est normalement produite.
- **Médicaments** : Les médicaments prescrits pour une autre condition peuvent démasquer le diabète. (Cortisone médicaments et certains médicaments contre l'hypertension).
- **Stress** : Les hormones libérées pendant les périodes de stress peuvent bloquer l'effet de l'insuline (Atallah, 2007).

Les risques découlant d'une glycémie mal contrôlée sont environ les mêmes pour les différents types de diabète. Certaines complications graves sont plus fréquentes chez les patients atteints d'un diabète de type 1 parce que la durée de la maladie y est plus longue. Le diabète lui-même est un facteur de risque primordial pour l'apparition de maladies vasculaires athérosclérotiques, coronarienne, cérébrovasculaire et périphérique. Les autres

Chapitre II: le diabète

facteurs de risque de complications sont : excès pondéral, hypertension, hyperlipidémie et tabagisme (Laing et al, 1999; Claire et al, 2004).

2.4.2.2 Les symptômes :

Habituellement, les symptômes de diabète de type 1 sont évidents. Ce n'est pas vrai pour le type 2. Beaucoup de gens de type 2 ne découvrent qu'ils ont le diabète jusqu'à ce qu'ils soient traités d'une complication comme une maladie cardiaque, maladie des vaisseaux sanguins (athérosclérose), accident vasculaire cérébral, la cécité, les ulcères cutanés, des problèmes rénaux, des troubles nerveux ou de l'impuissance. Les signes avant-coureurs et les symptômes pour les deux types sont les suivants:

a. Diabète type 1:

Besoin fréquent d'uriner, une soif accrue, une faim extrême, perte de poids inexplicée, fatigue extrême, troubles de la vision, de l'irritabilité, des nausées et des vomissements (Atallah, 2007).

b. Diabète type 2:

Tout les symptômes du type 1, plus: le gain de poids inexplicée, des douleurs, des crampes, des fourmillements ou des engourdissements dans les pieds, somnolence inhabituelle, de fréquentes infections vaginales ou de la peau, peau sèche, démangeaisons et des plaies guérison lente (Atallah, 2007).

2.4.2.3 Le diagnostic :

Typiquement, le diabète se caractérise par des signes et des symptômes associés à une hyperglycémie, notamment la triade classique polydipsie-polyuriepolyphagie, On notera toutefois que le diabète de type 2 est souvent asymptomatique et sera finalement révélé lors de programmes de dépistage ciblés.

Un large spectre de symptômes vagues tels que fatigue, nausées, vision trouble et infections peuvent en constituer les premiers indices.

De point de vue biologique, il existe quatre critères valides pour établir un diagnostic de diabète sont : (Anonyme, 2012) :

Chapitre II: le diabète

- Une glycémie $> 1,26$ g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises.
- La présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) > 2 g/l (11,1 mmol/l) ;
- Une glycémie (sur plasma veineux) > 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (HGPO).
- Un taux d' HbA1c ("hémoglobine glyquée") $\geq 6,5\%$ (11,1 mmol/l) quantifié selon des méthodes étalonnées sur des références internationales. Ce paramètre traduit la glycémie moyenne des trois derniers mois (**Monnier, 2010**).

2.4.2.4 La prise en charge thérapeutique des diabétiques :

Le patient diabétique a besoin d'une prise en charge thérapeutique adaptée. Le traitement vise à éliminer les signes cliniques liés à l'hyperglycémie et à la glycosurie (c'est à dire notamment la polyurie-polydipsie, la polyphagie) et à prévenir les complications liées au diabète sucré, au traitement ou à la survenue de maladies intercurrentes (de nature inflammatoire, infectieuse, néoplasique ou hormonale). Les modalités de traitement dépendent essentiellement du statut insulinique mais repose également sur une action diététique (régime adapté associé à un exercice physique). (**Klein, 2009**).

a. L'insulinothérapie :

L'insulinothérapie consiste en la substitution de l'insuline manquante par des injections quotidiennes d'insuline exogène dont la quantité est déterminée au préalable en fonction de la glycémie. Cette quantité risque fort d'être modifiée au cours du temps. En effet, en raison de son administration par voie sous-cutanée, il existe un retard important entre l'injection et l'apparition de l'insuline dans la circulation périphérique, ainsi qu'une différence de diffusion d'une injection à l'autre. La dose d'insuline requise pour un patient donné a donc de fortes chances de fluctuer au cours du traitement. (**Klein, 2009**).

b. Les médicaments antidiabétiques oraux :

Il existe différentes classes d'antidiabétiques oraux. Cinq d'entre elles (approuvées aux Etats-Unis pour le traitement du diabète sucré non

Chapitre II: le diabète

insulinodépendant chez l'homme) sont envisagées ici : les Biguanides , les Glitazones, les Sulfamides, les Glinides et les Inhibiteurs des α -glucosidases. Les deux premiers diminuent l'insulino-résistance ; alors que les trois derniers stimulent l'insulino-sécrétion (Klein, 2009).

c. Traitement hygiéno-diététique associé à un exercice physique:

Le but de la diététique n'est pas de priver le diabétique des douceurs de la vie mais d'éviter les apports en glucides qui ne seraient pas adaptés. Le but de la diététicienne est d'apprendre au diabétique à établir des menus variés et qui apportent une quantité et une qualité de glucides adaptés au déroulement de la journée, ou bien un régime hypocalorique en cas de surcharge pondérale ; sans sucres ; d'absorption rapide (Anonyme, 2012).

L'activité physique est essentielle pour lutter contre l'hyperglycémie chronique du diabète sucré correctement équilibré et retarde l'apparition de certaines complications vasculaires. Enfin, L'objectif premier du traitement du diabète consiste à maintenir une glycémie plasmatique aussi près que possible de la normale, sans provoquer d'hypoglycémie et l'atteinte et le maintien de l'HbA1C ($\leq 6,5\%$), permettent de prévenir les complications à long terme du diabète. L'amélioration des glycémies et de l'insulino-sensibilité par les traitements divers du diabète permet la prise en charge globale des facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, HTA, dyslipidémie) (Anonyme, 2007) et (Anonyme, 2012).

2.4.3. Les complications du diabète Suté :

Il existe des complications aiguës et des complications chroniques.

2.4.3.1. Les complications aiguës :

On distingue 4 types de complications aiguës : le coma acidocétosique, le coma hypoglycémique, le coma hyperosmolaire et le coma par acidose lactique.

a. Le coma acidocétosique :

Il est en rapport avec la carence insulinique profonde responsable d'une production excessive et compensatrice de corps cétoniques dont l'accumulation entraîne une acidose métabolique, une déplétion sodée et potassique, une hyper uricémie, une réduction de la consommation d'oxygène par le tissu cérébral. Il peut être révélateur d'un diabète de type 1 jusqu'à lors méconnu. Il peut apparaître chez le diabétique connu lorsqu'il néglige

Chapitre II: le diabète

d'augmenter ses doses d'insuline en situation de stress. Cliniquement, il y a une phase de cétose caractérisée par une asthénie, un amaigrissement rapide, une anorexie, des douleurs abdominales, un syndrome polyuro-polydipsique, parfois une sensation d'oppression thoracique (**Blickle, 2010**).

La phase d'acido-cétose confirmée caractérisée par : une dyspnée d'acidose (dite de Kussmaul), une déshydratation globale, des troubles de la conscience (torpeur, obnubilation croissante, coma vrai), une odeur acétonique de l'haleine, des signes digestifs (vomissements, douleurs abdominales) (**Blickle, 2010**).

b. Le coma hypoglycémique :

Il est essentiellement en rapport avec un excès en médication hypoglycémisante (sulfamides hypoglycémisants, insuline). Deux causes sont généralement retrouvées : une adaptation incorrecte de l'insulinothérapie et un apport alimentaire insuffisant. Ses manifestations sont liées à l'hypoglycémie et à la réaction adrénérgique qui lui est associée (**Youssef, 2007**).

c. Le coma hyperosmolaire :

Il survient en général chez le sujet âgé, diabétique non insulino-dépendant, volontiers obèse. L'hyperosmolarité est liée à un apport excessif de glucose et insuffisant d'eau. Cliniquement on retrouve une polypnée superficielle, une déshydratation massive surtout intracellulaire, des signes neurologiques variables. Le diagnostic repose sur une glycosurie massive sans cétonurie, une glycémie très élevée > à 33 mmol/l. (**Blickle, 2010**).

d. Le coma par acidose lactique :

C'est un accident très grave lié à l'utilisation des biguanides dont les contre-indications ne sont pas respectées dans un contexte d'hypoxie tissulaire. Cliniquement on a une dyspnée intense, un collapsus cardiovasculaire, l'anurie s'installe très rapidement en quelques heures. Biologiquement, la glycémie peut être modérément augmentée, il n'y a ni glycosurie ni cétonémie significative ; la lactémie est 10 à 30 fois supérieure à la normale (**Orban et Ichai, 2008**).

2.4.3.2. Les complications chroniques

Elles sont regroupées en deux grands groupes : la micro angiopathie et la macro angiopathie diabétiques :

a. La micro angiopathie :

Il s'agit des complications spécifiques du diabète que sont : la rétinopathie, la maladie rénale diabétique et la neuropathie diabétiques. Leur survenue et leur évolutivité sont dépendantes de la durée du diabète et du degré d'équilibre glycémique. L'hyperglycémie chronique est responsable des perturbations de la microcirculation **(Daniel, 1995)**.

b. La macro angiopathie :

Il s'agit de l'atteinte des artères musculaires allant de l'aorte jusqu'aux petites artères distales d'un diamètre supérieur à 200 micromètres. Elle associe deux pathologies artérielles l'athérosclérose et l'artériosclérose et peut se traduire cliniquement par : des accidents vasculaires cérébraux, l'ischémie myocardique le plus souvent silencieuse, l'insuffisance cardiaque et l'artérite des membres inférieurs **(Daniel, 1995)**.

2.4.3.3. Autres complications dégénératives :

- Osteo-articulaires : Limitation de la mobilité articulaire de la main, canal carpien, algodystrophies, capsulites rétractiles de l'épaule, ténosynovites des doigts, hyperostose engainante vertébrale.
- Cutanées : Infection, prurit, dermopathies,
- Buccales : mycoses, nécessite une surveillance systématique.
- Urogenitales : Sclérose des corps caverneux = impuissance masculine (maladie de Lapeyronie) **(Anonyme, 2007)**.

3. La relation diabète-thyroïde :

3.1. Fréquence des troubles thyroïdiens dans la population:

Les troubles thyroïdiens sont très fréquents, avec une prévalence variable parmi les différentes populations. Les données de l'enquête Whickham menée à la fin des années 1970 dans le nord de l'Angleterre ont révélé une prévalence de 6,6% de dysfonctions thyroïdiennes dans la population adulte. Dans l'étude Colorado sur la prévalence des maladies thyroïdiennes chez 25 862 participants à une foire nationale sur la santé, 9,5% de la population étudiée présentait une TSH élevée, tandis que 2,2% avaient une TSH faible (**Canaris *et al*, 2000**).

Dans l'étude NHANES III, une enquête portant sur 17 353 sujets représentant la population américaine, une hypothyroïdie a été retrouvée chez 4,6% et une hyperthyroïdie chez 1,3% des sujets. Ce dernier a en outre observé une augmentation de la fréquence des dysfonctionnements thyroïdiens avec l'âge et une prévalence plus élevée des maladies de la thyroïde chez les femmes par rapport aux hommes et chez les sujets diabétiques par rapport aux non diabétiques (**Hollowell *et al*, 2002**).

3.2. Effets des hormones thyroïdiennes sur le diabète :

3.2.1. Effets sur l'homéostasie du glucose :

Les hormones thyroïdiennes affectent le métabolisme du glucose via plusieurs mécanismes. L'hyperthyroïdie est reconnue depuis longtemps pour favoriser l'hyperglycémie. Au cours de l'hyperthyroïdie, la demi-vie de l'insuline est réduite, ce qui est probablement dû à une vitesse de dégradation accrue et à une libération accrue de précurseurs d'insuline biologiquement inactifs (**Hage *et al*, 2011**).

L'hyperthyroïdie non traitée était associée à l'augmentation de l'absorption intestinale du glucose induite par l'excès d'hormones thyroïdiennes. La production endogène de glucose est également améliorée dans l'hyperthyroïdie via plusieurs mécanismes. Les hormones thyroïdiennes entraînent une augmentation des concentrations plasmatiques de GLUT-2 dans la membrane des hépatocytes, principal transporteur du glucose dans le foie. Par conséquent, les taux élevés de

Chapitre III : l'interrelation entre le diabète et la thyroïde

GLUT-2 contribuent à l'augmentation du débit de glucose hépatique et à un métabolisme anormal du glucose. De plus, une augmentation de la lipolyse dans l'hyperthyroïdie, entraîne une augmentation des acides gras libres qui stimulent la gluconéogenèse hépatique (**Brenta, 2010**).

En ce qui concerne l'hypothyroïdie, le métabolisme du glucose est également affecté via plusieurs mécanismes. Une diminution du taux de production de glucose dans le foie est observée dans l'hypothyroïdie et explique la diminution des besoins en insuline chez les patients atteints de diabète hypothyroïdien. La réduction du coefficient d'assimilation glucidique chez les hypothyroïdiens peut révéler un diabète sucré infra clinique jusqu'à lors méconnu qui se traduira par une hyperglycémie modérée (**Hage et al, 2011**)

Une étude récente portant sur des sujets appartenant à une population chinoise a révélé un taux plus élevé de TSH chez les patients atteints d'un syndrome métabolique par rapport à celui du groupe des syndromes non métaboliques, ce qui suggère que l'hypothyroïdie infraclinique pourrait être un facteur de risque du syndrome métabolique (**Den Hollander et al, 2005**).

3.2.2. Leptine, adiponectine, ghréline et hormones thyroïdiennes :

Les hormones thyroïdiennes peuvent influencer sur les mécanismes glucidiques via son interaction avec les adipocytokines et les hormones intestinales. Parmi ces adipocytokines, l'adiponectine est l'adipokine la plus abondante sécrétée par le tissu adipeux et possède des propriétés importantes de sensibilisation à l'insuline. Il a été démontré que de faibles niveaux d'adiponectine conféraient un risque plus élevé de développer un DT2. L'adiponectine et les hormones thyroïdiennes partagent certaines propriétés biologiques, notamment la réduction de la graisse corporelle en augmentant la thermogénèse et l'oxydation des lipides. Certaines études ont montré que l'adiponectine était augmentée dans l'hyperthyroïdie, tandis qu'il est réduit dans l'hypothyroïdie (**Hage et al, 2011**).

La leptine est une autre hormone produite par les adipocytes qui régule la dépense énergétique et le poids corporel. Une corrélation entre la leptine et les

Chapitre III : l'interrelation entre le diabète et la thyroïde

hormones thyroïdiennes a été démontrée dans plusieurs études. Cependant, les résultats ont également été discordants. Certaines études ont montré une diminution des taux de leptine dans l'hyperthyroïdie, alors que d'autres ont observé des taux inchangés. De même, des valeurs augmentées, inchangées et même diminuées de la leptine ont été rapportées chez des patients hypothyroïdiens. Une augmentation de la leptine sérique et de l'insuline a été décrite chez des chiens hypothyroïdiens. D'autre part, en augmentant l'activité de l'enzyme iodothyronine 5'-déiodinase de type I, la leptine pourrait entraîner une augmentation du taux de T3 en circulation. Les modifications de la masse grasse associées aux maladies de la thyroïde compliquent l'interprétation des résultats d'études sur la leptine et le dysfonctionnement de la thyroïde. Cependant, l'interaction complexe entre les hormones thyroïdiennes et la leptine et son influence possible sur le métabolisme des glucides restent à élucider (**Hage *et al*, 2011**).

La ghréline est un orexigène sécrété par le fond de l'estomac. Il a été montré qu'il exerce plusieurs effets diabéto-gènes, notamment une diminution de la sécrétion de l'adiponectine, une hormone sensibilisante à l'insuline. De plus, la ghréline circule sous deux formes différentes. La ghréline acylée et désacylée, cette dernière constituant la principale forme circulante. Les taux de ghréline sont plus bas chez les sujets obèses et chez ceux atteints de diabète de type 2, états associés à l'hyperinsulinémie (**Saad *et al*, 2002**).

Des taux réduits de ghréline ont été observés chez les patients hyperthyroïdiens, et ces taux ont augmenté à des valeurs normales après traitement pharmacologique de l'hyperthyroïdie (**Decherf *et al*, 2010**).

L'hyperthyroïdie, étant un état de bilan énergétique négatif, devrait entraîner une augmentation du taux de ghréline. Fait intéressant, les niveaux de ghréline dans les états de dysfonctionnement thyroïdien semblent être en corrélation avec la résistance à l'insuline plutôt qu'avec l'apport alimentaire et le bilan énergétique. L'hyperthyroïdie est associée à une résistance à l'insuline et l'hyperinsulinémie supprime les taux de ghréline. Des taux élevés de ghréline ont été observés chez des patients hypothyroïdiens et ces taux se sont normalisés avec le traitement à la L-thyroxine. Par conséquent, le nombre limité d'études évaluant le lien entre le

Chapitre III : l'interrelation entre le diabète et la thyroïde

dysfonctionnement de la thyroïde, d'une part, et la ghréline et les adipokines, d'autre part, a donné des résultats contradictoires (**Hage *et al*, 2011**)

3.3 Effets du diabète sucré sur les hormones thyroïdiennes et les maladies thyroïdiennes :

Des hormones thyroïdiennes altérées ont été décrites chez les patients diabétiques, en particulier ceux présentant un contrôle glycémique médiocre. Chez les patients diabétiques, le pic nocturne de TSH est émoussé ou aboli et la réponse de la TSH à la TRH est altérée. Des taux réduits de T3 ont été observés chez des patients diabétiques non contrôlés. Cet «état de T3 bas» pourrait s'expliquer par une altération de la conversion périphérique de T4 en T3 qui se normalise avec une amélioration du contrôle glycémique. Des taux plus élevés d'insuline en circulation associés à une résistance à l'insuline ont mis en évidence un effet prolifératif sur le tissu thyroïdien, ce qui a entraîné une plus grande taille de la thyroïde et une formation accrue de nodules (**Hage *et al*, 2011**).



Partie II: Matériel et méthodes

1. Objectif :

Notre étude consiste à évaluer le diagnostic biologique du bilan thyroïdien dans une population féminine de la Wilaya Mostaganem. Le premier objectif est de savoir s'il existait une interaction entre le diabète et les perturbations thyroïdiennes. Le deuxième objectif est la maîtrise des techniques de dosage hormonal.

2. Lieu d'étude

Cette étude s'est effectuée au niveau des deux laboratoires d'analyse médical privé Dr. Kharroubi S; El chifa situés dans la ville Mostaganem.

3. Population étudiées

Notre étude prospective est portée sur 42 femmes, nos sélectionnés d'âge moyen entre 15 et 86 ans. Ces patients se sont présentés dans les deux laboratoires d'analyses médicale de l'année 2018 jusqu' à avril 2019. Ce sont des patientes tout –venants, présentaient des symptômes cliniques (association diabète-thyroïde).

4. Matériel et méthode

4.1 Matériels :

- **Centrifugeuse: DM0412**
- **Humareader**
- Tubes EDTA, micropipettes, plaque de microtitrage (96 puits), spectrophotomètre.

4.2. Réactif :

- ✓ Barrettes de microtitration(MIC)
- ✓ Calibrateurs (CAL)
- ✓ Conjugué d'enzyme (CON)
- ✓ Solution de lavage(WASH)
- ✓ Réactif de substrat(SUB)
- ✓ Solution d'arrêt(STOP).

4.3. Méthode

Mode opératoire :

-Effectuer un prélèvement veineux sanguin puis remplir les tubes d'héparine de lithium avec un volume précis après faire la centrifugation des tubes à 4000 tour/min pendant 5 min.

4.3.1. Dosage de la TSH :

-Ajouter 50 µl de calibreurs (C₀-C₆ -Ajouter 50 µl du sérum d'échantillons à tester ajouter, 50 µl de control à chaque puits approprié en fonction de la feuille de données.

Matériel et méthodes

- Ajouter 100 µl de conjugué à chaque puits.
- Couvrir la plaque et incuber pendant 60 minutes (22 ÷ 28 C°).
- Enlever le contenu de chaque puits, laver les puits 6 fois avec 300 µl de solution de lavage diluée. Lors de chaque étape de lavage, agiter doucement la plaque pendant 5 secondes et enlever l'excès solution en tapant la plaque inversée sur un papier absorbant.
- Ajouter 100µl de substrat TMB à chaque puits.
- Couvrir la plaque et incuber pendant 20 minutes à température ambiante (22 ÷ 28 C°) dans l'obscurité.
- Arrêter la réaction en ajoutant 100 µl d'une solution d'arrêt à chaque puits, agiter la plaque doucement pour mélanger.
- Lire l'absorbance (A) à 450 nm contre une longueur d'onde de référence de 620 à 630 nm
- Vide dans les 5 minutes.

4.3.2. Dosage de FT₄ :

Méthode colorimétrique Immuno-Enzymatique pour le dosage quantitatif de la thyroxine libre FT₄ dans le sérum ou le plasma humain.

4.3.2.1. Principe :

C'est un Immuno-dosage avec la méthode de compétition : Le T₄ libre (FT₄, antigène) de l'échantillon est en compétition avec le T₄ antigénique conjugué au raifort peroxydase (HRP) pour se lier au nombre limité d'anticorps anti-T₄ revêtus sur la microplaque (solide phase).

4.3.3. Dosage de FT₃ :

Méthode colorimétrique Immuno-Enzymatique pour la détermination quantitative de la FT₃ dans le sérum et le plasma humain.

4.3.3.1. Principe :

C'est un Immuno-dosage avec la méthode de compétition : Le T₃ libre (FT₃, antigène) de l'échantillon est en compétition avec le T₃ antigénique conjugué au raifort peroxydase (HRP) pour se lier au nombre limité d'anticorps anti-T₃ déposés sur la microplaque (solide phase) (le conjugué enzymatique ne devrait pas avoir une liaison mesurable aux protéines sériques en particulier la TBG et l'albumine).

4.3.4. Lecture du test :

- **Test colorée** : une réaction colorée jaune foncé du test **ELISA TSH** indique la présence d'un taux élevé de TSH.

Matériel et méthodes

- **Test incolore** : une réaction non colorée indique la présence d'un taux faible de TSH

4.4. Etudes statistiques :

Les résultats sont présentés sous forme de nombre de patients selon l'année et la période des dosages et l'âge des patients. Les résultats descriptifs ont été présentés sous forme de pourcentage et de moyennes \pm écarts types pour les variables quantitatives. Le calcul est effectué par SPSS IBM version 24.



Partie III: Résultats et discussion

1. Prévalence des perturbations thyroïdiennes chez les diabétiques :

Au total 657, l'ensemble femmes ayant soit un diabète ou une pathologie thyroïdienne parmi les quels 42 répondaient aux critères d'inclusions, soit une prévalence de 6,40%.

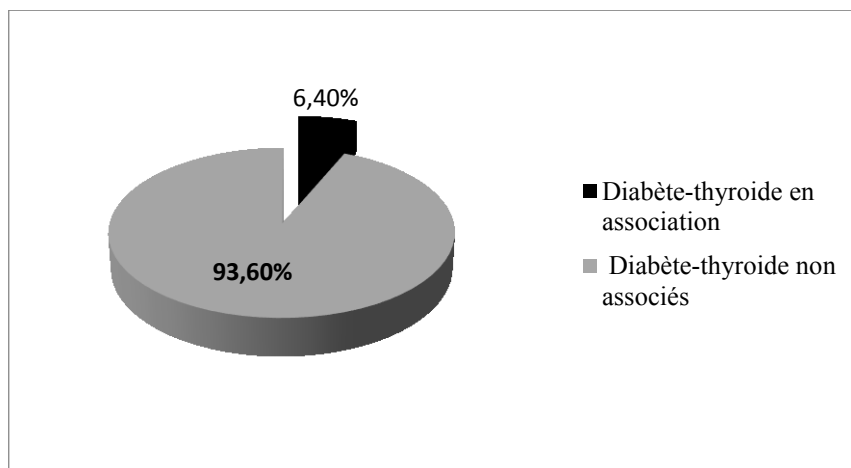


Figure 7 : fréquence des perturbations thyroïdiennes chez les diabétiques $n=657$ cas répartis entre cas avec et sans association diabète-thyroïde (2018-2019).

2. Pourcentage de patientes selon les bilans annuels :

L'étude s'étale de l'année 2018 jusqu'à 31 Mars 2019, avec des pourcentages d'association respectivement de 6,10% et 7,20% (**Figure 8**).

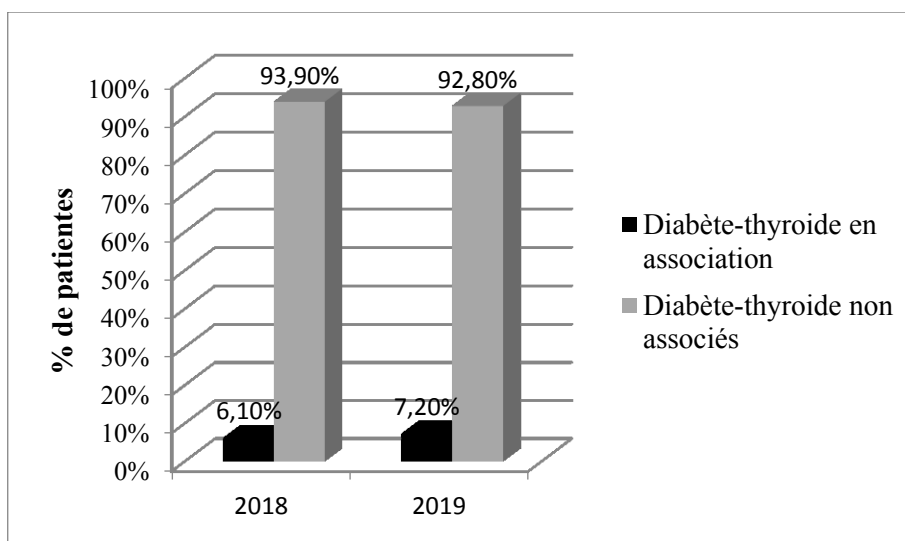


Figure 8 : pourcentage de population étudiée selon l'année

Résultats et discussion

Les résultats obtenus montrent une augmentation en nombre de patientes depuis 2018 à nos jours. En effet, nous remarquons que le nombre de patientes des 03 premiers mois de l'année 2019 est un peu plus élevé que ceux de l'année 2018, soit une différence de 1,1%.

3. Fréquence d'association diabète-perturbations thyroïdiennes selon l'âge :

Cette étude comprend 42 patientes avec deux tranches d'âges différentes, dont la première tranche désigne la catégorie des femmes avant la ménopause ≤ 45 ans, et la deuxième désigne celle des femmes ménopausées > 45 ans (**figure 9**).

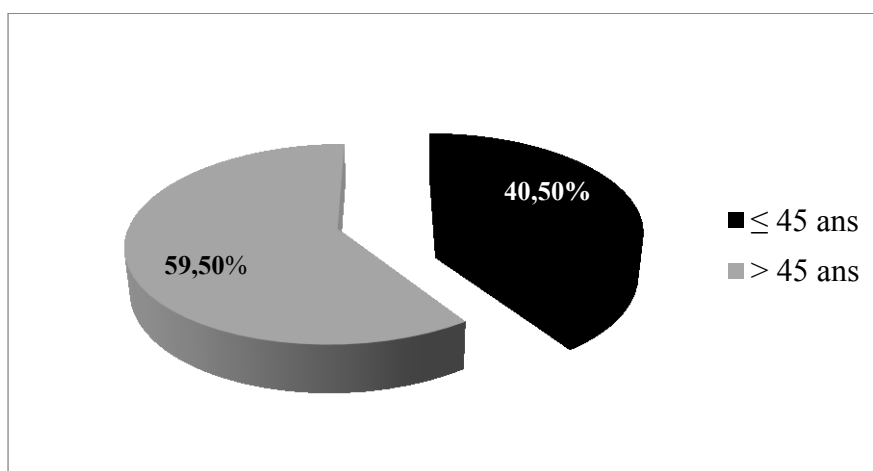


Figure 9 : Répartition de la population étudiée en fonction de l'âge.
n=27 femmes > 45 ans ; n= 17 femmes ≤ 45 ans

Nous avons remarqué que les ménopausées sont les plus touchées, en effet plus de la moitié des femmes ayant une association des deux pathologies sont des ménopausées. Cette prévalence est due à des interactions hormonales qu'elles connaissent à différentes périodes de leur vie, en particulier pendant la ménopause.

4. Le type du diabète le plus dominant :

Les diabétiques de type 2 représentaient 90,5% des cas, alors que le type 1 représente seulement 9,5% des cas (**Figure 10**).

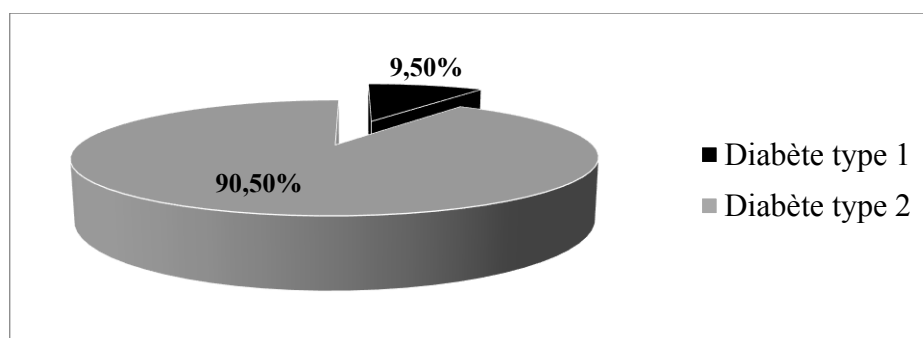


Figure 10 : Répartition en fonction du type de diabète des patients
n=38 femmes DT1 ; n=4 femmes DT2.

Cette répartition montre une nette prédominance du DT2, elle est bien conforme aux proportions habituellement observées dans la population générale qui placent le taux de prévalence du DT2 à plus de 90% de l'ensemble des diabétiques dans le monde.

5. La pathologie thyroïdienne la plus dominante en association avec le diabète :

D'après les résultats, plus de la moitié des patients étaient en hypothyroïdie soit une prévalence estimée à 64,30%, le goitre froid représente 21,4% des cas, tandis que l'hyperthyroïdie a une prévalence estimée à 14,3%.

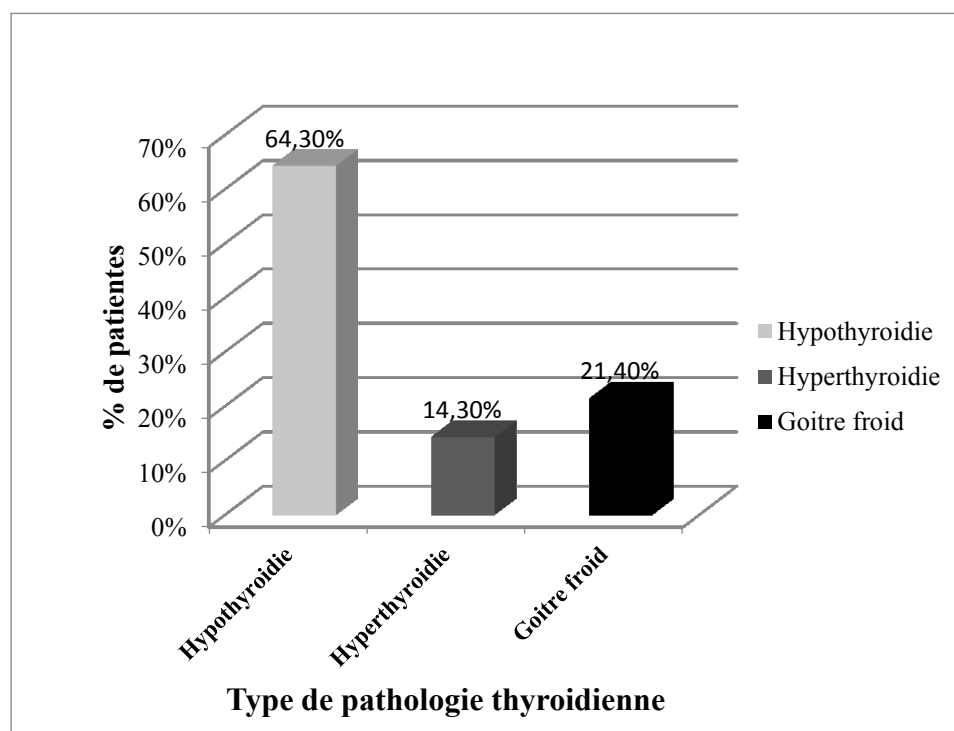


Figure 11 : Répartition des patientes selon le dysfonctionnement thyroïdien
n= 27 d'hypothyroïdie, n=9 de goitre froid, n=6 d'hyperthyroïdie

Résultats et discussion

L'hypothyroïdie est l'affection la plus fréquente dans les cas où il ya une association avec le diabète.

6. Les types d'association diabète-pathologie thyroïdienne :

Les types d'association retrouvés :

DT2+hypothyroïdie chez 27 patientes

DT2+hyperthyroïdie chez 2 patientes

DT2+goitre froid chez 9 patientes

DT1+hyperthyroïdie chez 4 patientes

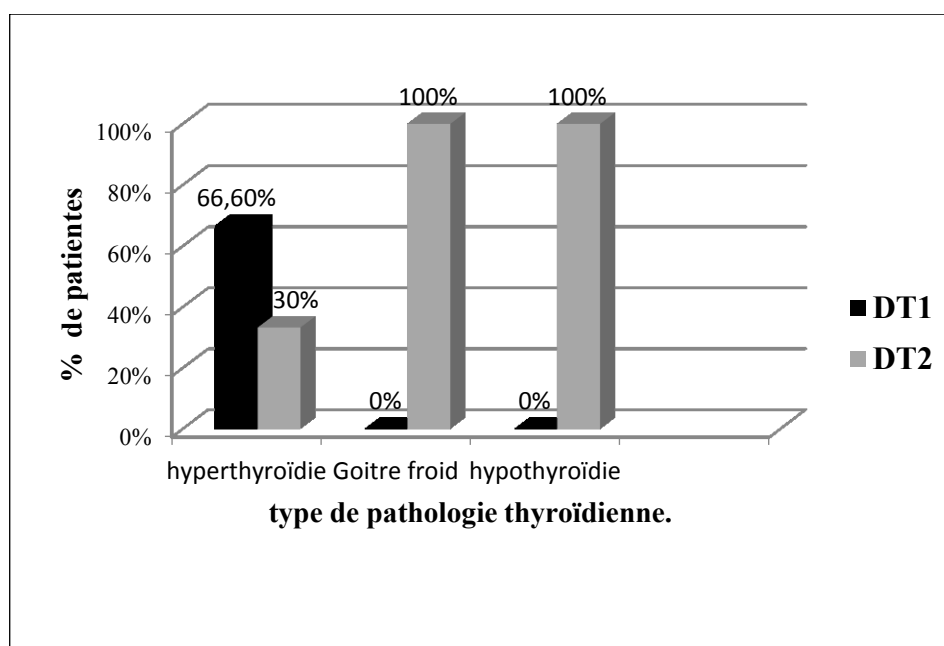


Figure12: Répartition des patients selon le type d'association diabète-pathologie thyroïdienne.

L'association de DT2 et l'hypothyroïdie est celle la plus répandue d'après ces résultats, en effet 100% des femmes ayant l'hypothyroïdie, sont des diabétiques de type 2, contrairement l'hyperthyroïdie se trouve en association majeure avec le DT1 que le DT2, soit une prévalence de 66,6% et 33,3% respectivement.

7. La pathologie thyroïdienne la plus rencontrée selon l'âge :

Après la ménopause, et selon l'âge l'hyperthyroïdie est la pathologie la plus fréquente de la thyroïde qui touche les femmes > 45 ans, en effet sa prévalence est 66,7%. Tandis qu'avant la ménopause, on observe que le goitre froid et l'hypothyroïdie sont les deux pathologies les plus répandues, soit une prévalence estimés à 44,4% et 40,30% respectivement.

Résultats et discussion

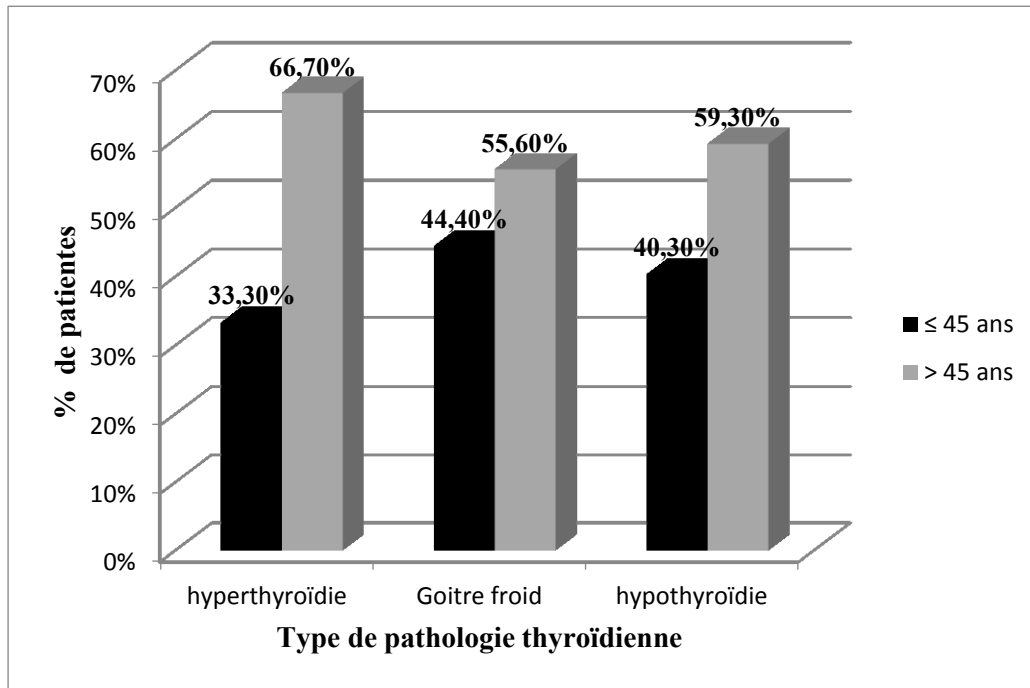


Figure 13 : Répartition des pathologies thyroïdiennes en fonction d'âge.

En ménopause, il n'est pas rare de voir apparaître des troubles thyroïdiens. Ces troubles provenant souvent du vieillissement prématuré de la glande, sans doute lié à la diminution des hormones féminines. Le diagnostic n'est pas facile à cette période où le corps change et où l'organisme doit s'adapter à un nouvel équilibre hormonal. C'est pourquoi, au moindre signe évocateur, les médecins demandent un petit bilan thyroïdien.

8. Les dosages hormonaux selon l'âge :

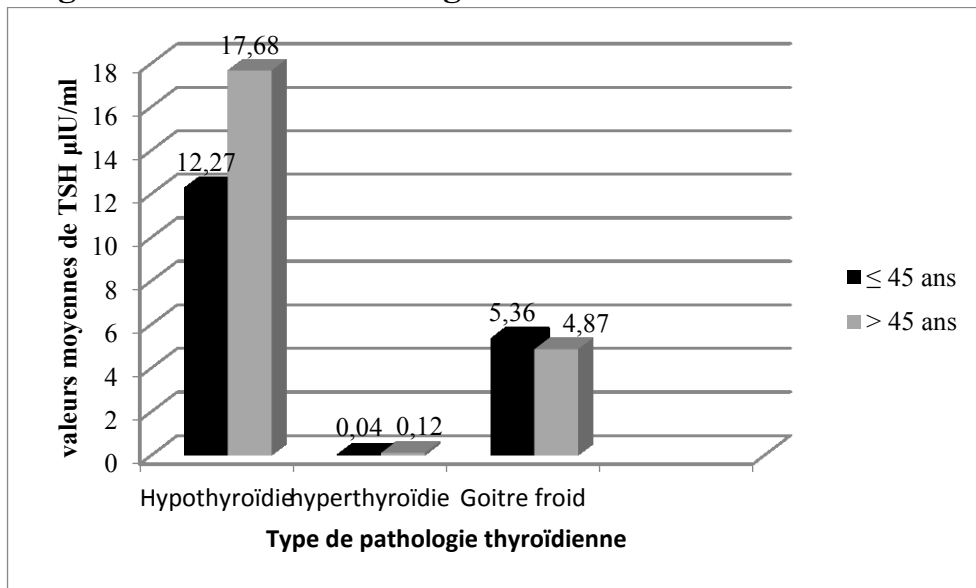


Figure14 : Valeurs moyennes de TSH selon l'âge.

Valeurs de référence = 0.39 - 6.16 µUI /ml

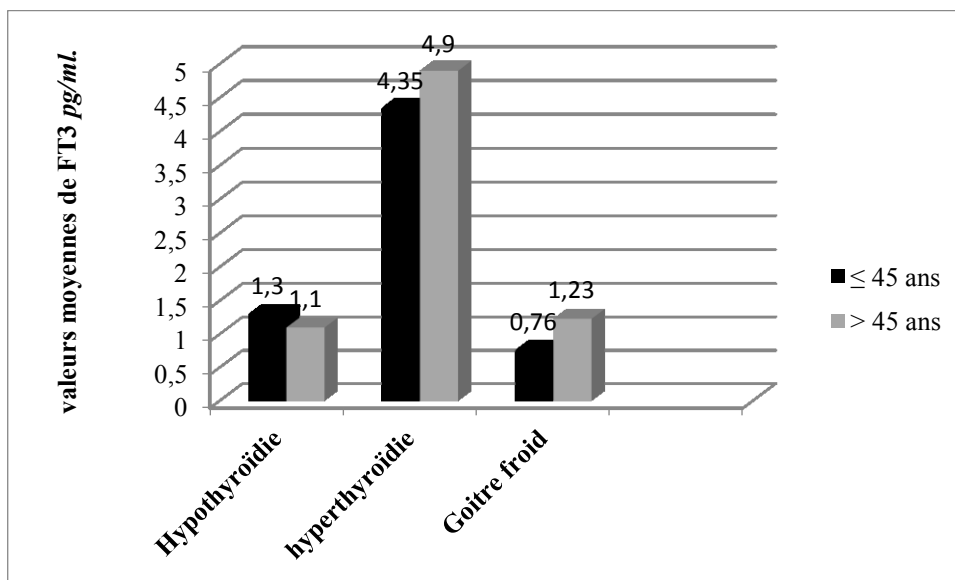


Figure 15: Valeurs moyennes de la FT3 selon l'âge.

Valeurs de référence = 1.4 - 4.2 pg/ml.

Résultats et discussion

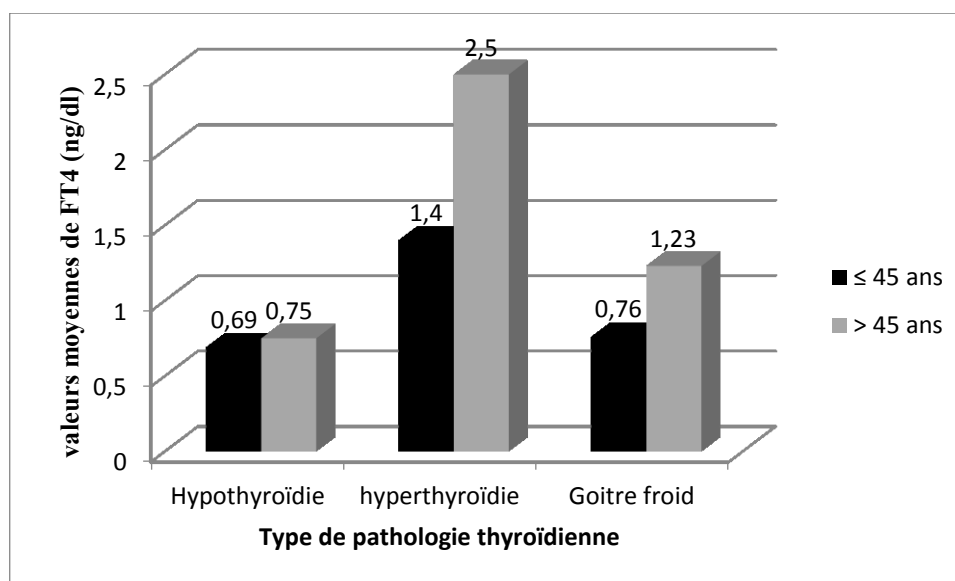


Figure 16: Valeurs moyennes de FT4 selon l'âge.
Valeurs de référence = 0.8 - 2.0 ng/dl.

Les valeurs référentielles de la thyroïde au cours de cette étude correspondent à des taux de T3 compris entre 1,4 et 4,2 ng/ml, aux taux de T4 pris en compte entre 0.8 et 2 ng/dl et aux taux de TSH compris entre 0.39 - 6.16 μ UI/ml.

L'hypothyroïdie est caractérisée par une augmentation de la TSH (figure 14) et par une sécrétion trop faible d'hormones T3 et T4, (figure 15 ; 16). La TSH est le paramètre de référence pour l'évaluation de la fonction thyroïdienne donc un taux trop élevé de TSH est le signe d'un manque de T4 dans le sang, alors en cas de diminution de la T4 dans le sang, l'hypophyse sécrète davantage de TSH pour stimuler la glande thyroïdienne.

L'hyperthyroïdie se caractérise par une diminution de la TSH (figure 14) qui résulte d'une surproduction d'hormones par la glande thyroïde T3 T4 (figure 15; 16). Lorsque la TSH est faible, cela signifie que la thyroïde fabrique trop d'hormones thyroïdienne, plusieurs causes très différentes peuvent engendrer ce phénomène.

Dans le cas de goitre froid, on trouve que la valeur de TSH et de FT4 est normale, avec un faible taux de FT3. Des taux réduits de T3 ont été observés chez des patients diabétiques non contrôlés. Cet «état de T3 bas» pourrait s'expliquer par une altération de la conversion périphérique de T4 en T3 qui se normalise avec une amélioration du contrôle glycémique.

9. Discussion générale :

Au terme de notre étude portant sur l'association entre le diabète et les perturbations thyroïdiennes dans la localité de Mostaganem, nous avons obtenu des résultats qui ont été comparés aux données de la littérature récente et des études antérieures sur les deux troubles endocriniens, diabète et les pathologies thyroïdiennes.

Durant la période d'étude s'étalant de l'année 2018 jusqu'à 31 Mars 2019 nous avons enregistré 657 consultations dans les deux laboratoires d'analyse médical, parmi les quelles 42 femmes ont été admises pour l'association des 2 pathologies (diabète-pathologie thyroïdienne) soit une prévalence de 6.4%. Les résultats obtenus montrent aussi une augmentation en nombre de patientes depuis 2018 à nos jours, soit une déférence de 1,1%. ce résultat est comparable à celui de Perros et ses collaborateurs qui a montré une prévalence globale de 13,4% des maladies de la thyroïde chez les diabétiques en Ecosse (**Perros *et al*, 1995**), d'autres études montre aussi une prévalence d'association des deux maladies de 12,5% en Jordanie, 15% en Espagne et 26% en Arabie saoudite (**Barmpari *et al*, 2017**).

Étant donné que l'insuline et les hormones thyroïdiennes sont étroitement associées au métabolisme cellulaire, l'excès ou le déficit d'une de ces hormones entraîne un dérangement fonctionnel de l'autre sensibilité et spécificité accrues de la TSH a considérablement amélioré l'évaluation du dysfonctionnement de la thyroïde (**Reddy *et al*, 2018**)

La tranche d'âge > 45 ans est la plus touchée 59,5%, en effet plus de la moitié des femmes ayant une association des deux pathologies sont des ménopausées. Cette prévalence est due à des interactions hormonales qu'elles connaissent à différentes périodes de leur vie, en particulier pendant la ménopause. Selon les résultats obtenus, les troubles thyroïdiens de la population étudiée sont plus remarquables à cette tranche d'âge. Ces troubles provenant souvent du vieillissement prématuré de la glande, sans doute lié à la diminution des hormones féminines. Le diagnostic n'est pas facile à cette période où le corps change et où l'organisme doit s'adapter à un nouvel équilibre hormonal. C'est pourquoi, au moindre signe évocateur, les médecins demandent un petit bilan thyroïdien. (**Micheline, 2012**).

Les diabétiques de type2 représentaient la quasi-totalité des cas d'association avec les pathologies thyroïdiennes, soit une prévalence de 90,5%, alors que le type1 représente seulement 9,5% des cas. Une étude réalisée par Barmpari et ses collaborateurs en 2017 montre un résultat comparable, en effet sur les 1015 patientes, 12,6% avaient un DT1 les autres 87,4% étaient atteints de DT2. Une autre étude réalisée en Mali sur l'association diabète et goitre montre que les diabétiques de type2 représentaient 75%; 21% de diabétiques de type1 et 3,1% de diabète secondaire (**Tchoumbou, 2001**). Au contraire,

Résultats et discussion

Perros et ses collaborateurs ont montré une prévalence globale de 13,4% des maladies de la thyroïde chez les diabétiques, la prévalence étant la plus élevée chez les diabétiques de type 1 (31,4%) et la plus faible chez les diabétiques de type 2 avec 6,9%.

Les deux pathologies les plus fréquemment trouvées en association, sont le DT2 et l'hypothyroïdie, soit une prévalence estimée à 64,3%, tandis que l'hyperthyroïdie et le goitre froid se trouvent à moindre échelle soit une prévalence estimée à 21,4% et 14,3% respectivement. Une étude réalisée par Reddy et ses collaborateurs montre que 16,3% des 202 patients atteints de DT2 étaient atteints d'hypothyroïdie infraclinique, 23% d'hypothyroïdie, 4 d'hyperthyroïdie infraclinique et 3 d'hyperthyroïdie (**Demitrost et Ranabir, 2012**).

Toutes les femmes ayant une hypothyroïdie ou goitre froide, sont des diabétiques de type 2, contrairement l'hyperthyroïdie se trouve en association majeure avec le DT1 que le DT2, soit une prévalence de 66,6% et 33,3% respectivement.

Nous n'avons enregistré aucun cas de diabète de type 1 associé à une hypothyroïdie tout comme Wong en chine dans une étude sur 33 diabétiques de type 1 (**Wong, 1994**).

L'hyperthyroïdie altère le contrôle glycémique chez les sujets diabétiques, tandis que l'hypothyroïdie peut augmenter la sensibilité à l'hypoglycémie, ce qui complique la gestion du diabète. En outre, il semble qu'un dysfonctionnement thyroïdien non identifié pourrait avoir un impact négatif sur le diabète et ses complications (**Reddy et al, 2018**).

Les résultats de dosage hormonal montrent un déséquilibre remarquable du taux de la TSH et également la T3 et la T4 chez les femmes diabétiques :

En effet l'hypothyroïdie, la pathologie thyroïdienne la plus fréquente dans cette étude, est caractérisée par une augmentation de la TSH (figure 13) et par une sécrétion trop faible d'hormones T3 et T4, (figure 15 ; 16). Il est admis depuis longtemps que la diminution du taux d'hormones thyroïdiennes et de sa fonction est associée au diabète et aux syndromes correspondants (**Duntas et al, 2011**).

Selon Reddy et ses collaborateurs, l'hypothyroïdie entraîne une réduction du débit de glucose hépatique, de la gluconéogenèse et de l'utilisation du glucose périphérique, prédisposant ainsi à l'hypoglycémie. L'utilisation de médicaments antidiabétiques modifie également la fonction thyroïdienne. Il a été démontré que l'utilisation de la metformine

Résultats et discussion

provoquait la suppression de la TSH chez les patients traités par la lévothyroxine et que l'insuline augmentait le taux de FT4 tout en supprimant le taux de T3 en inhibant la conversion hépatique de la T4 en T3 (**Reddy *et al*, 2018**).

L'hyperthyroïdie se caractérise par une diminution de la TSH (figure13) qui résulte d'une surproduction d'hormones par la glande thyroïde T3 et T4 (figure14 et 15).

Récemment, il a été démontré qu'une altération de la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose et une réduction de la masse de cellules β se produisaient dans les îlots pancréatiques de rats hyperthyroïdiens (**Chen *et al*, 2018**).

Dans le cas de goitre froid, on trouve que la valeur normale de TSH et de FT4 ne reflète pas s'il ya une perturbation, tandis que un faible taux de FT3 peut indiquer le trouble. Des taux réduits de T3 ont été observés chez des patients diabétiques non contrôlés. Cet «état de T3 bas» pourrait s'expliquer par une altération de la conversion périphérique de T4 en T3 qui se normalise avec une amélioration du contrôle glycémique.

Des taux plus élevés d'insuline en circulation associés à une résistance à l'insuline ont mis en évidence un effet prolifératif sur le tissu thyroïdien, ce qui a entraîné une plus grande taille de la thyroïde et une formation accrue de nodules (**Hage *et al*, 2011**).

Conclusion et perspectives :

La relation entre les troubles de la thyroïde et le diabète sucré est caractérisée par une interaction interdépendante complexe. L'hyperthyroïdie altère le contrôle glycémique chez les sujets diabétiques, tandis que l'hypothyroïdie peut augmenter la sensibilité aux hypoglycémies, ce qui complique la gestion du diabète.

De plus, les hormones thyroïdiennes peuvent également modifier le métabolisme des glucides via son interaction avec la leptine, l'adiponectine et les hormones intestinales, notamment la ghréline. Cependant, cette association et la modification des effets métaboliques qui en résultent nécessitent des recherches supplémentaires. De plus, il semble qu'un dysfonctionnement thyroïdien non identifié pourrait avoir un impact négatif sur le diabète et ses complications.

L'association entre ces deux troubles est reconnue depuis longtemps, bien que la prévalence du dysfonctionnement de la thyroïde dans la population diabétique varie considérablement entre les études.

Dans notre étude on note une nette prédominance de DT2 en association avec l'hypothyroïdie, notamment chez les ménopausées.

Au cours des dernières années, les hormones thyroïdiennes ou leurs agonistes ont été considérés pour le traitement du prédiabète et du diabète présentant des symptômes hypothyroïdiens. Des concentrations appropriées d'hormones thyroïdiennes et des voies de signalisation chez l'adulte sont nécessaires au maintien d'une fonction pancréatique normale. Ces voies nécessitaient également des recherches plus poussées, qui pourraient ouvrir une nouvelle ère pour le diagnostic et le traitement du diabète et des maladies connexes.

Au terme de cette étude, il ne faut pas oublier de mentionner qu'une approche systématique des tests de la thyroïde chez les sujets diabétiques est favorable; Cependant, aucune directive définitive n'existe concernant le dépistage du dysfonctionnement de la thyroïde chez les patients diabétiques.

Références bibliographiques

- Ambert E** (2010). Hypothyroïdie : conseil et délivrance à l'officine. Thèse Soutenue Publiquement A La Faculté De Pharmacie Den Grenoble.
- Anonyme** (2007). Synthèse diabète. PP : 12-16
- Anonyme** (2012). Diabète sucré. PP : 1-4
- Arbouche L** (2007). Les effets du traitement substitutif post ménopausique chez la diabétique de type 2, sur le métabolisme des lipoprotéines et le métabolisme glucidique. Thèse doctorat d'état en Médecine .Univ d'Alger, Algérie.16-23
- Atallah S** (2007). Metabolic Disturbance in Diabetic Patients with and without Urinary Ketone Bodies. Thèse de doctorat d'état en Biologie.Univ de Constantine.9-11
- Barmpari M., Kokkorou M., Micheli A., Alexiou I., Spanou E., Noutsou M., Thanopoulou A** (2017). Thyroid Dysfunction among Greek Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus as a Disregarded Comorbidity. *Journal of Diabetes Research*, 2017, 1–7.
- Blickle J** (2010) .Complications métaboliques aiguës (comas chez le diabétique) .Livre, Masson éd.292-296
- Brenta G** (2010). Diabetes and thyroid disorders. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 10(4), 172–177.
- Brouet C** (2010). Les Pathologies Thyroïdiennes : Enquête sur le ressenti des patients. Thèse De Doctorat En Pharmacie Université Henri Poincaré, Nancy1 Faculté De Pharmacie.
- Canaris G., Manowitz N., Mayor G., Ridgway E** (2000). "The colorado thyroid disease prevalence study," *Archives of Internal Medicine*, vol. 160, no. 4, pp. 526–534.
- Chen C., Xie Z., Shen Y., et Xia S. F** (2018). *The Roles of Thyroid and Thyroid Hormone in Pancreas: Physiology and Pathology. International Journal of Endocrinology*, 1–14.

Références bibliographiques

- Claire M., Stéphane B** (2004) .Médias Transcontinental inc; Le diabète menace l'Afrique
- Daniel W** (1995). Le diabète sucré. in *Harrison Medecine interne* ,treizième édition, Paris .Arnette S.A : 1979-2006.
- Decherf S., Seugnet I., Kouidhi S., Lopez-Juarez A., Clerget M., Demeneix B** (2010). "Thyroid hormone exerts negative feedback on hypothalamic type 4 melanocortin receptor expression," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 107, no. 9, pp. 4471–4476.
- Dehayem M** (2011).Définition, classification et physiopathologie des diabètes
- Demitrost L, Ranabir S** (2012). Thyroid dysfunction in type 2 diabetes mellitus: a retrospective study. *Indian J Endocrinol Metabolism*; 16 (Suppl 2):S334.
- Den Hollander G., Wulkan R., Mantel M., Berghout A** (2005). "Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function," *Clinical Endocrinology*, vol. 62, no. 4, pp. 423–427.
- Dupouy J** (1992).Hormones et grandes fonctions .Edition Marketing .Edition des préparations grandes écoles médecines n, 4 ,211
- Elainen., Katjahoehn E** (2015). Anatomie et physiologie humaines .9eme édition. Pearson. P: 1-2
- Feely J., Isles T** (1979). "Screening for thyroid dysfunction in diabetics," *British Medical Journal*, vol. 1, no. 6179, p. 1678. View at Google Scholar · View at Scopus
- Feldman E., Nelson R** (1996).Hypothyroidism.In: *Canine and feline endocrinology and reproduction*, 55-117.Saunders WB Co (ed) philadelphia.
- Gossot., Debrosse., Magdeleinat** (2010). Institut Mutualiste Montsouris: Département Thoracique. 10:4585-4675.

Références bibliographiques

- Gray R., Irvine W., Clarke B** (1979). "Screening for thyroid dysfunction in diabetics," British medical journal, vol. 2, no. 6202, p. 1439, 1979. View at Google Scholar
· View at Scopus
- Grimaldi A** (2009). Traité de diabétologie. 2e éd. Paris, France: Médecine Sciences Llamation.
- Hage M, Zantout M, Azar S** (2011). Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus. Journal of Thyroid Research, 1–7
- Halbron M** (2000). Diabète et médicaments : Risque iatrogène. Encyclo Med chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, Paris) Endocrinologie Nutrition, 10-366-R-40. 7p
- Hazard J., Perlemuter L** (2000) .Endocrinologie, 4ème édition, Editions Masson, 484 pages, p.125.
- Hennen G** (2001). La Glande Thyroïde. In : Hennen G. Endocrinologie, De Boeck Université, Paris.229-276.
- Herbomez M** (2010). Évaluation biologique de la fonction thyroïdienne, Les maladies de la thyroïde. Ed Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins.
- Hollowell J., Staehling N., Dana Flanders W et al** (2002). "Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)," Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, vol. 87, no. 2, pp. 489–499.
- Jean P** (2007).Billon Iodé : Intérêt Et Méthode D'exploration Au Laboratoire 7 Journées Marocain De Biochimie Clinique Marrakech Médical.05 :13.
- Jérôme C., Hervé M** (2011).Hyperthyroïdie. La revue du praticien ; Vol. 61 : 1-17 .
- Kalbermatten B., Jaafar J., Jornayvaz F., et al** (2014). Traitement combiné d'insuline et d'analogue du GLP-1 : qu'en attendre ?. Rev Med Suisse;10:1235-1240.

Références bibliographiques

- Kebieche M** (2009). Activité biochimique des extraits flavonoïdiques de la plante *Ranunculus repens* L : effet sur le diabète expérimental et l'hépatotoxicité induite par l'Epirubicine .Thèse de doctorat en biologie. Univ, Constantine, Algérie.7-16
- Klein M** (2009). Relations entre le diabète sucré de type 2 et l'amyloidose chez le .Thèse d'état en vitrine .Univ de Toulouse, France.17-88
- Laing S., Swerdlow A., Slater S., et al** (1999).The British Diabetic Association Cohort Study, I: all-cause mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus.*Diabet Med*; 16 .pp: 459-65.
- Lauralee S** (2015). Physiologie humaine Anatomie /Physiologie. P746. 32
- Lefèbvre P** (2011). Le rôle du glucagon dans la physiopathologie du diabète. *Med Mal Metab* 2011;5(2):139-137.
- Mallard B** (2010). Gériatrie. Principaux processus, Estem. P : 76.
- Martin S** (2010).Le Cancer De La Thyroïde. Conférences Récentes Entre Médecins Spécialistes De La Thyroïde En Europe. Éditions Nucléon.
- Micheline O** (2012). Les interactions hormonales qui mènent à l'hypothyroïdie chez les femmes. Éditions Sully. Pharmacie Den Grenoble. À 222.
- Monnier L., Colette C** (2010). Le diabète .Livre. Masson ; éd .France.37-45
- Observatoire Régional de la santé Réunion** (2015). Le diabète. Ile de La Réunion, France: ORS Réunion.
- Orban J., Ichai C** (2008). Complications métaboliques aiguës du diabète .Rev, Elsevier ; n°17.761-766
- Pérez M** (2007). Physiologie De La Glande Thyroïde. Faculté De Médecine Montpellier-Nimes.

Références bibliographiques

- Perros P, McCrimmon R, Shaw G, Frier B** (1995), "Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening," *Diabetic Medicine*, vol. 12, no. 7: 622–627.
- Piketty M** (2001). *Physiologie De La Thyroïde*. In : Vaubourdolle M. Et Al. *Biochimie Structurale Métabolique Et Clinique*, 2ème Edition, Groupe Liaisons Santé, Rueil Malmaison. 569-585.
- Portha B** (2007). *Insuline : de la production au mode d'action*. In Cano N, Barnoud D, Schneider SM et al [Dir]: *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. 3e éd. Paris: Springer:161-164.
- Quevauvilliers J** (2007) .*Dictionnaire médical*, 5ème édition, Elsevier Masson Paris
- Reddy KS, Pragnanjali E, Dorsanamma M, Nagabushana MV** (2018). A study of prevalence of thyroid disorders in type 2 diabetic patients in tertiary care hospital. *International Journal of Advances in Medicine*; 5(6):1383-1387
- Ryndak-Swiercz A** (2010). *Ontogenèse, anatomie, histologie et physiologie de la thyroïde; Les maladies de la thyroïde*. Ed Elsevier Masson SAS, 62, Paris, France: 3-11.
- Saad M., Bernaba B et al** (2002). "Insulin regulates plasma ghrelin concentration," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 87, no. 8, pp. 3997–4000.
- Saltiel A., Kahn C** (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 414:799-806.
- Schlenker E** (2012). Effects of hypothyroidism on the respiratory system and control of breathing: Human studies and animal models. *Respiratory physiology & neurobiology*, 181, 123-131.
- Schussler G** (2002). The Thyroid Binding Proteins. *Thyroid*, 10, 141-9.
- Sophi-Gariepy M** (2007). *Troubles Thyroïdiens. Diagnostique et surveillance biologique des maladies thyroïdiennes*.

Références bibliographiques

- Spinas G., Lehmann R** (2001). Diabète sucré: Diagnostic, classification et pathogenèse. Rev ; Forum Med ; No 20.520p
- Tchoumbou K** (2001) .Association diabète et goitre dans le service de Médecine interne de l'hôpital du PointG. [Thèse: Med], Université de Bamako: 1-59.
- Wemeau J** (2010).Les Maladies De La Thyroïde, Elsevier Massons Paris. 186. Passim.
- Wémeau J., Sadoul J., Herbomez M., Monopeyssen H., Tramalloni J., le teurtre E., et al** (2011). Recommendations of the French society of endocrinology for the management of thyroid nodule presse medical: 40(9851)793-826. 50.
- Wémeau J., Vialettes B., Schlienger J** (2014). Endocrinology, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien. Paris, france: Masson.
- Willem D** (2011). Les pathologies de la thyroïde. P : 12-15-24.
- Willem J** (2010). Les pathologies de la thyroïde, les comprendre, les traiter. Edition du Dauphin, 172 pages.
- Wong G** (1994). Insulin dependent diabetes mellitus in southern Chinese children, an over view. J Pediatr Child Health ; 30:490-91.
- Young J** (2011). Hypothyroïdie, Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. Ed Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, France : 357-369
- Youssef D** (2007). Complications métaboliques aiguës du diabète en milieu de réanimation au point «G». Thèse doctorat d'état en Médecine .Univ de Bamako, Mali.25-48